

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 850**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01) A61P 1/02	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012 E 15191536 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 3002278**

54 Título: **Compuesto de guanidina**

30 Prioridad:

15.03.2011 JP 2011056031

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.08.2017

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIHARA, KOUSEI;
SUZUKI, DAISUKE;
YAMAKI, SUSUMU;
YAMADA, HIROYOSHI;
MIHARA, HISASHI y
SEKI, NORIO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 628 850 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

Compuesto de guanidina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de guanidina que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con la proteína de adhesión vascular-1 (en lo sucesivo abreviada como VAP-1).

10

Técnica anterior

VAP-1 es una amina oxidasa (amina oxidasa sensible a la semicarbazida, SSAO) que es abundante en el plasma humano (documento no de patente 1) y muestra una expresión notablemente aumentada en el endotelio vascular y en el músculo liso vascular de las regiones inflamatorias. Aunque hasta hace poco tiempo no se ha aclarado el papel biológico de VAP-1, el gen de VAP-1 se clonó en 1998 y se ha comunicado que VAP-1 es una proteína de membrana que regula el enrollamiento y la migración de los linfocitos y las células NK como una molécula de adhesión regulada por la expresión de citocinas inflamatorias. Aunque se desconoce la amina que actúa como sustrato, se considera que es metilamina generada en cualquier parte de un organismo vivo. También se sabe que el peróxido de hidrógeno y los aldehídos producidos debido a la actividad de amina oxidasa en la molécula son factores importantes de la actividad de adhesión.

15

20

25

Un informe reciente ha demostrado que la actividad enzimática de VAP-1 en plasma aumenta en pacientes con diabetes mellitus, ya sea de tipo I o de tipo II y el aumento es particularmente destacable en pacientes con diabetes mellitus que padecen complicaciones por retinopatía (documentos no de patente 2 y 3).

Además, se ha comunicado que VAP-1 está relacionada con las siguientes enfermedades:

30

(1) cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes mellitus y artrosis (documentos de patente 1 y 2);

(2) daño en el endotelio (en la diabetes mellitus, la aterosclerosis y la hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus y la uremia, dolor relacionado con la gota y la artritis y retinopatía (en pacientes de diabetes mellitus) (documento de patente 3);

35

(3) enfermedades o afecciones inflamatorias (del tejido conectivo) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artrosis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide eritematoso, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil); enfermedades o afecciones inflamatorias gastrointestinales [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), afecciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis) y estomatitis aftosa recurrente]; enfermedades o afecciones inflamatorias del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y lesión por isquemia-reperfusión relacionada con el ictus isquémico); enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias (asma, síndrome de la dificultad respiratoria del adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o afecciones inflamatorias

40

(crónicas) de la piel (psoriasis, lesiones alérgicas, líquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y pitiriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus y complicaciones a causa de la diabetes mellitus) incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares (arterioesclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autonómica), úlceras del pie, problemas de articulaciones y riesgo aumentado de infecciones); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o la función de adipocitos o la función de células musculares lisas (arterioesclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arteriosclerosis ateromatosa, arterioesclerosis no ateromatosa, enfermedad isquémica del corazón, incluyendo infarto de miocardio y oclusión arterial periférica, enfermedad y fenómeno de Raynaud y tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedades inflamatorias intestinales; y dermatosis de la piel (documentos de patente 4, 5 y 6 y documentos no de patente 4 y 5);

45

(4) diabetes mellitus (documento de patente 7);

50

(5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina, ictus, amputación, ceguera e insuficiencia retinal)] y edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético) (documentos de patente 8 y 9); y

60

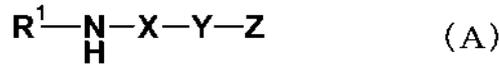
(6) hepatitis, trasplantes y similares.

En consecuencia, los compuestos que actúan sobre una enzima VAP-1 pueden usarse como un agente para prevenir y/o tratar las enfermedades anteriormente descritas.

65

Por otra parte, en el Documento de Patente 9, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (A) tiene actividad inhibidora de VAP-1.

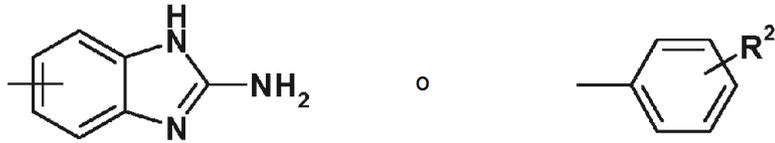
[Quim. 19]



(en la que Z representa

5

[Quim. 20]

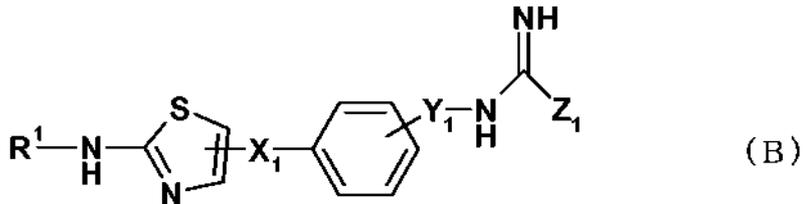


Para los otros símbolos en la fórmula, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

10

Además, en el Documento de Patente 10, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (B) tiene una actividad inhibidora de VAP-1.

[Quim. 21]



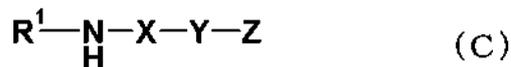
15

(Para los símbolos en la fórmula, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

En el Documento de Patente 11, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (C) tiene actividad inhibidora de VAP-1 y es eficaz en aplicaciones para el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1, en particular, edema macular.

20

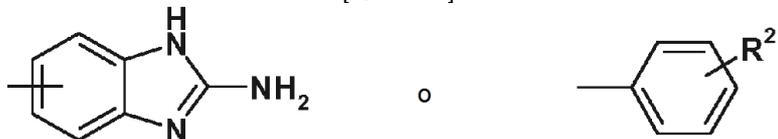
[Quim. 22]



25

(en la que Z representa

[Quim. 23]



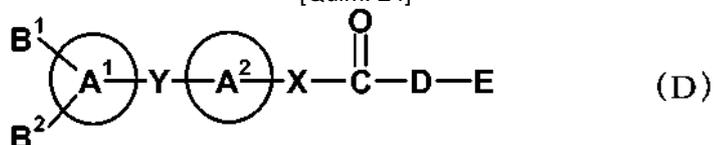
30

Para los otros símbolos en la fórmula, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

Además, en el Documento de Patente 12, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (D) tiene actividad inhibidora de VAP-1.

35

[Quim. 24]



(en la que

D representa -NR³ y E representa amino que puede estar sustituido (amino opcionalmente sustituido), para los otros símbolos, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

5 En el Documento de Patente 13, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (E) tiene actividad inhibidora de VAP-1.

[Quim. 25]



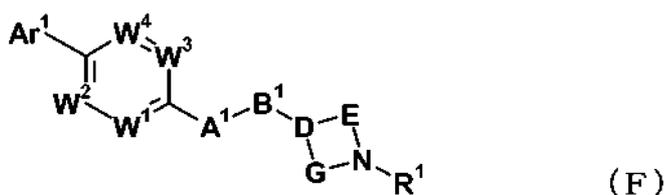
10 (en la que

X representa un resto divalente obtenido a partir de tiazol que puede estar sustituido (resto divalente obtenido a partir de tiazol opcionalmente sustituido),

15 Z representa A-B-D-E, A representa un resto divalente obtenido a partir de benceno que puede estar sustituido (resto divalente obtenido a partir de benceno opcionalmente sustituido) o un resto divalente obtenido a partir de tiofeno que puede estar sustituido (resto divalente obtenido a partir de tiofeno opcionalmente sustituido), B representa -(CH₂)₁-NR²-CO-, D representa -NR³ y E representa amino que puede estar sustituido (amino opcionalmente sustituido), para los otros símbolos, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

20 En el Documento de Patente 14, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (F) tiene actividad agonista de GPR119 y por tanto es útil para, por ejemplo, el tratamiento de diabetes mellitus o similar.

[Quim. 26]



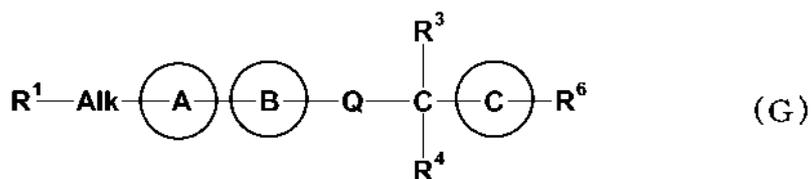
25

(Para los símbolos en la fórmula, consúltense las publicaciones de patente correspondientes)

En el Documento de Patente 15, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (G) tiene actividad agonista de GPR119 y por tanto es útil para, por ejemplo, el tratamiento de diabetes mellitus o similar.

30

[Quim. 27]

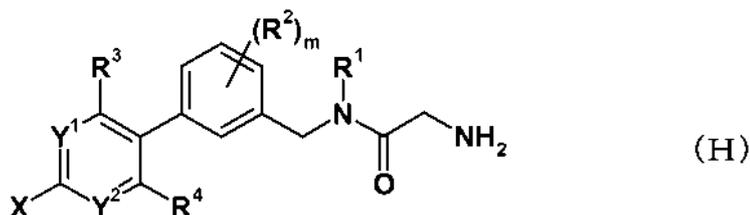


35

En el Documento de Patente 16, que es una solicitud de patente publicada después de la fecha de presentación de la solicitud que forma la base de prioridad de la presente solicitud, se desvela que un compuesto representado por la fórmula (H) tiene actividad de VAP-1.

40

[Quim. 28]



Técnica relacionada

Documento de patente

- 5 Documento de Patente 1: JP-A-61-239891
 Documento de Patente 2: Patente de Estados Unidos N.º 4.888.283
 Documento de Patente 3: Opúsculo de Publicación Internacional WO 93/23023
 Documento de Patente 4: Opúsculo de Publicación Internacional WO 02/02090
 Documento de Patente 5: Opúsculo de Publicación Internacional WO 02/02541
 10 Documento de Patente 6: Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2002/0173521
 Documento de Patente 7: Opúsculo de Publicación Internacional WO 02/38152
 Documento de Patente 8: Opúsculo de Publicación Internacional WO 02/38153
 Documento de Patente 9: Opúsculo de Publicación Internacional WO 04/067521
 Documento de Patente 10: Opúsculo de Publicación Internacional WO 06/011631
 15 Documento de Patente 11: Opúsculo de Publicación Internacional WO 04/087138
 Documento de Patente 12: Opúsculo de Publicación Internacional WO 09/145360
 Documento de Patente 13: Opúsculo de Publicación Internacional WO 09/096609
 Documento de Patente 14: Opúsculo de Publicación Internacional WO 08/025800
 Documento de Patente 15: Opúsculo de Publicación Internacional WO 08/070692
 20 Documento de Patente 16: Opúsculo de Publicación Internacional WO 11/034078

Documento no de patente

- Documento no de patente 1: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 747-749, 2007
 25 Documento no de patente 2: Diabetologia, Vol. 42, pp. 233-237, 1999
 Documento no de patente 3: Diabetic Medicine, Vol. 16, pp. 514-521, 1999
 Documento no de patente 4: Diabetologia, Vol. 40, pp. 1243-1250, 1997
 Documento no de patente 5: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 841-843, 2007

30 **Divulgación de la invención**

Problemas que deben resolverse por la invención

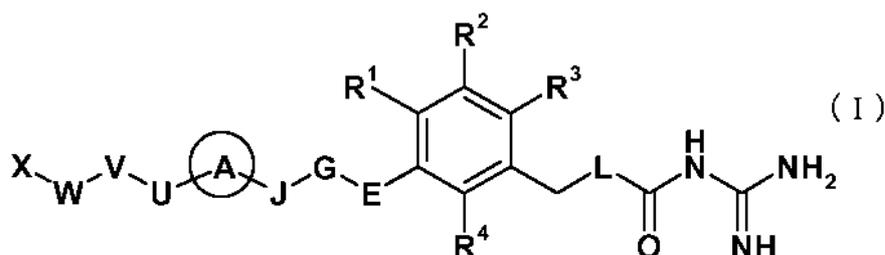
La presente invención proporciona un compuesto que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

Medios para resolver los problemas

40 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos acerca de un compuesto que tiene actividad inhibidora de VAP-1 y por consiguiente, descubrieron que un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo muestra una excelente actividad inhibidora de VAP-1 y es útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, en particular, retinopatía diabética o edema macular diabético, completando por tanto la presente invención.

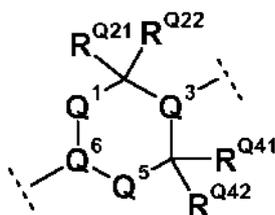
45 Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

[Quim. 29]



50 en la que

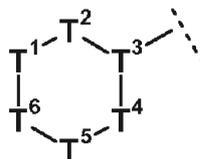
A es



en la que Q^1 es un enlace sencillo, Q^3 es N, Q^5 es un enlace sencillo y Q^6 es CR^{Q61} , R^{Q21} , R^{Q22} , R^{Q41} , R^{Q42} y R^{Q61} son H,

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí, y son H o halógeno,
 E es un enlace sencillo,
 G es un enlace sencillo,
 J es un enlace sencillo,
 L es O o NH,
 10 U es un enlace sencillo u O,
 V es un enlace sencillo o alquileno C_{1-6} que puede estar sustituido con oxo (=O),
 W es un enlace sencillo,

X es



- 15 en la que T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$ o NR^{T23} , T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$ o NR^{T43} , T^5 es un enlace sencillo, $(CR^{T51}R^{T52})_m$ o NR^{T53} , T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$ > O o NR^{T63} , RT^{11} , RT^{12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T23} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T43} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T53} , R^{T61} , R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, halógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo de anillo hetero que puede estar sustituido, O-(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido), NH(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido), N(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido)₂, NH(arilo que puede estar sustituido), N(arilo que puede estar sustituido)₂, SO_2 -(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido) o SO_2 -(cicloalquilo que puede estar sustituido), o R^{T11} y R^{T61} , R^{T11} y R^{T63} , R^{T13} y R^{T61} , R^{T13} y R^{T63} , R^{T21} y R^{T31} , R^{T23} y R^{T31} , R^{T41} y R^{T51} , R^{T43} y R^{T53} , o R^{T43} y R^{T53} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T11} y R^{T12} , R^{T21} y R^{T22} , R^{T41} y R^{T42} , R^{T51} y R^{T52} , o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O) y m es 1 o 2. Adicionalmente, además, a menos que se especifique lo contrario, en el caso donde los símbolos de las fórmulas químicas en la presente memoria descriptiva también se usan en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

- 30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

- Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

- Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, al uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1 y a un método para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Efectos de la invención

- 45 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibitoria sobre VAP-1 y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

- Además, las enfermedades relacionadas con VAP-1 se refieren a enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en:

(1) cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes mellitus y artrosis;

(2) daño en el endotelio (en la diabetes mellitus, la aterosclerosis y la hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus y la uremia, dolor relacionado con la gota y la artritis y retinopatía (en pacientes de diabetes mellitus);

5 (3) enfermedades o afecciones inflamatorias (del tejido conectivo) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artrosis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide eritematoso, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide juvenil); enfermedades o afecciones inflamatorias gastrointestinales [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), afecciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis) y estomatitis aftosa recurrente]; enfermedades o afecciones inflamatorias del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y lesión por isquemia-reperfusión relacionada con el ictus isquémico); enfermedades o afecciones pulmonares inflamatorias (asma, síndrome de la dificultad respiratoria del adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o afecciones inflamatorias (crónicas) de la piel (psoriasis, lesiones alérgicas, líquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y pitiriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus y complicaciones a causa de la diabetes mellitus) incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares (arterioesclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autonómica), úlceras del pie, problemas de articulaciones y riesgo aumentado de infecciones); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o la función de adipocitos o la función de células musculares lisas (arterioesclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arteriosclerosis ateromatosa, arterioesclerosis no ateromatosa, enfermedad isquémica del corazón, incluyendo infarto de miocardio y oclusión arterial periférica, enfermedad y fenómeno de Raynaud y tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedades inflamatorias intestinales; y dermatosis cutáneas;

(4) diabetes mellitus;

15 (5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina, ictus, amputaciones, ceguera e insuficiencia retinal)], edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético); y

(6) hepatitis y trasplantes.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

35

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C₁₋₆" se refiere un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que en lo sucesivo se denomina simplemente C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similares. En otra realización, este es alquilo C₁₋₄, y en otra realización más, alquilo C₁₋₃.

40

El "alqueno C₂₋₆" se refiere un alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo o similares. En otra realización, este es alqueno C₂₋₄, y en otra realización más, alqueno C₂₋₃.

45

El "alqueno C₁₋₆" se refiere un alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, dimetileno, trimetileno o similares. En otra realización, este es alqueno C₁₋₄, y en otra realización más, alqueno C₁₋₃.

50

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado C₃₋₁₀, que puede tener un puente. Este es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares. En otra realización, este es cicloalquilo C₃₋₈, y en otra realización más, cicloalquilo C₃₋₆.

55

El "cicloalqueno" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo insaturado C₃₋₁₀, sin incluir un grupo de anillo de hidrocarburo aromático. Este es, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo o similares. En otra realización, este es cicloalqueno C₃₋₈, y en otra realización más, cicloalqueno C₃₋₆.

60

El "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, de monocíclico a tricíclico, e incluye un grupo de anillo condensado con cicloalqueno C₅₋₈ en su sitio de doble enlace. Este es, por ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo o similares. En otra realización, este es fenilo.

65

El "hetero anillo" significa un grupo de anillo seleccionado entre i) uno monocíclico de 3 a 8 miembros, y en otra realización, un hetero anillo de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y ii) un heteroanillo de bi- a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, formado por la fusión de anillo de dicho hetero anillo monocíclico con uno o dos anillos,

que se seleccionan entre el grupo que consiste en un hetero anillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C₅₋₈ y cicloalqueno C₅₋₈. El átomo de anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para dar una forma de óxido o un dióxido.

5 Los ejemplos del grupo "hetero anillo" incluyen las siguientes realizaciones:

(1) Grupos de hetero anillo saturado monocíclico

10 (a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, hexametilenoimino, homopiperazinilo y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, oxazepanilo y similares;

15 (c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tetrahidrotiopianilo y similares;

(d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxatiolanilo y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dixolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y similares;

20

(2) Grupos de hetero anillo insaturado monocíclico

(a) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, azepinilo y similares;

25 (b) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, dihidrotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinilo y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, tiepinilo, dihidroditiopianilo, dihidroditiopiridilo, 2H-tiopianilo y similares;

30 (d) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, dihidroxatiopianilo y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, furilo, dihidrofurilo, piranilo, 2H-piranilo, oxepinilo, dioxolilo y similares;

35

(3) Grupos de hetero anillo saturado policíclico condensado

(a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, quinuclidinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonanilo y similares;

40 (b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, tritiazaindenilo, dioxoloimidazolidinilo y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, 2,6-dioxabicyclo[3.2.2]oct-7-ilo y similares;

45

(4) Grupos de hetero anillo insaturado policíclico condensado

(a) aquellos que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolidinilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, dihidroimidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, piridopirrolidinilo, triazolopiperidinilo, 9,10-dihidroacridina y similares;

(b) aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiadiazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxadinilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, tiazolopiperidinilo, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d][1,3]tiazol-2-ilo, 10H-fenotiazina y similares;

(c) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo, benzoditiopianilo, cromanilo, dibenzo[b,d]tienilo y similares;

55 (d) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzoxatiopianilo, fenoxazinilo y similares;

(e) aquellos que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzodioxolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, iso-benzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromenilo, dibenzo[b,d]furanilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, xantenilo y similares;

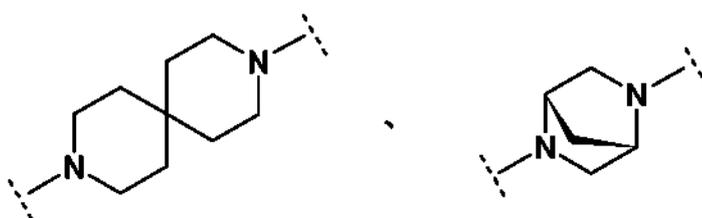
65

etc.

Además, el grupo "hetero anillo" en los apartados (1) a (4) anteriores se describe como un grupo monovalente, pero este puede representar un grupo divalente o superior en algunos casos.

- 5 El grupo de "hetero anillo" incluye un grupo de anillo hetero bicíclico que tiene un enlace espiro o un grupo de hetero anillo que tiene una estructura de puente, y este puede ser, por ejemplo, un grupo de anillo como se muestra más adelante.

[Quim. 30]



- 10 El grupo de "hetero anillo monocíclico" se refiere a un grupo de anillo hetero que tiene una estructura de anillo que no está condensada con otros anillos como en los apartados (1) y (2), entre los grupos de "hetero anillo" anteriores.

- 15 El grupo de "hetero anillo saturado monocíclico" se refiere a un grupo de hetero anillo que está saturado como en el apartado (1), entre los grupos de "hetero anillo monocíclico" anteriores.

- 20 El grupo de "hetero anillo que contiene nitrógeno" se refiere a uno que contiene al menos un átomo de nitrógeno, como en el apartado (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), (3)(a), (3)(b), (4)(a), (4)(b) y similares, entre los "hetero anillos" anteriores.

- El grupo de "hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a uno que contiene al menos un átomo de nitrógeno, como en el apartado (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b) y similares, entre los grupos de "hetero anillo monocíclico" anteriores.

- 25 El grupo de "hetero anillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo de hetero anillo insaturado, como en el apartado (2)(a), (2)(b) y similares, entre los grupos de "hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno" anteriores.

- 30 El grupo de "hetero anillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo de heteroanillo saturado, como en el apartado (1)(a), (1)(b) y similares, entre los grupos de "hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno" anteriores.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

- 35 En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede estar sustituido" representa sin sustitución o sustitución con 1 a 5 sustituyentes". Además, si este tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes los unos de los otros.

- 40 Los ejemplos del sustituyente aceptable usado en la presente memoria descriptiva incluyen los grupos mostrados en los apartados (a) a (n) más adelante, que pueden ser grupos químicamente aceptables. Además, en otra realización, los sustituyentes pueden ser los grupos mostrados en los apartados (a) a (m) más adelante.

(a) halógeno.

- 45 (b) OH, O-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con OH, COOH, COO-(alquilo C₁₋₆), O-(alquilo C₂₋₆), arilo, uno o más grupos de hetero anillo (en los que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con OH, cicloalquilo o alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con oxo (=O)) u oxo (=O)), O-(grupo de hetero anillo) u O-(arilo) (en el que el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)); en otra realización, OH, O-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con COOH, COO-(alquilo C₁₋₆), O-(alquilo C₁₋₆ alquilo) o arilo) u O-(arilo) (en el que el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)); en otra realización más, OH, O-(alquilo C₁₋₆) u O-(arilo); y en otra realización adicional más, OH u O-(alquilo C₁₋₆).

- 50 (c) amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más oxo (=O), OH, O-(alquilo C₂₋₆) o arilo), SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo (en el que el arilo puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo C₁₋₆)) o uno o más grupos de hetero anillo, o nitro; en otra realización, amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más oxo (=O), OH, O-(alquilo C₁₋₆) o arilo), SO₂-alquilo C₁₋₆, arilo (en el que el arilo puede estar sustituido con COOH) o grupos de hetero anillo, o nitro; en otra realización, amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, arilo o grupos de hetero anillo, o nitro.

(d) CHO, CO-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con OH, O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O)),

CO-(cicloalquilo) (en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con OH), CO-(arilo), CO-(grupo de hetero anillo) (en el que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) o ciano; y en otra realización, CHO, CO-(alquilo C₁₋₆), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de hetero anillo) o ciano.

(e) arilo o cicloalquilo; adicionalmente, este grupo puede estar sustituido con halógeno, OH, COOH, COO-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo), alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más grupos de hetero anillo, que pueden estar sustituidos con oxo (=O), OH, O-(alquilo C₁₋₆), COOH, COO-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O)), O-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más grupos de hetero anillo), amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más oxo grupos (=O)), NHSO₂-(alquilo C₁₋₆) o SO₂-(alquilo C₁₋₆); y en otra realización, el grupo puede estar sustituido con COOH, alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más grupos de hetero anillo que pueden estar sustituidos con oxo (=O), OH o COOH), O-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más grupos de hetero anillo), amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con uno o más oxo grupos (=O)), NHSO₂-(alquilo C₁₋₆) o SO₂-(alquilo C₁₋₆).

(f) uno o más grupos de hetero anillo; y en otra realización, uno o más grupos de hetero anillo monocíclico; adicionalmente, estos grupo de hetero anillo y grupo de hetero anillo monocíclico pueden estar sustituidos con halógeno, OH, oxo (=O), alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con OH, O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O)), O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O)), arilo (en el que el arilo puede estar sustituido con halógeno o COOH), NHCO-(alquilo C₁₋₆) o uno o más grupos de hetero anillo (en el que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con COOH u O-(alquilo C₁₋₆)); y en otra realización, los grupos pueden estar sustituidos con halógeno, OH, oxo (=O), alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O)), O-(alquilo C₁₋₆), arilo (en el que el arilo puede estar sustituido con halógeno o COOH), NHCO-(alquilo C₁₋₆) o uno o más grupos de hetero anillo (en el que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con COOH, O-(alquilo C₁₋₆)).

(g) COOH o COO-(alquilo C₁₋₆); adicionalmente, el alquilo C₁₋₆ en COO-(alquilo C₁₋₆) puede estar sustituido con arilo.

(h) CONH₂ o CONH (alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con OH), CON(alquilo C₁₋₆)₂; en otra realización, CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₆) o CON(alquilo C₁₋₆)₂.

(i) O-CO-(alquilo C₁₋₆) u O-COO-(alquilo C₁₋₆).

(j) oxo (=O).

(k) SO-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)), SO-(cicloalquilo), SO-(grupo de hetero anillo), SO-(arilo), SO₂-(alquilo C₁₋₆) (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)), SO₂-(cicloalquilo), SO₂-(grupo de hetero anillo), SO₂-(arilo) o sulfamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆; en otra realización, SO-(alquilo C₁₋₆), SO-(cicloalquilo), SO-(hetero anillo), SO-(arilo), SO₂-(alquilo C₁₋₆), SO₂-(cicloalquilo), SO₂-(grupo de hetero anillo), SO₂-(arilo) o sulfamoilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆.

(l) SO₂-NH₂, SO₂-NH(alquilo C₁₋₆) o SO₂-N(alquilo C₁₋₆)₂.

(m) uno o más grupos alquilo C₁₋₆ que cada uno puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (k) anteriores o uno o más grupos alqueno C₂₋₆ que cada uno puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (k) anteriores; en otra realización, uno o más grupos alquilo C₁₋₆ que pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (k) anteriores.

(n) uno o más grupos alquilo C₁₋₆ que cada uno puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (l) anteriores, o uno o más grupos alqueno C₂₋₆, que cada uno puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (l) anteriores; en otra realización, uno o más grupos alquilo C₁₋₆ que pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre los sustituyentes mostrados en los apartados (a) a (l) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo que puede estar sustituido" y el "grupo de hetero anillo que puede estar sustituido" en A incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (b), (c) y (m) anteriores, y en otra realización adicional más, los grupos ilustrados en los apartados (b) y (c) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en R¹, R², R³ y R⁴ incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (a) y (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido" en E y J incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (j) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en G incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, y en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en L incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, y en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores.

5 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en U, V y W incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (j) anterior.

10 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en U y V incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (b) y (c) anteriores.

15 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (a) anterior.

20 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalquilo que puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (b) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalqueno que puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (b) anterior.

25 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo que puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (b), (f) y (1) anteriores.

30 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "grupo de hetero anillo que puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, y en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores.

35 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ alquilo que puede estar sustituido" en R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q13}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q23}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q43}, R^{Q51}, R^{Q52}, R^{Q53} y R^{Q61} incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, y en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores.

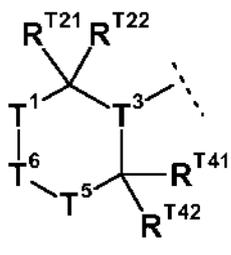
40 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo C₁₋₆ alquilo que puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (b), (c), (e), (f), (g) y (j) anteriores.

45 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalquilo que puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en el apartado (m) anterior.

50 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo que puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (a), (g) y (m) anteriores.

55 Los ejemplos del sustituyente aceptable del "grupo de hetero anillo que puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} incluyen los grupos ilustrados en los apartados (a) a (n) anteriores, en otra realización, los grupos ilustrados en los apartados (a) a (m) anteriores, y en otra realización más, los grupos ilustrados en los apartados (a), (b), (d), (g) y (m) anteriores.

(1) Una realización preferida de la presente invención es el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, en la que X es



T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T³ es CR^{T31} o N, T⁵ es un enlace sencillo o CR^{T51}R^{T52}, T⁶ es un enlace sencillo, CR^{T61}R^{T62} o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y son

H,
OH,

alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo); N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo; uno o más grupos de hetero anillo que pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₆; y oxo (=O),

O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

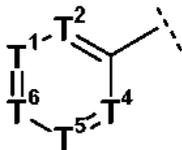
SO₂-(alquilo C₁₋₆ alquilo) o

SO₂-(cicloalquilo) o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o

X es



T¹ es CR^{T12} o N, T² es CR^{T22} o N, T⁴ es CR^{T42} o N, T⁵ es CR^{T52} o N, T⁶ es CR^{T62} o N, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O),

O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) o uno o más grupos de hetero anillo (en los que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)),

cicloalquilo,

un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O); y O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)) o

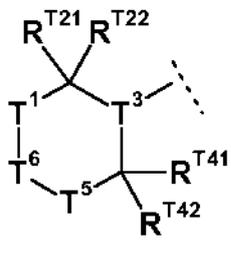
O-(grupo de hetero anillo).

(2) Preferiblemente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención es el compuesto o sal del mismo de acuerdo con el apartado (1), en el que R¹, R² y R³ es H, R⁴ es halógeno,

V es un enlace sencillo,

L es O,

X es



T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$ o NR^{T63} ,
 R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son H o
alquilo C_{1-6} , o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O),
5 R^{T63} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
consiste en O-(alquilo C_{1-6});
N(alquilo C_{1-6})₂; ciclopropilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropiraniolo; y oxo (=O).
1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos
seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y
10 oxo (=O),
SO₂-(alquilo C_{1-6} alquilo) o
SO₂-(ciclopropilo),
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

(3) Más preferiblemente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención es el compuesto o sal del
mismo de acuerdo con el apartado (2), en el que U es O,
 T^1 es NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$ y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$,
 R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son H,
 R^{T13} es H o alquilo C_{1-6} , o
20 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.
(4) Más preferiblemente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención se selecciona entre el grupo
de compuestos nombrados específicamente y sales de los mismos que consiste en:

25 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
30 carbamimidoilcarbamato de 3-{3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-(1-propionilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo, y
35 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo;

o una de sus sales.

(5) También se incluye dentro del alcance de la invención un compuesto o una sal del mismo seleccionado entre
el grupo anterior de compuestos nombrados específicamente o sales de los mismos para su uso en la
40 prevención y/o tratamiento de nefropatía diabética o edema macular diabético.

(6) También se incluye dentro del alcance de la invención una composición farmacéutica que comprende un
compuesto o una sal del mismo seleccionado entre el grupo anterior de compuestos nombrados específicamente
o sales de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(7) Como alternativa y preferible igualmente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención es
45 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo o una sal
del mismo.

(8) Como alternativa y preferible igualmente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención es
carbamimidoilcarbamato de 3-{3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}-2-fluorobencilo o una sal del mismo.

(9) Como alternativa y preferible igualmente, el compuesto o sal del mismo de acuerdo con la invención es
50 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo o una sal del mismo.

A continuación se describen realizaciones de los grupos de la presente invención.

(1) R^1 , R^2 y R^3 son H, y R^4 es halógeno; y en otra realización más, R^1 , R^2 y R^3 son H, y R^4 es F.

(2) L es O.

(3) L es NH.

(4) U es un enlace sencillo.

(5) U es O.

(6) V es un enlace sencillo.

(7) V es alquilenilo C_{1-6} que puede estar sustituido con oxo (=O).

(8) R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno o alquilo
 C_{1-6} que puede estar sustituido; y en otra realización, R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} y R^{T52} son H; y
en otra realización más, R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí, y son
H u OH.

(9) R^{T13} , R^{T23} , R^{T43} , R^{T53} son H.

(10) R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar

sustituido u O-(alquilo C₂₋₆ que puede estar sustituido); en otra realización, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) u O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)); en otra realización más, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí, y son H, metilo, metoximetilo o 2-metoxietoxi; y en otra realización adicional más, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son H.

(11) R^{T62} es H.

(12) R^{T62} es halógeno, OH, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido u O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido).

(13) R^{T62} es OH, alquilo C₁₋₆ (en el que el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) o COOH) u O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)).

(14) R^{T63} es CO-(alquilo C₁₋₅ que puede estar sustituido), CO-(cicloalquilo que puede estar sustituido), CO-(arilo que puede estar sustituido), CO-(grupo de hetero anillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido), CON(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido)₂ o SO₂-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido); en otra realización, R^{T63} es CO-(alquilo C₁₋₅ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)) o uno o más hetero anillos insaturados monocíclicos que contienen nitrógeno), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de hetero anillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CON(alquilo C₁₋₆)₂ o SO₂-(alquilo C₁₋₆); en otra realización más, R^{T63} es CO-(alquilo C₁₋₅ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de hetero anillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CON(alquilo C₁₋₆)₂ o SO₂-(alquilo C₁₋₆); en otra realización adicional más, R^{T63} es CO-(alquilo C₁₋₅ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)), CO-(cicloalquilo) o SO₂-(alquilo C₁₋₆); en otra realización adicional más, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, 3-metoxi-2,2-dimetil-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo; en otra realización adicional más, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo; y en otra realización adicional más, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo o metilsulfonilo.

(15) T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31} o N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es un enlace sencillo, (CR^{T51}R^{T52})_m o NR^{T53}, T⁶ es CR^{T61}R^{T62}, O o NR^{T63}, R^{T21} y R^{T31} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T11} y R^{T12} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O).

(16) T¹ es un enlace sencillo o CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31} o N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es un enlace sencillo o (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es NR^{T63}.

(17) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31}, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es NR^{T63}.

(18) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31}, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es O.

(19) T¹ es un enlace sencillo, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31}, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es O.

(20) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es O.

(21) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es CR^{T61}R^{T62}.

(22) T¹ es un enlace sencillo, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es un enlace sencillo y T⁶ es CR^{T61}R^{T62}.

(23) T¹ es un enlace sencillo, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es CR^{T61}R^{T62}.

(24) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es NR^{T63}.

(25) T¹ es CR^{T11}R^{T12}, T² es CR^{T21}R^{T22}, T³ es CR^{T31}, T⁴ es CR^{T41}R^{T42}, T⁵ es (CR^{T51}R^{T52})_m y T⁶ es CR^{T61}R^{T62}.

(26) T¹ es N, T² es CR^{T22}, T⁴ es CR^{T42}, T⁵ es N y T⁶ es CR^{T62}.

(27) T¹ es CR^{T12}, T² es CR^{T22}, T⁴ es N, T⁵ es CR^{T52} y T⁶ es CR^{T62}.

(28) T¹ es CR^{T12}, T² es CR^{T22}, T⁴ es CR^{T42}, T⁵ es N y T⁶ es CR^{T62}.

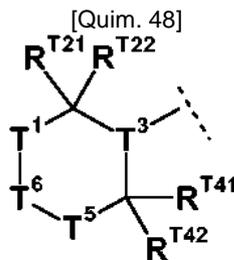
(29) T¹ es CR^{T12}, T² es CR^{T22}, T⁴ es CR^{T42}, T⁵ es CR^{T52} y T⁶ es N.

(30) m es 1.

(31) m es 2.

(32)

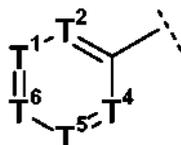
(32-1) X es



T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T³ es CR^{T31} o N, T⁵ es un enlace sencillo o CR^{T51}R^{T52}, T⁶ es un enlace sencillo, CR^{T61}R^{T62}, O o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y son H,

OH,
 alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; uno o
 más grupos de hetero anillo que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),
 un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo
 que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
 SO₂-(alquilo inferior) o
 SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
 X es

[Quim. 49]

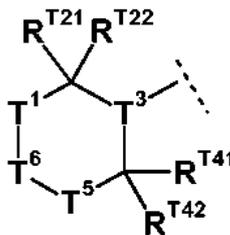


T¹ es CR^{T12} o N, T² es CR^{T22} o N, T⁴ es CR^{T42} o N, T⁵ es CR^{T52} o N, T⁶ es CR^{T62} o N,
 R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son
 H,

alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior) u oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o uno o más grupos de hetero
 anillo (en los que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar
 sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),
 NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),
 cicloalquilo,
 un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el
 grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)
 u oxo (=O); y O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)) u O-(grupo de
 hetero anillo).

(32-2) X es

[Quim. 50]

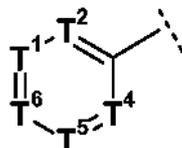


T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T³ es CR^{T31} o N, T⁵ es un enlace sencillo o CR^{T51}R^{T52}, T⁶ es
 un enlace sencillo, CR^{T61}R^{T62} O o NR^{T63},
 R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y
 son
 H,
 OH,

alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo, uno o
 más grupos de hetero anillo monocíclico que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),
 un grupo de hetero anillo monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
 SO₂-(alquilo inferior) o
 SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o

X es

[Quim. 51]



5

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son

10

H,
alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior) u oxo (=O),
O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o uno o más grupos de hetero anillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno (en los que el grupo de hetero anillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior, que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

15

NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),
cicloalquilo,

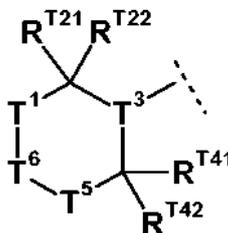
20

un grupo de hetero anillo monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)) o O-(grupo de hetero anillo monocíclico).

20

(32-3) X es

[Quim. 52]



25

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$ o NR^{T63} , R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y son

30

H,
OH,

35

alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; uno o más grupos de hetero anillo monocíclico que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),
O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

40

un grupo de hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
SO₂-(alquilo inferior) o

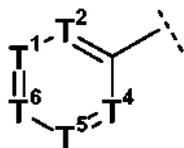
45

SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o

45

X es

[Quim. 53]



5 T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, R^{T12} , R^{T22} , R^{T42} , R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior) u oxo (=O),

10 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o uno o más grupos de hetero anillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno (en los que el grupo de hetero anillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior, que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

15 un grupo de hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O);

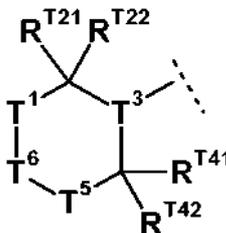
y O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)) o

O-(grupo de hetero anillo saturado monocíclico).

20

(32-4) X es

[Quim. 54]



25

30 T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$ o NR^{T63}

R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} , R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que

35 consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo;

piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiridilo; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

1,2-dihidropiridilo, piridilo o tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o

más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con

OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO₂-(alquilo inferior) o

SO₂-(cicloalquilo) o

R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o

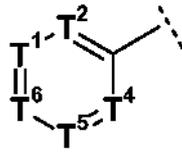
R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O),

o,

45

X es

[Quim. 55]

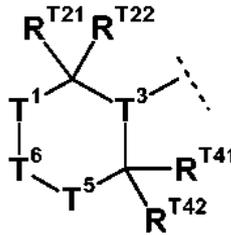


- 5 T¹ es CR^{T12} o N, T² es CR^{T22} o N, T⁴ es CR^{T42} o N, T⁵ es CR^{T52} o N, T⁶ es CR^{T62} o N, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior) u oxo (=O),
- 10 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el que el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior, que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))), NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), cicloalquilo,
- 15 piridilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino u oxazepano, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)) u O-(tetrahidropirano).

(32-5) X es

20

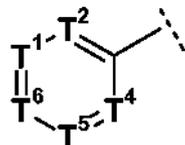
[Quim. 56]



- 25 T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T³ es CR^{T31} o N, T⁵ es un enlace sencillo o CR^{T51}R^{T52}, T⁶ es un enlace sencillo, CR^{T61}R^{T62} O o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y son H, OH,
- 30 alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropirano; y oxo (=O), O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),
- 35 1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O), SO₂-(alquilo inferior) o SO₂-(cicloalquilo) o R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
- 40 X es

45

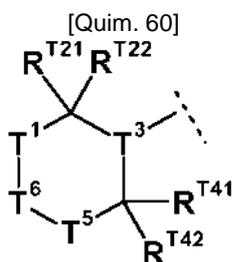
[Quim. 57]



T¹ es CR^{T12} o N, T² es CR^{T22} o N, T⁴ es CR^{T42} o N, T⁵ es CR^{T52} o N, T⁶ es CR^{T62} o N,
 R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H,
 alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior) u oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el que el grupo
 piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior, que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo
 (=O))),
 NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),
 cicloalquilo,
 piridilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino u oxazepano, cada uno de los
 cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH;
 halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo
 inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)) u O-(tetrahidropirano).

(33)

(33-1) En los apartados (32-1) a (32-5), X es



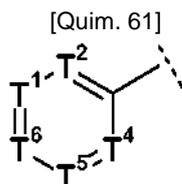
(33-2) En el apartado (33-1),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y
 son
 H,
 OH,
 alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; uno o
 más grupos de hetero anillo monocíclico que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),
 un grupo de hetero anillo monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados
 entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
 SO₂-(alquilo inferior) o
 SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O).

(33-3) En el apartado (33-1),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí, y
 son
 H,
 OH,
 alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo;
 piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropirano; y oxo (=O),
 O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),
 1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos
 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo
 (=O); y oxo (=O),
 SO₂-(alquilo inferior) o
 SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O).

(33-4) En los apartados (32-1) a (32-5), X es



(34)

5

(34-1) En los apartados (33-1) a (33-3),

10 T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$ o NR^{T63} ,
 R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí, y son
H o alquilo inferior, o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O),
 R^{T63} es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
consiste en O-(alquilo inferior);
15 N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; uno o más grupos de hetero anillo que pueden estar sustituidos con alquilo
inferior; y oxo (=O),
un grupo de hetero anillo monocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre
el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
SO₂-(alquilo inferior) o
20 SO₂-(cicloalquilo) o
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

20

(34-2) En el apartado (34-1),

25 R^{T63} es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
consiste en O-(alquilo inferior);
N(alquilo inferior)₂; cicloalquilo; uno o más grupos de hetero anillo insaturado monocíclico que contiene
nitrógeno, que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; uno o más grupos de hetero anillo saturado
monocíclico; y oxo (=O),
un grupo de hetero anillo monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más
grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH u oxo
(=O); y oxo (=O),
30 SO₂-(alquilo inferior) o
SO₂-(cicloalquilo).
(34-3) En los apartados (34-1) a (34-2),
 R^{T63} es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
consiste en O-(alquilo inferior);
35 N(alquilo inferior)₂; ciclopropilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiridilo; y oxo
(=O), 1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos
seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y
oxo (=O),
40 SO₂-(alquilo inferior) o
SO₂-(ciclopropilo).
(34-4)

40

(34-4-1) En los apartados (33-1) a (33-3) y (34-1) a (34-3),

45 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} y R^{T42} son H,
 R^{T51} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo inferior u O-(alquilo inferior),
 R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con
arilo u oxo (=O)) o un grupo de hetero anillo monocíclico,
 R^{T13} es H o alquilo inferior, o
50 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

50

(34-4-2) En los apartados (33-1) a (33-3) y (34-1) a (34-3),

55 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} y R^{T42} son H,
 R^{T51} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo inferior u O-(alquilo inferior),
 R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con
fenilo u oxo (=O)) o un grupo de hetero anillo saturado monocíclico,
 R^{T13} es H o alquilo inferior, o
60 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
 R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

55

(34-4-3) En los apartados (33-1) a (33-3) y (34-1) a (34-3),

60 R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} y R^{T42} son H,
 R^{T51} y R^{T52} son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo inferior u O-(alquilo inferior),

60

R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)) o tetrahidropirano, R^{T13} es H o alquilo inferior, o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

(34-5) En los apartados (34-1) a (34-3), R^{T11} , R^{T12} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son H, R^{T13} es H o alquilo inferior, o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o R^{T21} y R^{T31} , o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.

(34-6) En los apartados (34-1) a (34-5), T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$ y T^6 es NR^{T63} .

(34-7) En los apartados (34-1) a (34-5), T^1 es NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$ y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(35) R^{T61} es H.

Además, otras realizaciones del compuesto (I) de la presente invención incluyen compuestos o sales de los mismos que incluyen una combinación coherente de dos o más grupos entre los grupos descritos en los apartados (1) a (31) anteriores.

Además, otras realizaciones más del compuesto (I) de la presente invención incluyen compuestos o sales de los mismos que incluyen una combinación coherente de dos o más grupos, entre los grupos descritos en los apartados (1) a (31) y (35) anteriores.

Además, otras realizaciones adicionales más del compuesto (I) de la presente invención incluyen compuestos o sales de los mismos que incluyen una combinación coherente de dos o más grupos, entre los grupos descritos en los apartados (1) a (35) anteriores.

Los ejemplos específicos del compuesto abarcado por la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 3-{3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-(1-propionilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo,
 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describirá en una única forma de isómero, aunque la presente invención incluye otros isómeros, una forma aislada de los isómeros o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos y, correspondientemente, puede existir en forma de isómeros ópticos basados en los mismos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) como una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares, a través de solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácidos o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con

ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, o bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácido, tales como acetileucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y sales de los mismos. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

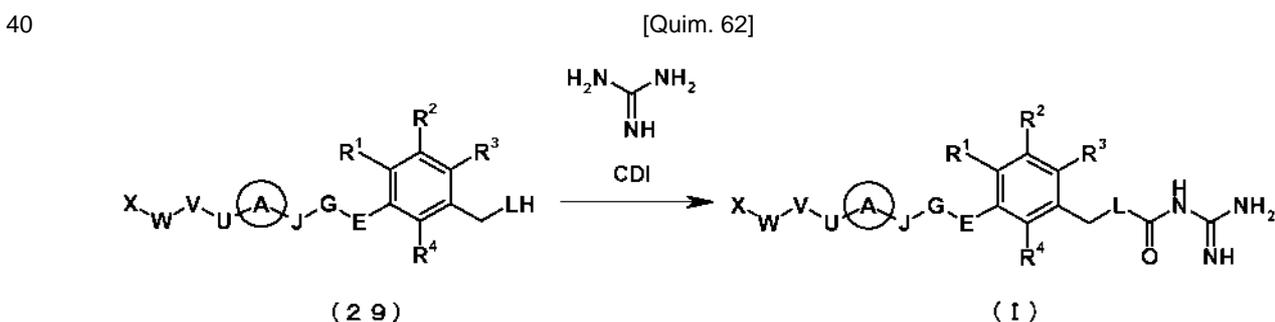
(Métodos de preparación)

El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de los mismos y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional pertinente por un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional pertinente) en la etapa desde el material de partida hasta un intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario, dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, un compuesto deseado puede obtenerse introduciendo el grupo protector, realizando la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico en la etapa desde un material de partida hasta un intermedio, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente, o realizando la reacción usando el compuesto obtenido de la fórmula (I). La reacción puede realizarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia, tal como esterificación, amidación, deshidratación corrientes, y similares.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también puede realizarse haciendo referencia a las Referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos según se muestra más adelante. Además, dependiendo de los compuestos, el método de preparación puede realizarse aunque se cambie la secuencia de los procesos de producción.

(Proceso de producción 1)



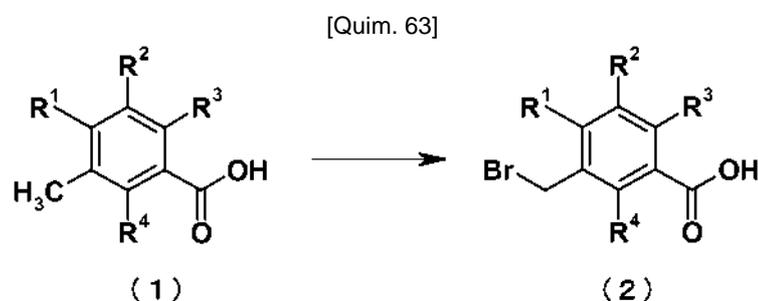
El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse mediante la condensación del compuesto (29) con guanidina en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

En esta reacción, se usan el compuesto (29) y guanidina en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, y una mezcla de los mismos se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 60 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de CDI. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo o agua, y una mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en presencia de bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, DBU y similares, o bases inorgánicas, tales como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico y similares.

[Documento]

Synthesis 2006, 4, 629-632

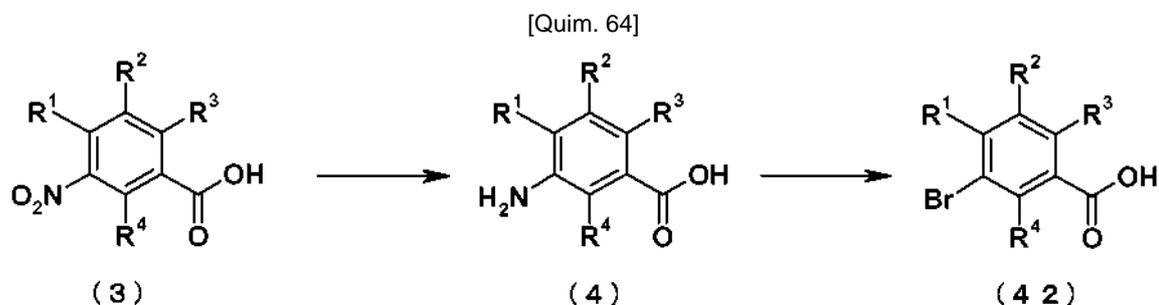
5 (Síntesis de material de partida 1)



10 El compuesto (2) puede obtenerse mediante la reacción de bromación del compuesto (1).

Para la reacción de bromación, se usan el compuesto (1) y un agente de bromación en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, y una mezcla de los mismos se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento y a reflujo, preferiblemente a de -20 °C a 200 °C, y más preferiblemente a una temperatura desde -10 °C hasta 150 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, sin ningún disolvente o en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, terc-butanol y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio (AlCl₃), trifluoruro de boro (BF₃) similares, o un iniciador de radicales, tal como α,α'-azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares. Los ejemplos del agente de bromación incluyen N-bromosuccinimida, además de bromo (Br₂).

25 (Síntesis de material de partida 2)



30 El compuesto (4) puede obtenerse mediante la reacción de reducción de un compuesto (3).

En esta reacción, el compuesto (3) se trata usando un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, o un catalizador metálico en una cantidad catalítica o una cantidad en exceso, en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 80 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de los mismos. Como el agente de reducción, se usan adecuadamente agentes de reducción metálicos, tales como cinc, hierro, estaño y similares, y agentes de reducción descritos en los documentos más adelante. Como alternativa, en la reacción usando un catalizador de metal, tal como paladio, platino y similares, se usa una atmósfera de gas de hidrógeno o formiato amónico como fuente de hidrógeno.

[Documentos]

45 M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2^a Ed. (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996
 R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2^a Ed., VCH Publishers, Inc., 1999
 T. J. Donohoe, "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science

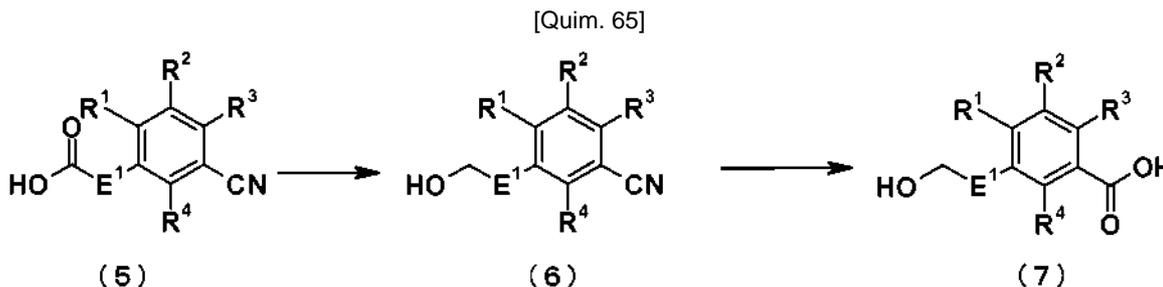
Publications, 2000

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

5 El compuesto (42) puede obtenerse sometiendo el compuesto (4) a una reacción de Sandmeyer.

En esta reacción, el compuesto (4) se convierte en una sal de diazonio por reacción del compuesto (4) en presencia de un haluro de hidrógeno y nitrito sódico en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 80 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de los mismos. A continuación, el compuesto (42) puede obtener por reacción de la sal de diazonio obtenida del compuesto (4) en presencia de un haluro de cobre (I), en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, en un intervalo desde temperatura ambiente hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 80 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de los mismos. Además, los ejemplos del haluro de cobre (I) según se usa en el presente documento incluyen cloruro de cobre (I) y bromuro de cobre (I).

25 (Síntesis de material de partida 3)



30 (en la que E¹ representa alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido, que tiene un número de átomos de carbono inferior en una al de átomos de carbono en alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido en E).

El compuesto (6) puede obtenerse mediante la reacción de reducción del compuesto (5).

35 En esta reacción de reducción, el compuesto (5) se convierte en un éster o se trata con CDI, y después se trata con un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -78 °C a 120 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y una mezcla de los mismos. Como el agente de reducción, se usa adecuadamente borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o similares.

45 Un compuesto (7) puede obtenerse mediante la reacción de hidrólisis de un compuesto (6).

En esta reacción de hidrólisis, el compuesto (6) se trata con un ácido o base en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de 25 °C a 120 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua y una mezcla de los mismos. Como el ácido, por ejemplo, se usa adecuadamente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares. Como la base, se usa adecuadamente hidróxido de sodio, hidróxido de litio o similares, y la reacción se realiza en presencia de peróxido de hidrógeno, esto puede ser ventajoso en la reacción para que se desarrolle suavemente.

[Documentos]

B. M. Trost, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, 1991

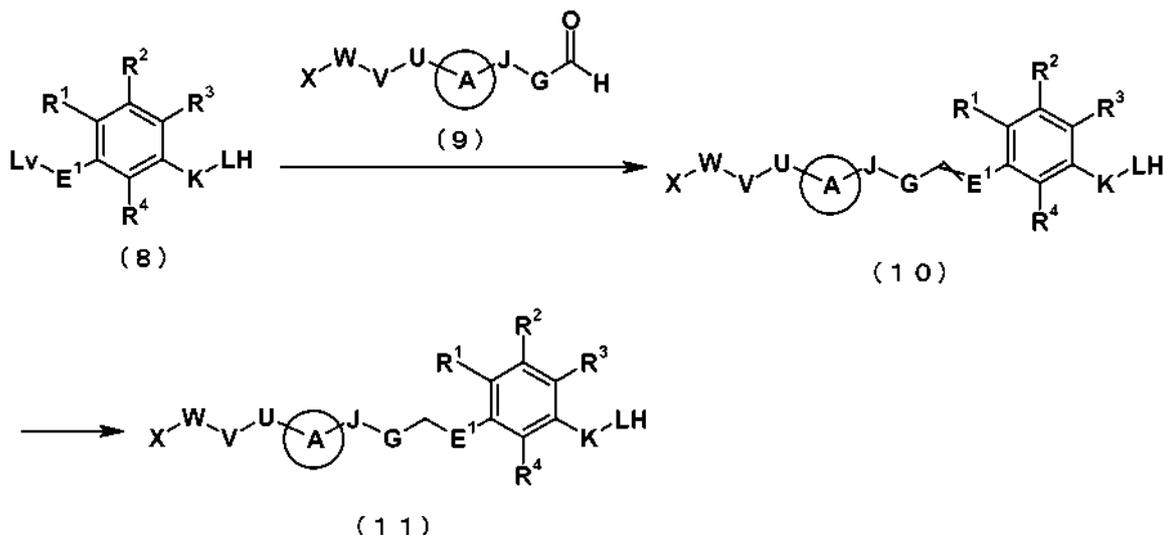
M. Hudlicky, "Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)", ACS, 1990

5 "Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 17 (2005) (Maruzen)

(Síntesis de material de partida 4)

10

[Quim. 66]

(en la que Lv representa un grupo saliente, K representa CH₂ o C(=O), y cuando K es C(=O), L representa O).

15 Un compuesto (10) puede sintetizarse sometiendo el compuesto (8) a una reacción de Wittig. En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente, Lv, incluyen halógeno, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi y similares.

20 En esta reacción, el compuesto (8) se convierte en una sal de fosfonio en presencia de un compuesto de fósforo, en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 150 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Como el compuesto de fósforo, por ejemplo, se usa

25 adecuadamente una sal de alquiltrifenilfosfonio, y los ejemplos específicos del mismo incluyen cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (metilmetil)trifenilfosfonio y similares. A continuación, sal de fosfonio del compuesto (8) y el compuesto (9) se convierten en el compuesto (10) tratándolos en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 80 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3

30 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida sódica,

35 n-butillitio, terc-butóxido potásico, etóxido de sodio, metóxido sódico y similares.

El compuesto (11) puede obtenerse mediante la reacción de hidrogenación del compuesto (10).

40 En esta reacción, el compuesto (10) se agita en una atmósfera de hidrógeno, preferiblemente desde presión normal hasta 3 atm., en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente de temperatura ambiente a 50 °C, normalmente durante aproximadamente de 1 hora a 5 días, en presencia de un catalizador metálico, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, agua, acetato de

45 etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. Como el catalizador metálico, se usan adecuadamente catalizadores de paladio, tales como paladio carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio y

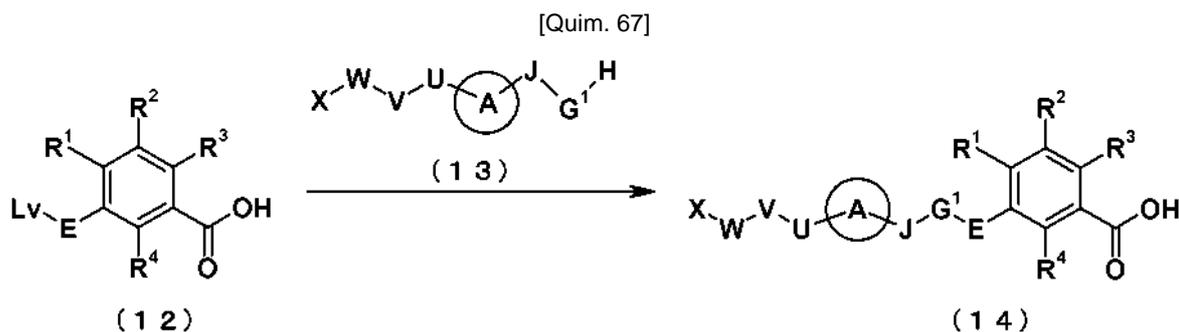
similares, catalizadores de platino, tales como placa de platino, óxido de platino y similares, catalizadores de níquel, tales como níquel reducido, níquel Raney y similares, catalizadores de rodio, tales como tetraquitrifenilfosfina clororodio y similares, o catalizadores de hierro, tales como hierro reducido y similares. En lugar de gas de hidrógeno, también pueden usarse ácido fórmico o formiato amónico en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso como fuente de hidrógeno, en relación al compuesto (10).

[Documentos]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen)

(Síntesis de material de partida 5)



(en la que G¹ representa O, NH, N(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido)).

El compuesto (14) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (12) y el compuesto (13).

En esta reacción, se usan el compuesto (12) y el compuesto (13) en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, una mezcla de los mismos se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento y a reflujo, preferiblemente a de 0 °C a 200 °C, y más preferiblemente a de 60 °C a 150 °C, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente que sea inerte para la reacción o sin ningún disolvente. En algunos casos es ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en irradiación con microondas. El disolvente usado aquí no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, terc-butanol y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica, tal como terc-butóxido sódico, carbonato potásico, bis(metilsilil)amida sódica, carbonato sódico, hidróxido potásico y similares.

Además, la reacción puede realizarse usando un catalizador, que no está particularmente limitado, pero incluye catalizadores usados para una reacción de Ullmann, una reacción de Buchwald-Hartwig o similares. El catalizador según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero puede usarse una combinación adecuada de tris(dibencilidenoacetona)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio o similares con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (Xantphos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo (XPhos) y similares.

[Documentos]

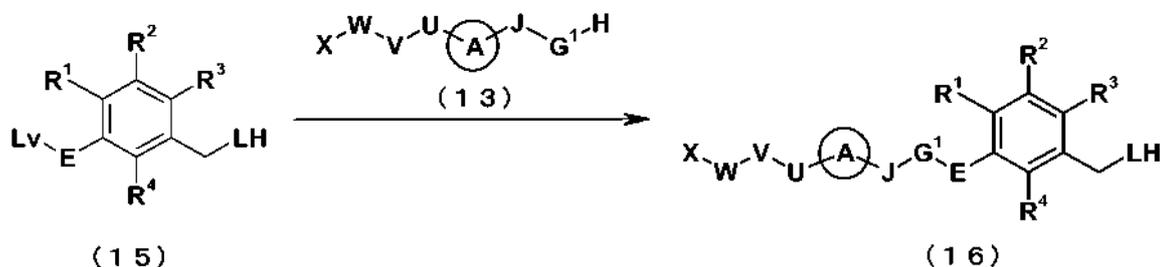
S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª Ed., Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

Synthesis 2006, 4, 629 a 632

(Síntesis de material de partida 6)

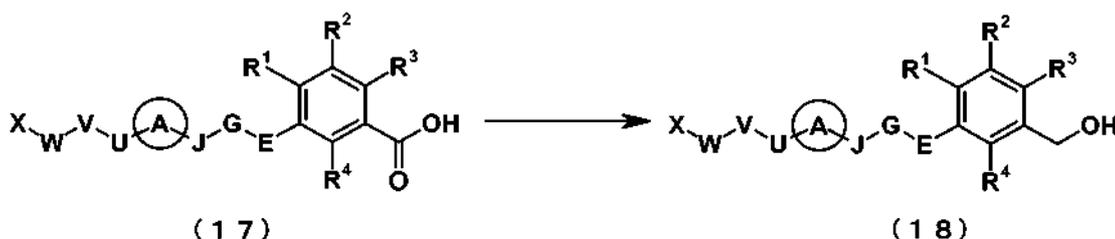
[Quim. 68]



- 5 El compuesto (16) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (15) y el compuesto (13). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones que para la reacción de sustitución en la Síntesis de material de partida 5.

10 (Síntesis de material de partida 7)

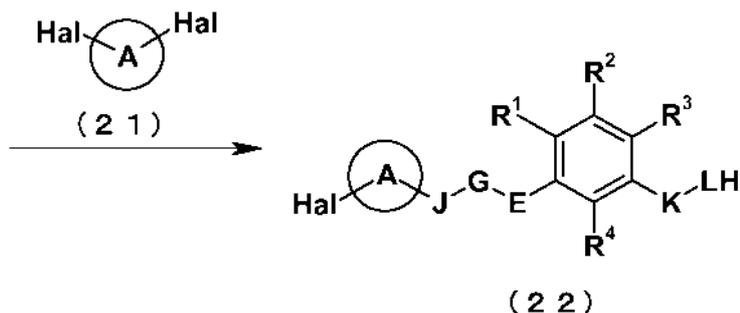
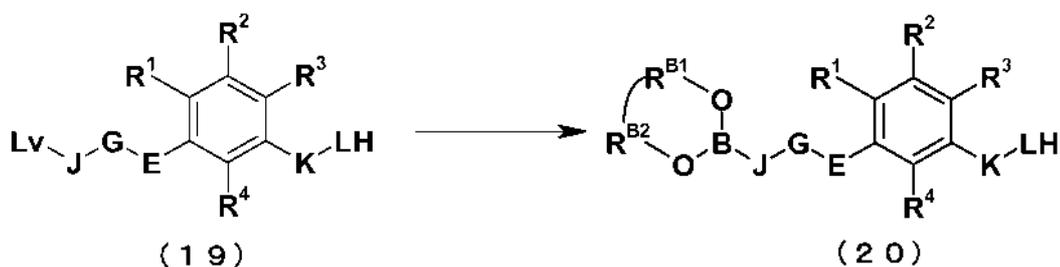
[Quim. 69]



- 15 El compuesto (18) puede obtenerse mediante la reacción de reducción del compuesto (17). La presente reacción puede realizarse usando las mismas condiciones de reacción que en la Síntesis de material de partida 3. Como agente de reducción en la presente reacción, puede usarse hidruro de litio y aluminio, borano, borohidruro de sodio, diisobutilaluminio hidruro o similares.

20 (Síntesis de material de partida 8)

[Quim. 70]



(R^{B1} y R^{B2} son iguales o diferentes entre sí, y son H o alquilo C₁₋₆, o R^{B1} y R^{B2} se combinan entre sí para representar alquileo C₁₋₆).

El compuesto (20) puede obtenerse mediante una reacción de formación del éster de boronato del compuesto (19).

5 Para la reacción, una mezcla del compuesto (19) y el reactivo para la formación de éster de boronato en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -20 °C a 60 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que inerte para la reacción, en presencia de un compuesto organometálico. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del reactivo para la formación de éster de boronato incluyen borato de triisopropilo, borato de tributilo y similares. Los ejemplos del compuesto organometálico como se usa en la presente reacción incluyen compuestos de litio orgánicos, tales como n-butillitio y similares.

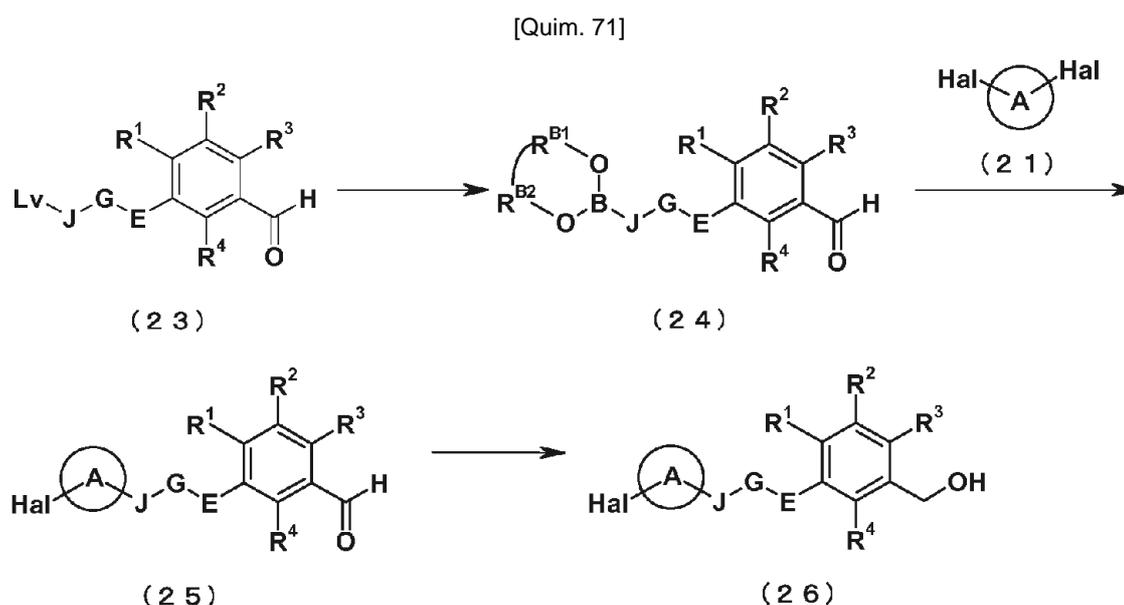
Además, el compuesto (22) puede obtenerse mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (20) y el compuesto (21).

20 En esta reacción, una mezcla del compuesto (20) y el compuesto (21) en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento y a reflujo, y preferiblemente de 0 °C a 80 °C, en un disolvente que sea inerte para la reacción o sin ningún disolvente, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como éter dimetílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el desarrollo suave de la reacción realizar la reacción en presencia de bases orgánicas, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metil-morfolina y similares, o bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, fosfato potásico, hidróxido potásico y similares.

Además, la reacción también puede realizarse usando, por ejemplo, un catalizador usado para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, pero sin limitarse al mismo. El catalizador según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero pueden usarse tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfenilfosfino)ferroceno]paladio (II), cloruro de bistrifenilfosfina paladio (II) o similares. Además, la reacción de acoplamiento también puede realizarse usando paladio de metal (0).

(Síntesis de material de partida 9)

40



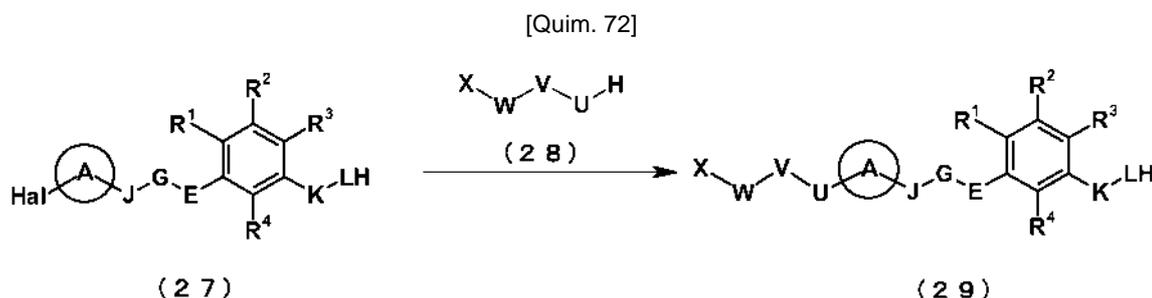
45 El compuesto (24) puede prepararse mediante una reacción de formación de éster de boronato del compuesto (23). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones de reacción que en la Síntesis de material de partida 8 como se ha descrito anteriormente.

El compuesto (25) puede obtenerse mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (24) y el compuesto (21). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones de reacción que en la Síntesis de material de partida 8 como se ha descrito anteriormente.

5 Además, un compuesto (26) puede obtenerse mediante la reacción de reducción del compuesto (25). En esta reacción de reducción, el compuesto (25) se trata con un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso, en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente a de -78 °C a 120 °C, normalmente durante aproximadamente 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que sea inerte para la reacción. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y una mezcla de los mismos. Como el agente de reducción, se usa adecuadamente borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o similares.

(Síntesis de material de partida 10)

15

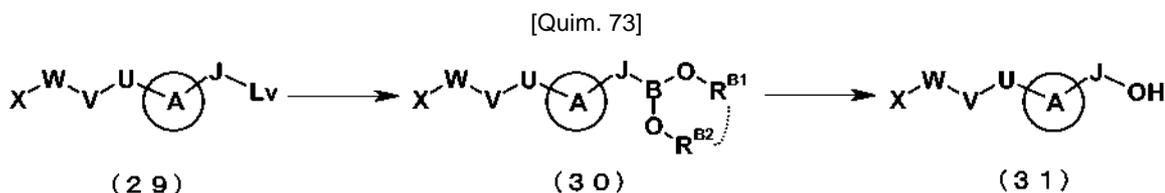


El compuesto (29) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (27) y el compuesto (28). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones de reacción que en la Síntesis de material de partida 5.

20

(Síntesis de material de partida 11)

25



El compuesto (30) puede prepararse mediante la reacción de esterificación de ácido borónico del compuesto (29). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones de reacción que en la Síntesis de material de partida 8 como se ha descrito anteriormente.

30

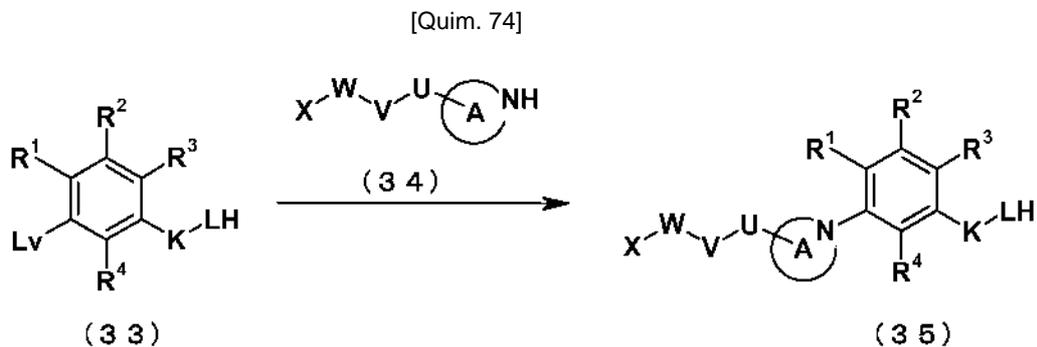
El compuesto (31) puede obtenerse mediante la reacción de hidrólisis del compuesto (30).

35

En esta reacción, una mezcla del compuesto (30) y agua en una cantidad equivalente o una cantidad en exceso se agita en un intervalo desde refrigeración hasta calentamiento y a reflujo, preferiblemente a de 0 °C a 80 °C, normalmente durante aproximadamente de 0,1 horas a 5 horas, en un disolvente que sea inerte para la reacción o sin ningún disolvente. El disolvente según se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como éter dimetílico, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del oxidante incluyen perboratohexahidrato sódico, peróxido de hidrógeno acuoso y similares.

40

(Síntesis de material de partida 12)



5
(en la que

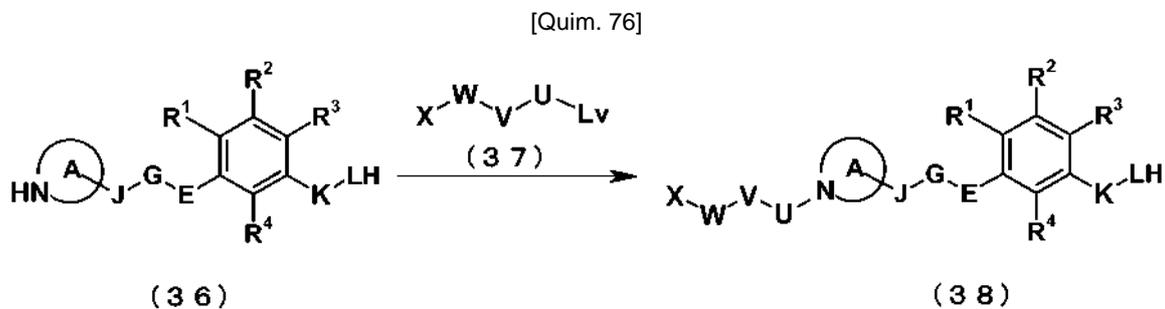
[Quim. 75]



10 representa un grupo de hetero anillo que contiene nitrógeno, que puede estar sustituido, y el sustituyente representa un sustituyente aceptable en el grupo de hetero anillo que puede estar sustituido en A).

15 El compuesto (35) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (33) y el compuesto (34). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones que para la reacción de sustitución en la Síntesis de material de partida 5.

(Síntesis de material de partida 13)

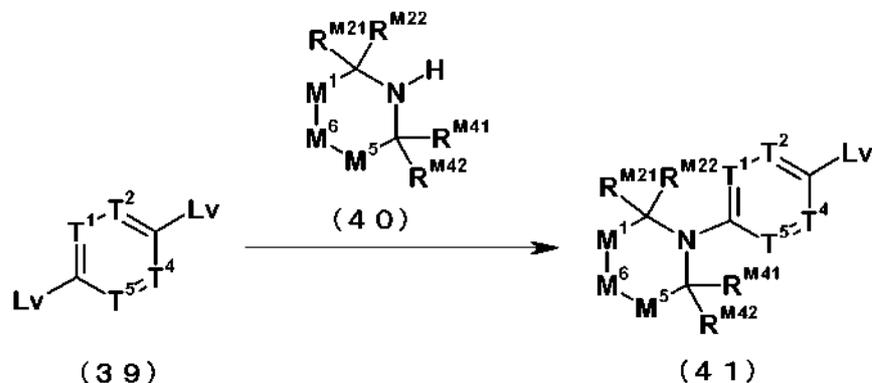


20 El compuesto (38) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (36) y el compuesto (37). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones que para la reacción de sustitución en la Síntesis de material de partida 5.

25

(Síntesis de material de partida 14)

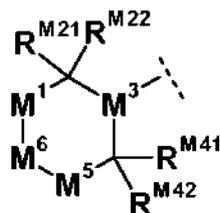
[Quim. 77]



5

(en la que, en la fórmula:

[Quim. 78]



10

M^1 es un enlace sencillo o $CR^{M11}R^{M12}$, M^3 es CR^{M31} o N, M^5 es un enlace sencillo o $(CR^{M51}R^{M52})_n$, M^6 es $CR^{M61}R^{M62}$, O o NR^{M63} , en el que uno de M^3 y M^6 es N, R^{M11} , R^{M12} , R^{M21} , R^{M22} , R^{M31} , R^{M41} , R^{M42} , R^{M51} , R^{M52} , R^{M61} , R^{M62} y R^{M63} son iguales o diferentes entre sí, y son H, OH, halógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, O-(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido) o SO_2 -(alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido), o R^{M21} y R^{M31} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{M11} y R^{M12} y R^{M21} y R^{M22} , R^{M41} y R^{M42} , R^{M51} y R^{M52} , o R^{M61} y R^{M62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), y n es 1 o 2).

15

El compuesto (41) entre los compuestos (37) puede obtenerse mediante la reacción de sustitución del compuesto (39) y el compuesto (40). Esta reacción puede realizarse usando las mismas condiciones que para la reacción de sustitución en la Síntesis de material de partida 5.

20

Los compuestos de la fórmula (I) pueden aislarse y purificarse en forma de sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de la fórmula (I) pueden prepararse realizando el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

25

El aislamiento y la purificación se realizan empleando operaciones químicas corrientes, tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

30

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado o separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para designar la resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para introducir sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), y adicionalmente, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

35

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó mediante las pruebas mostradas más adelante.

40

Ejemplo de prueba 1: Efecto inhibitor en la actividad enzimática de VAP-1 humana (SSAO)

Se midió la actividad enzimática de VAP-1 humana (SSAO) (referencia: J Exp Med. 1998 Jul 6; 188(1): 17 a 27) mediante un ensayo enzimático radioquímico usando ^{14}C -bencilamina como sustrato artificial. Después de

homogeneizar células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de manera estable la enzima VAP-1 humana (SSAO) en un tampón fosfato 50 mM que contenía NP-40 al 1 %, se obtuvo una suspensión enzimática recogiendo el sobrenadante obtenido por centrifugación. Se preincubó la suspensión enzimática con el compuesto de la presente invención en una placa de 96 micropocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la suspensión enzimática se incubó con ¹⁴C-bencilamina (una concentración final de 1 x 10⁻⁵ mol/l) en un volumen final de 50 ml a 37 °C durante 1 hora. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 2 mol/l (50 µl) de ácido cítrico. Los productos de oxidación se extrajeron directamente en un centelleador de 200 µl de tolueno y se midió la radiactividad con un espectrómetro de centelleo.

10 Ejemplo de prueba 2: Efecto inhibitor en la actividad enzimática de VAP-1 de rata (SSAO)

Se midió la actividad enzimática de VAP-1 de rata (SSAO) (referencia: Biol Pharm Bull. marzo de 2005; 28(3): 413-8) mediante un ensayo enzimático radioquímico usando ¹⁴C-bencilamina como sustrato artificial. Después de homogeneizar células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de manera estable la enzima VAP-1 de rata (SSAO) en un tampón fosfato 50 mM que contenía NP-40 al 1 %, se obtuvo una suspensión enzimática recogiendo el sobrenadante obtenido por centrifugación. Se preincubó la suspensión enzimática con el compuesto de la presente invención en una placa de 96 micropocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la suspensión enzimática se incubó con ¹⁴C-bencilamina (una concentración final de 1 x 10⁻⁵ mol/l) en un volumen final de 50 ml a 37 °C durante 1 hora. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 2 mol/l (50 µl) de ácido cítrico. Los productos de oxidación se extrajeron directamente en un centelleador de 200 µl de tolueno y se midió la radiactividad con un espectrómetro de centelleo.

Los resultados se muestran en la tabla 1. Además, la actividad inhibitora se expresa como un valor de CI₅₀ (nmol/l). Además, Ej. en las tablas representa Ejemplo n.º. A continuación en el presente documento, un ejemplo comparativo se indica por una letra C al lado del n.º de ejemplo.

[Tabla 1]

Ej	humano (nM)	rata (nM)
C11	5,2	2,2
C29	7,2	1,9
C52	23	1,7
C63	3,4	1,1
C74	5,3	1,8
C81	9,7	3,9
C83	25	1,9
C105	14	2,6
C110	32	1,4
C118	29	1,7
C126	15	0,53
C157	49	2,1
C178	33	4,4
C220	25	1
C273	19	0,95
C293	19	0,97
C300	19	1,7
C304	34	6,6
C316	11	0,9
C322	51	22
C335	11	2
551	14	1,8
552	25	5,5
553	20	3
C554	21	0,97
555	20	3,5
C556	2,7	1,3

557	11	1,6
C558	23	1,2
559	4,3	0,81
560	9	1,4
561	9,6	1,6
562	14	1,4
563	20	1,5
564	19	1,5
C565	19	2,5
C566	6,3	1,2
567	4,3	0,81

A partir de estas pruebas, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora extremadamente alta en VAP-1 de ser humano y de rata.

5 Ejemplo de prueba 3: Efecto inhibidor en la actividad enzimática de VAP-1 de rata (SSAO) en plasma de rata

Se sometió a ratas Wistar macho de ocho a doce semanas de edad a ayuno durante 20 horas y se les administró por vía oral un fármaco de ensayo (0,3 mg/1 kg). Se llevó la recogida de sangre heparinizada a través de la vena caudal inmediatamente antes de la administración y tras 1 h, 3 h, 6 h, 12 h o 24 h después de la administración. La sangre resultante se sometió a centrifugación a 14000 rpm durante 5 minutos para separar el plasma y se midió la actividad enzimática de VAP-1 en el plasma resultante mediante un método de ensayo radio-enzimático.

10

Para el método de ensayo radio-enzimático, se hizo reaccionar ¹⁴C-bencilamina (10 μM), que es un sustrato sintético, con el plasma resultante a 37 °C y el metabolito resultante se extrajo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo. La actividad radiactiva se midió y tomó como actividad enzimática de VAP-1 en el plasma. Se calculó el efecto del fármaco de ensayo a partir de la relación inhibidora (%) de la actividad de VAP-1 después de la administración del fármaco de ensayo en relación a la actividad de VAP-1 en el plasma inmediatamente antes de la administración. Además, Ej. en las tablas representa Ejemplo n.º. A continuación en el presente documento, un ejemplo comparativo se indica por una letra C al lado del número de ejemplo.

15

20

Documento de referencia: Diabetologia (1997) 40 1243-1250

[Tabla 2]

Ej	Relación de inhibición (%)				
	1h	3h	6h	12h	24h
C11	64	70	63		12
C29	46	60	58		22
C52	90	68	52	37	
C63	83	87	80	68	
C74	79	74	81		40
C81	78	78	78	53	
C83	34	66	86	53	
C105	22	38	31		6
C110	96	96	95		75
C118	87	86	88		59
C126	98	97	97		69
C157	95	91	80		39
C178	63	73	67	80	
C220	80	80	84		27
C273	55	74	54		19
C293	59	83	72		60
C300	92	93	88		85
C304	52	56	56		18
C316	91	99	98	91	

C322	40	55	50	38	
C335	82	84	86	83	
551	68	59	51		5
552	93	81	75		24
553	67	57	50		40
C554	99	100	87		72
555	67	69	54		27
C556	55	70	46		19
557	53	71	56		22
C558	84	87	81		62
559	86	89	82		59
560	89	91	84		58
561	91	92	85		64
562	79	81	78		37
563	69	77	70		43
564	89	90	85		59
C565	77	83	71		47
C566	75	74	70		38
567	86	89	82		59

Ejemplo de prueba 4: Efecto en la albuminuria en ratas con diabetes mellitus

5 Se usaron ratas SD de siete a ocho semanas (que tenían peso de hasta 200 a 250 g durante el ayuno) y se las sometió a ayuno durante 20 horas y después se les administró por vía intraperitoneal 60 mg/ml de estreptozocina (STZ) preparada con un tampón de ácido cítrico 2 mmol/l (pH 4,5). Al mismo tiempo, se inyectó a las ratas de control la misma cantidad de un tampón de ácido cítrico a 2 mmol/l (pH 4,5). Se midió el valor de glucosa en sangre usando un método colorimétrico y se diagnosticó de diabetes mellitus a las ratas que mostraron un valor de niveles de glucosa en sangre de 350 mg/dl en el día 3 después del tratamiento con STZ.

10 La sustancia de ensayo se administró a diario durante 4 semanas después del tratamiento con STZ. Después de 4 semanas del tratamiento con la sustancia de ensayo, se llevó a cabo la recogida de orina durante 24 horas usando jaulas de metabólica.

15 Las cantidades de excreción de albúmina urinaria después de 4 semanas fueron de 67 (mg/gCr) y 236 (mg/gCr) con el grupo de control y el grupo tratado con STZ, respectivamente y la cantidad de excreción de albúmina urinaria del grupo tratado con STZ aumentó 3,5 veces más que la del grupo de control. Por otra parte, como consecuencia de la administración oral del compuesto del ejemplo 11 en la cantidad de 0,3 mg/kg una vez al día, la cantidad de excreción de albúmina urinaria fue de 103 (mg/gCr), que se redujo 1,5 veces más que la del grupo de control.

20 Además, en la prueba con el compuesto del ejemplo 557, la cantidad de excreción de albúmina urinaria después de 4 semanas fue de 45 (mg/gCr) y 234 (mg/gCr) con el grupo de control y el grupo tratado con STZ, respectivamente y la cantidad de excreción de albúmina urinaria del grupo tratado con STZ aumentó 5,2 veces más que la del grupo de control. Por otra parte, como consecuencia de la administración oral del compuesto del ejemplo 557 en la cantidad de 0,3 mg/kg una vez al día, la cantidad de excreción de albúmina urinaria fue de 105 (mg/gCr), que se redujo 2,3 veces más que la del grupo de control.

Ejemplo de prueba 5: Efecto en la permeabilidad ocular en ratas con diabetes mellitus

30 Se usaron ratas Long-Evans de siete semanas (que tenían peso de hasta 200 a 250 g durante el ayuno) y se las sometió a ayuno durante 20 horas y después se les administró por vía intraperitoneal 60 mg/ml de estreptozocina (STZ) preparada con un tampón de ácido cítrico 2 mmol/l (pH 4,5). Al mismo tiempo, se inyectó a las ratas de control la misma cantidad de un tampón de ácido cítrico a 2 mmol/l (pH 4,5). Se midió el valor de glucosa en sangre usando un método colorimétrico y se diagnosticó de diabetes mellitus a las ratas que mostraron un valor de niveles de glucosa en sangre de 350 mg/dl en el día 3 después del tratamiento con STZ.

35 La sustancia de ensayo se administró a diario durante 2 semanas después del tratamiento con STZ. Después de 2 semanas del tratamiento con la sustancia de ensayo, se examinó la permeabilidad vascular retinal después de 24 horas desde la fecha de la administración final. Se examinó la permeabilidad retinal basándose en la filtración de colorante en la retina tras 2 horas desde la administración en la vena caudal de 40 mg/ml/kg de solución de

colorante azul de Evans. La permeabilidad se expresó como un índice de la evaluación de la proporción de concentración retinal/concentración plasmática del colorante azul de Evans. La medición de la concentración de colorante azul de Evans se llevó a cabo midiendo la absorbancia usando un lector de placas.

5 Después de los resultados de las pruebas anteriores, se confirmó que algunos de los compuestos de fórmula (I) muestran de manera constante una actividad de VAP-1 en sangre en las pruebas de administración oral con ratas. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1 o similares.

10 En la presente memoria descriptiva, la medición por análisis térmico se llevó a cabo en el siguiente orden.

(Calorimetría de barrido diferencial (Análisis de DSC))

15 El análisis de DSC se realizó usando un Q1000 fabricado por TA Instruments. Se cargaron aproximadamente 2 mg de una muestra en una bandeja de muestra de aluminio de uso exclusivo, y se midieron y registraron continuamente el cambio en la cantidad de calor generada entre la muestra y una referencia (una bandeja de muestra de aluminio vacía), con un intervalo de medición desde temperatura ambiente hasta 300 °C, en una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) y a una tasa de elevación de temperatura de 10 °C/min. Además, los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos según se instruye en cada dispositivo.

20 Además, el término "aproximadamente" como se usa en los valores de la temperatura de inicio endotérmico en DSC significa en gran medida los valores de la temperatura del inicio endotérmico (inicio de extrapolación), preferentemente, esto significa que los valores no deben ser mayores o menores que los valores en 2 °C, y más preferiblemente, esto significa que los valores no deben ser mayores o menores que los valores en 1 °C.

25 Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos como principio activo usando excipientes que se usan normalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, vehículos para preparaciones farmacéuticas y similares de acuerdo con métodos usados convencionalmente.

30 La administración puede lograrse mediante administración oral en comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares o administración parenteral, tal como inyecciones, por ejemplo, inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

35 La composición sólida para su uso en la administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizante o un agente que ayuda a la solubilización. Si fuese necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

40 La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables y también contiene diluyentes inertes de uso común, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes adyuvantes, tales como un agente que ayude a la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, aromas o antisépticos.

45 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen alcoholes, tales como etanol. Dicha composición también puede contener un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente de dispersión, un estabilizante o un adyuvante de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclando un bactericida o por irradiación. Además, también pueden usarse para preparar una composición sólida estéril y disolverla en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

50 El agente para uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizadores, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases para pomadas de uso general, bases para lociones, preparaciones, suspensiones o emulsiones líquidas acuosas o no acuosas y similares.

55 Como agentes transmucosales, tales como un inhalador, un agente transnasal y similares, se usan aquellos en un estado sólido, líquido o semisólido y pueden prepararse de acuerdo con un método convencional conocido. Por ejemplo, pueden añadirse de manera adecuada a los mismos un excipiente conocido y un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un agente espesante o similares. Para su

- administración, puede usarse un dispositivo para inhalación o insuflación adecuado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o en forma de un polvo de mezcla formulada o en forma de una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o nebulizador conocido, tal como un dispositivo de administración medida y similares. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para usarlo en una sola o en múltiples administraciones y puede usarse un polvo seco una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que usa un agente de eyección adecuado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares.
- En la administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente, de 0,1 a 30 mg/kg y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de manera adecuada a de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide de manera adecuada en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad y el sexo y similares.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es eficaz, tal como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente o por separado y de manera continua o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar de manera simultánea pueden ser una mezcla o pueden prepararse de manera individual.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirán con mayor detalle los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) con referencia a Ejemplos. Además, la presente invención no se limita a únicamente los métodos de preparación de los Ejemplos específicos y Ejemplos de Preparación que se muestran más adelante, si no que el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para un experto en la materia.

Además, en algunos casos pueden usarse las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Tablas más adelante.

Rf: N.º de Ejemplo de Preparación,

Ej: N.º de Ejemplo,

Datos: Datos fisicoquímicos,

IEN+: representa valores de m/z en IEN-EM (iones positivos), y representa picos de $[M+H]^+$ a menos que se indique otra cosa,

APCI/IEN+: representa valores de m/z en APCI-EM (iones positivos) y IEN-EM (iones positivos), y representa picos de $[M+H]^+$ a menos que se indique otra cosa,

FAB+: representa valores de m/z en FAB-EM (iones positivos), y representa picos de $[M+H]^+$ a menos que se indique otra cosa,

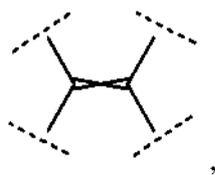
EI: representa valores de m/z en EI-EM (iones positivos), y representa picos de $[M]$ a menos que se indique otra cosa,

RMN-DMSO- d_6 : δ (ppm) en RMN de 1H en DMSO- d_6 ,

RMN- $CDCl_3$: δ (ppm) en RMN de 1H en $CDCl_3$,

en la presente memoria descriptiva, en la fórmula:

[Quim. 79]



50

el doble enlace indica que existe una mezcla de isómeros E e isómeros Z,

Estructura: Fórmula estructural (un caso donde HCl, PA o L-TA se describe en la fórmula estructural significa que el compuesto forma una sal con el ácido. Además, un número está presente antes del ácido significa que el compuesto forma una sal que tiene una valencia con ese número, por ejemplo, 2HCl significa la formación de diclorhidrato).

cis: indica que una estructura estérica en la fórmula estructural está en la configuración cis,

trans: indica que una estructura estérica en la fórmula estructural está en la configuración trans,

Sín: método de preparación (en el que el número sólo, muestra que el compuesto se prepara por el mismo método de preparación que el compuesto que tiene el N.º de Ejemplo y el prefijo R antes del número muestra que el compuesto se prepara por el mismo método de preparación que el compuesto que tiene el N.º de Ejemplo de Preparación),

- 5 L-TA: ácido L-tartárico,
HCl: ácido clorhídrico,
PA: ácido fosfórico,
Boc: grupo terc-butoxicarbonilo,
CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
- 10 DMSO: dimetilsulfóxido,
THF: tetrahidrofurano,
EtOAc: acetato de etilo,
MgSO₄: sulfato de magnesio anhidro,
DMF: N,N-dimetilformamida,
- 15 Na₂SO₄: sulfato sódico anhidro,
MeOH: metanol,
EtOH: etanol
CHCl₃: cloroformo,
NMP: N-metil-2-pirrolidona,
- 20 WSC: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol,
TEA: trietilamina,
DIPEA: diisopropiletilamina,
MeCN: acetonitrilo,
- 25 TFA: ácido trifluoroacético,
DME: 1,2-dimetoxietano,
DBU: diazabicycloundeceno,
TBAF: fluoruro de tetrabutylamonio,
- 30 BINAP: 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina),
Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio,
NaBH₄: borohidruro sódico,
DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo,
DCE: 1,2-dicloroetano,
MsCl: cloruro de metanosulfonilo,
- 35 TBSCl: terc-butildimetilclorosilano,
Boc₂O: dicarbonato de di-terc-butilo,
DMAP: 4-(dimetilamino)piridina,
iPrNH₂: isopropilamina,
NaH: hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite),
- 40 NaOH: hidróxido sódico,
IPA: alcohol isopropílico,
NaHCO₃: hidrogenocarbonato sódico,
CH₂Cl₂: diclorometano,
NH₃: amoníaco,
- 45 M: mol/l.

Ejemplo de preparación 12

- 50 Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (36 mg) y carbonato sódico (330 mg) a una mezcla de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina (300 mg), (3-bromofenil)metanol (233 mg), DME (6 ml) y agua (3 ml), seguido de agitación a 80 °C durante una noche, y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y CHCl₃ al residuo obtenido y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano/CHCl₃) para obtener [4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il]metanol (242 mg).

55 Ejemplo de preparación 32

- 60 En una atmósfera de argón, se añadieron carbonato sódico (1000 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (170 mg) a una mezcla de ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (700 mg), 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg), tolueno (15 ml) y EtOH (5 ml), seguido de agitación a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH y se le añadió NaBH₄ (120 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (637 mg).

Ejemplo de preparación 33

5 Se mezcló (3-bromofenil)metanol (10 g) con dioxano (100 ml) y se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (15 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g) y acetato potásico (15,8 g), seguido de agitación a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron CHCl_3 y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (12,5 g).

Ejemplo de preparación 38

15 Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (2 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (180 mg), acetato potásico (2,5 g) y dioxano (20 ml) se agitó a 80 °C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (10 ml) y agua (10 ml) y se le añadió perborato-trihidrato sódico (3,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ol (610 mg).

Ejemplo de preparación 39

25 Se añadió carbonato cálcico (11 g) a una mezcla de [3-(bromometil)fenil]acetato de etilo (4,56 g), dioxano (70 ml) y agua (10 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (50 ml) y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (35 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (35 ml) a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida. Se añadieron MeOH y Na_2SO_4 al residuo obtenido y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido [3-(hidroximetil)fenil]acético (1,9 g).

Ejemplo de preparación 41

Usando [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (6,5 g) como material de partida y carbonato de cesio como base en las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo de Preparación 228, se preparó benzoato de 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidin-4-ilo (4,5 g).

Ejemplo de preparación 42

45 En una atmósfera de argón, se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (2 g) y piperidin-4-carboxilato de etilo (16 g) con tolueno (30 ml) y se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (150 mg), BINAP (300 mg) y carbonato de cesio (3,2 g), seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió EtOAc, seguido de filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, después, el residuo se mezcló con THF (30 ml) y se le añadió una solución 1 M de TBAF/THF (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc y agua, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidin-4-carboxilato de etilo (1,02 g).

Ejemplo de preparación 44

55 Se mezcló terc-butil [(3-etinil-2-fluorobencil)oxi]dimetilsilano (1 g) con THF (20 ml) y se le añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,65 M/hexano (2,5 ml) a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos. Se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (774 mg) a la misma temperatura, seguido de agitación durante una noche mientras se elevaba la temperatura a temperatura ambiente. Se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C, seguido de extracción con CHCl_3 . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]prop-2-ionato de bencilo (1,41 g).

Ejemplo de preparación 45

Se mezcló {2-[(cloroacetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (6,86 g) con THF (70 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (1,4 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano/MeOH) para obtener 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,25 g).

Ejemplo de preparación 48

Usando yoduro de ({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)(trifenil)fosfonio (6,0 g) como material de partida y bis(trimetilsilil)amida de litio como base en las mismas condiciones que en el Ejemplo de Preparación 581, se preparó terc-butil 4,4'-(Z)-eteno-1,2-diildipiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,5 g).

Ejemplo de preparación 50

Se mezcló bromuro de 1-bencil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridinio (1,9 g) con MeOH (35 ml) y se le añadió NaBH₄ (850 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetona (6 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se le añadió carbono activado (1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo obtenido y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con MeOH (35 ml) y se le añadieron formiato amónico (3 g) y paladio al 10 % sobre carbono (400 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 4 horas y filtración usando Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piperidina (1,01 g).

Ejemplo de preparación 54

Se mezcló 4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridina (1,1 g) con THF (12 ml) y se le añadió bromuro de bencilo (1,4 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener bromuro de 1-bencil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridinio (1,9 g).

Ejemplo de preparación 57

Se mezclaron ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (4 g), THF (55 ml) y terc-butanol (55 ml) y se le añadieron Boc₂O (7,5 g) y DMAP (1,0 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-metilbenzoato de terc-butilo (5,46 g).

Ejemplo de preparación 58

Se mezclaron 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g) y piridin-4-ol (1,8 g) con THF (50 ml) y se le añadió trifenilfosfina (6,23 g). Se añadió gota a gota una solución de DIAD 1,9 M/tolueno (12,5 ml), seguido de agitación a 55 °C durante una noche. Se añadieron trifenilfosfina (5 g) y una solución de DIAD 1,9 M/tolueno (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se realizó una operación de separación de líquidos mediante la adición de EtOAc y ácido clorhídrico 0,5 M. La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 10 mediante la adición de una solución acuosa 4 M de NaOH y se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 3-(piridin-4-iloxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g).

Ejemplo de preparación 60

Se mezclaron 1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]piperidin-4-ol (200 mg) y piridin-4-ol (65 mg) con THF (3 ml) y se le añadió trifenilfosfina (250 mg). Se añadió gota a gota una solución de DIAD 1,9 M/tolueno (0,5 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 55 °C durante una noche. Después, se añadió una solución de TBAF 1 M/THF (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó mediante una operación de separación de líquidos y la capa acuosa se lavó de nuevo dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 10 mediante la adición de una solución acuosa 4 M

de NaOH y se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener {2-fluoro-3-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]fenil}metanol (84 mg).

5 Ejemplo de preparación 62

Se mezcló 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g) con THF (30 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (600 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadió bromuro de bencilo (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con DCE (30 ml) y se le añadió TFA (15 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 3-(benciloxi)azetidina (2,2 g).

15 Ejemplo de preparación 63

Se mezclaron 4-[(metilsulfonyl)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g), 2-metilpiridin-3-ol (500 mg), carbonato potásico (1,7 g) y DMF (10 ml), seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con DCE (10 ml) y se le añadió TFA (4,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 2-metil-3-(piperidin-4-iloxi)piridina (355 mg).

Ejemplo de preparación 67

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (500 mg) con dioxano (15 ml) y se le añadieron 5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (399 mg), acetato de paladio (35 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (147 mg) y fosfato potásico (981 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró mediante la adición de CHCl₃ y Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 5-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}piridin-2-carboxilato de metilo (310 mg).

Ejemplo de preparación 69

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (908 mg) con diclorometano (15 ml) y se le añadieron TEA (1,1 g), DMAP (799 mg) y MsCl (749 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre carbonato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 1'-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridina (477 mg).

Ejemplo de preparación 70

Se añadió dioxano (12 ml) a una mezcla de 5-yodo-2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidina (1,14 g), 3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (941 mg), rel-(1R,2R)-N,N'-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (223 mg), yoduro de cobre (149 mg) y fosfato potásico (2,5 g), seguido de agitación a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró mediante la adición de CHCl₃ y Celite, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (EtOAc/hexano) para obtener 4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidin-5-il]-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (867 mg).

55 Ejemplo de preparación 81

Se mezcló 2-fluoro-4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-carboaldehído (288 mg) con THF (3 ml) y se le añadió NaBH₄ (40 mg). Se añadió gota a gota MeOH (3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il]metanol (290 mg).

Ejemplo de preparación 135

65 Se mezcló [3-(2-cloropirimidin-5-il)fenil]metanol (200 mg) con DMF (4 ml) y se le añadieron clorhidrato de 4-metoxipiperidina (180 mg) y carbonato potásico (500 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. La mezcla

de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl_3 y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc) para obtener {3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (249 mg).

5

Ejemplo de preparación 159

Se mezcló trifluorometanosulfonato de 5-{4-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-ilo (200 mg) con DMF (4 ml) y se le añadieron 1-acetilpiperazina (72 mg) y carbonato potásico (300 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron agua y EtOAc al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc /hexano/ $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) para obtener 1-[4-(5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etanona (133 mg).

10

15

Ejemplo de preparación 162

Se mezcló 3-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (1,41 g) con THF (20 ml) y se le añadió borohidruro de litio (260 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y EtOAc a la mezcla de reacción a 0 °C. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener 3-(2-hidroxietil)benzoato de etilo (824 mg).

20

25

Ejemplo de preparación 163

Se mezcló 2,5-dibromo-1,3-tiazol (500 mg) con morfolina (2 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 1 hora y el material insoluble resultante se recogió por filtración, seguido de lavado con agua, para obtener 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)morfolina (475 mg).

30

Ejemplo de preparación 174

Se añadieron CHCl_3 y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a dihidroclorhidrato de [3-(piperazin-1-il)fenil]metanol (240 mg) para realizar la separación de líquidos. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con diclorometano (5 ml) y se le añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (100 mg) y ácido acético (168 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (576 mg) a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron agua y CHCl_3 a la mezcla de reacción y la capa acuosa se ajustó a un pH de 8 a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener {3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (45 mg).

35

40

Ejemplo de preparación 177

Se mezcló 1-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-carboxilato de etilo (1,4 g) con THF (10 ml) y EtOH (15 ml) y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (5,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se recogió por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M (5,8 ml) al residuo obtenido a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a 50 °C a presión reducida para obtener ácido 1-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-carboxílico (1,29 g).

50

Ejemplo de preparación 182

Se mezcló (3-bromofenil)metanol (500 mg) con DMF (10 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos en refrigeración con hielo. Se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (520 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl_3 /hexano) para obtener 1-bromo-3-{{(4-metoxibencil)oxi}metil}benceno (801 mg).

55

60

Ejemplo de preparación 228

Se mezcló [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (300 mg) con tolueno (6 ml) y se le añadieron 1-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (200 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg), BINAP (88 mg) y terc-butóxido sódico (135 mg), seguido de

65

agitación a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la filtración se realizó mediante la adición de CHCl_3 y Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano/amoníaco acuoso al 28 %/MeOH/) para obtener 1-[3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-fluorofenil]-4-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (259 mg).

5

Ejemplo de preparación 285

En una atmósfera de argón, Se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (800 mg) y 4-(azetidín-3-iloxi)piridina (268 mg) con tolueno (6 ml) y se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 mg), BINAP (160 mg) y terc-butóxido potásico (300 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió EtOAc, seguido de realización de filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con THF (6 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y CHCl_3 , y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {2-fluoro-3-[3-(piridin-4-iloxi)azetidín-1-il]fenil}metanol (335 mg).

10

15

Ejemplo de preparación 290

En una atmósfera de argón, Se mezclaron 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (700 mg) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) con tolueno (10 ml) y se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (130 mg), BINAP (260 mg) y terc-butóxido potásico (500 mg), seguido de agitación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (10 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl_3 y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener 4-[5-(piperazin-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (239 mg).

20

25

30

Ejemplo de preparación 294

Se mezcló 1-(3-((4-metoxibencil)oxi)metil)fenil]-4-(piridin-4-il)piperazina (308 mg) con diclorometano (2 ml) y se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl_3 , y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener {3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (167 mg).

35

40

Ejemplo de preparación 297

Se mezcló (3-bromofenil)metanol (5,0 g) con THF (60 ml) y se le añadieron TBSCl (5,0 g) e imidazol (3 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener [(3-bromobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (8,0 g).

45

Ejemplo de preparación 301

Se mezcló [(3-bromobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (860 mg) con THF (10 ml), seguido de enfriamiento a -78 °C en una atmósfera de argón. Se le añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,60 M/hexano (1,8 ml), seguido de agitación a -78 °C durante 10 minutos, y después se le añadió 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carbaldehído (500 mg). La mezcla se calentó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó de nuevo a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]fenil][2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metanol (914 mg).

50

55

Ejemplo de preparación 302

Se mezclaron [3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]fenil][2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metanol (400 mg), trimetilsilano (364 mg) y TFA (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron EtOAc y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (3-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metil]fenil)metanol (39 mg).

60

65

Ejemplo de preparación 304

Se mezcló 1-[3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-fluorofenil]piperazina (355 mg) con IPA (4,5 ml) y se le añadieron clorhidrato de 4-cloro-pirimidina (150 mg) y TEA (302 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener 4-{4-[3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidina (391 mg).

Ejemplo de preparación 305

Se mezcló 2-fluoro-3-((2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)oxi)metil]benzoato de etilo (375 mg) con tolueno (5 ml), seguido de enfriamiento a 0 °C. Se le añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,01 M/tolueno (3 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos mediante la adición de una solución acuosa 1 M de NaOH y tolueno. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-3-((2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)oxi)metil]fenil]metanol (282 mg).

Ejemplo de preparación 306

Se mezcló 1-(6-cloropiridazin-3-il)azetidín-3-ol (599 mg) con DMF (6 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (211 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió yoduro de metilo (916 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua, EtOAc y CHCl₃, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, después se secó sobre Na₂CO₃ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-cloro-6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridazina (323 mg).

Ejemplo de preparación 307

Se mezcló 4-hidroxipiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) con DMF (15 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (300 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (1,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc y agua al residuo obtenido y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (10 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(3-metoxiproproxi)piperidina (302 mg).

Ejemplo de preparación 309

Se mezcló ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (8,0 g) con EtOH (100 ml) y se le añadió ácido sulfúrico concentrado, seguido de agitación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 2-fluoro-3-metilbenzoato de etilo (7,84 g).

Ejemplo de preparación 336

Se mezclaron ácido 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidín-4-carboxílico (100 mg) y morfolina (50 mg) con DCE (3 ml) y se le añadieron clorhidrato de WSC (140 mg) y HOBt (95 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener {1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidín-4-il}(morfolin-4-il)metanona (126 mg).

Ejemplo de preparación 341

Se mezclaron (2-fluoro-3-{4-[2-(piperidín-4-il)etil]piperidín-1-il}fenil)metanol (200 mg) y ácido acético (63 mg) con DCE (3 ml) y se le añadieron clorhidrato de WSC (220 mg) y HOBt (155 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se sometió a separación de líquidos y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con MeOH (3 ml) y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 1-[4-(2-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidín-4-il}etil)piperidín-1-

il]etanona (211 mg).

Ejemplo de preparación 343

5 Se mezclaron 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-ilo)pirimidina (150 mg) y ácido ciclohexano carboxílico (82 mg) con DCE (3,6 ml) y se le añadieron clorhidrato de WSC (125 mg) y HOBt (85 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl_3 a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (3,6 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,85 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener ciclohexil[4-({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)piperidin-1-il]metanona (148 mg).

15 Ejemplo de preparación 347

Se mezcló 1-(3-bromofenil)metanamina (10 g) con THF (100 ml) y se le añadió Boc_2O (12,9 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener (3-bromobencil)carbamato de terc-butilo (15,0 g).

Ejemplo de preparación 376

25 Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-3-metoxiazetidina (121 mg) con THF (4 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener [2-fluoro-3-(3-metoxiazetidín-1-il)fenil]metanol (72 mg).

30 Ejemplo de preparación 478

Se mezcló 4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,42 g) con MeOH (20 ml) y THF (20 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche y después agitación durante 30 minutos en refrigeración con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para obtener diclorhidrato de 4-[5-(piperazin-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (1,15 g).

Ejemplo de preparación 508

40 Se mezcló 4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (352 mg) con EtOH (5 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOH y carbonato potásico, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se mezcló con THF (5 ml) y se le añadieron TBSCl (450 mg) e imidazol (210 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener 4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidina (271 mg).

Ejemplo de preparación 514

50 Se mezcló 4-[5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]pirimidin-2-il]piperidin e-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg) con MeOH (1,7 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (0,17 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron MeOH al 10 %/ CHCl_3 y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. se añadió MeOH al 10 %/ CHCl_3 al residuo obtenido, seguido de agitación durante 30 minutos. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener {2-fluoro-3-[2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (96 mg).

Ejemplo de preparación 516

60 Se mezcló 3-(bromometil)benzoato de metilo (4,0 g) con tolueno (40 ml) y se le añadió trifenilfosfina (5,0 g), seguido de agitación a 90 °C durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener bromuro de [3-(metoxicarbonil)bencil](trifenil)fosfonio (8,2 g).

65

Ejemplo de preparación 518

Se mezcló 1-[3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]fenil]-4-(piridin-2-il)piperazina (240 mg) con THF (2 ml) y se le añadió ácido clorhídrico 1 M (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl_3 a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc) para obtener {3-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (166 mg).

Ejemplo de preparación 548

Se mezcló 3-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (345 mg) con EtOH (7 ml) y se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (70 mg) en una atmósfera de argón para cambiar la atmósfera a una atmósfera de hidrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(piridin-3-ilmetil)piperazin-2-ona (190 mg).

Ejemplo de preparación 563

Se mezcló 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) con THF (20 ml) y se le añadieron TEA (3 ml) y cloruro de benzoilo (1,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc) para obtener 4-(benzoíloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,45 g).

Ejemplo de preparación 564

Se mezcló 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g) con DCE (30 ml) y se le añadieron TEA (3,0 ml) y cloruro de benzoilo (2,4 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con DCE (30 ml) y se le añadió TFA (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener benzoato de piperidin-4-ilo (3,1 g).

Ejemplo de preparación 568

En una atmósfera de argón, se mezcló etinil(trimetil)silano (9,0 ml) con trietilamina (50 ml) y se le añadieron (3-bromo-2-fluorofenil)metanol, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,54 g) y yoduro de cobre (420 mg), seguido de agitación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió EtOAc , seguido de filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ EtOAc) para obtener {2-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]fenil}metanol (4,88 g).

Ejemplo de preparación 572

Se mezcló terc-butil((2-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]bencil)oxi)dimetilsilano (4,13 g) con EtOH (61 ml) y se le añadieron carbonato potásico (847 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y CHCl_3 a la mezcla de reacción a 0 °C y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexano}$) para obtener terc-butil[(3-etinil-2-fluorobencil)oxi]dimetilsilano (3,19 g).

Ejemplo de preparación 573

Se añadió H_2SO_4 (44 g) a agua (18 ml) a 0 °C y se le añadió ácido (3-cianofenil)acético (1,5 g) a 0 °C, seguido de agitación a 100 °C durante una noche, calentando después a 130 °C y agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió EtOH (190 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron EtOAc y agua al residuo. Después, la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida para obtener 3-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (1,41 g).

Ejemplo de preparación 574

Se mezcló 3-(2-hidroxietil)benzoato de etilo (824 mg) con diclorometano (10 ml), se le añadió DIPEA (1,5 ml) y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (972 mg) a 0 °C, seguido de agitación durante 1,5 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de agitación

durante 10 minutos y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}benzoato de etilo (1,12 g).

5 Ejemplo de preparación 581

Se mezcló bromuro de [3-(metoxicarbonil)bencil](trifenil)fosfonio (930 mg) con DMF (6 ml) y se le añadieron terc-butóxido potásico (300 mg) a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-carbaldehído (300 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora y agitación de nuevo a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]vinil}benzoato de metilo (377 mg).

15 Ejemplo de preparación 582

Se mezcló 3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}benzoato de etilo (170 mg) con MeCN (3,4 ml) y se le añadieron 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,4']bipiridinilo (122 mg) y carbonato potásico (173 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener 3-{2-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo (121 mg).

Ejemplo de preparación 584

25 Se mezcló 3-{2-[4-morfolin-4-il]piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo (337 mg) con THF (7 ml) y se le añadieron hidruro de litio y aluminio (74 mg) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió decahidrato de sulfato sódico a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3-{2-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]etil}fenil)metanol (281 mg).

30 Ejemplo de preparación 589

Se mezcló (3-metilfenil)acetato de etilo (5,36 g) con tetracloruro de carbono (80 ml), seguido de calentamiento a 90 °C. Se le añadieron N-bromosuccinimida (5,62 g) y α,α'-azobisisobutironitrilo (250 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(bromometil)fenil]acetato de etilo (4,56 g).

Ejemplo de preparación 592

40 Se mezcló ácido 2-fluoro-3-formilfenilborónico (5,14 g) con THF (51 ml) y agua (51 ml) y se le añadió perborato-trihidrato sódico (17 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con EtOH (50 ml) y se le añadió NaBH₄ (1,4 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-(hidroximetil)fenol (2,2 g).

50 Ejemplo de preparación 593

Se mezclaron 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ol (300 mg) y 3-(bromometil)-2-fluorobenzoato de etilo (850 mg) con MeCN (5 ml), THF (2 ml) y DMF (1 ml) y se le añadió carbonato potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-([2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]oxi)metil}benzoato de etilo (378 mg).

Ejemplo de preparación 594

60 Se mezcló 5-bromo-2-cloropiridina (5,0 g) con N,N-dimetilacetamida (25 ml) y se le añadió morfolina (23 ml), seguido de agitación a 130 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina (6,07 g).

65

Ejemplo de preparación 596

Se mezcló 5-bromo-2-fluoropiridina (1,7 g) con N,N-dimetilacetamida (5 ml), y se le añadieron clorhidrato de 3-metoxiazetidina (335 mg) y carbonato potásico (1,5 g), seguido de agitación a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 5-bromo-2-(3-metoxiazetidín-1-il)piridina (581 mg).

Ejemplo de preparación 603

Se mezcló 1'-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-1',2',3',6'-tetrahidro-3',4'-bipiridina (257 mg) con EtOH (5 ml) y se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (55 mg) en una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidin-4-il}piridina (239 mg).

Ejemplo de preparación 613

Se mezcló 4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidín-5-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (483 mg) con EtOH (5 ml) y se le añadieron paladio al 10 % sobre carbono (100 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (5 ml) y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (3,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se mezcló con EtOH (5 ml) y se le añadió carbonato potásico (2,0 g), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-(piperidin-4-il)pirimidina (143 mg).

Ejemplo de preparación 614

Se mezcló 4-(4-metilpirimidín-2-il)morfolina (300 mg) con diclorometano (4 ml), y se le añadió N-bromosuccinimida (357 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hexano a la mezcla de reacción, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano), para obtener 4-(5-bromo-4-metilpirimidín-2-il)morfolina (372 mg).

Ejemplo de preparación 617

Se mezclaron {2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidín-5-il]fenil}metanol (337 mg), 1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (257 mg) y trifenilfosfina (458 mg) con THF y se le añadió azodicarboxilato de dietilo (solución al 40 % en tolueno) (0,68 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se filtró, se lavó con THF enfriado con hielo y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener 2-{2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidín-5-il]bencil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (452 mg).

Ejemplo de preparación 631

Se mezclaron 4-(5-bromo-4-metilpirimidín-2-il)morfolina (372 mg), ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (315 mg) y fosfato potásico (918 mg) con tolueno (10 ml) y agua (10 ml), y se le añadieron acetato de paladio (16 mg) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (59 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 4 horas. Se añadieron ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (315 mg), fosfato potásico (918 mg), acetato de paladio (16 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (59 mg) y agua (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadieron CHCl₃ y agua y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano/ CHCl₃) para obtener 2-fluoro-3-[4-metil-2-(morfolin-4-il)pirimidín-5-il]benzaldehído (282 mg).

Ejemplo de preparación 638

Se mezcló tetrahidro-2H-piran-4-ol (200 mg) con THF (5 ml) y se le añadieron hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (120 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (460 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidina (361 mg).

Ejemplo de preparación 651

Se mezclaron 1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etan-1-ona (200 mg) y THF (4 ml) y se le añadieron NaH (70 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 5-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]-2-cloropirimidina (200 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se le añadió TBAF 1 M/THF (1,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc/CHCl₃/MeOH) para obtener 1-{4-[[5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-il}etan-1-ona (167 mg).

Ejemplo de preparación 653

Se mezcló 5-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]-2-cloropirimidina (200 mg) con THF (4 ml) y se le añadió etóxido sódico (132 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (1,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(2-etoxipirimidin-5-il)-2-fluorofenil]metanol (129 mg).

Ejemplo de preparación 663

Se mezcló 3-{{terc-butoxicarbonil}amino}metil}benzoato de metilo (4,6 g) con tolueno (50 ml), seguido de enfriamiento a 0 °C. Se añadió gota a gota hidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio (solución al 65 % en tolueno) (20 g) durante 30 minutos, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución acuosa 1 M de NaOH (30 ml) a la mezcla de reacción y después se le añadió CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(hidroximetil)encil]carbamato de terc-butilo (4,1 g).

Ejemplo de preparación 671

Se mezcló diclorhidrato de 4,4'-bipiperidina (2,95 g) con MeOH (25 ml) y se le añadió gota a gota una mezcla de cloroformiato de bencilo (2,2 g) y tolueno (5 ml) durante 1 hora mientras se mantenía la solución neutra añadiendo una solución acuosa 6 M de NaOH al mismo tiempo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. Se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 4,4'-bipiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,5 g).

Ejemplo de preparación 674

Se mezcló 3-(piperidin-4-iloxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,78 g) con THF (40 ml) y se le añadieron TEA (3,5 ml) y cloroformiato de bencilo (2,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc).

El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (40 ml) y se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida para obtener 4-(azetidín-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,97 g).

Ejemplo de preparación 677

Se mezcló 2-(hidroximetil)pirrolidina (500 mg) con diclorometano (5 ml) y se le añadieron TEA (0,9 ml) y cloruro de acetilo (407 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido potásico 8 M a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo mediante la adición de agua y CHCl₃/MeOH (4:1), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener 1-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etanona (442 mg).

Ejemplo de preparación 680

Se mezcló {2-fluoro-3-[2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (80 mg) con diclorometano (1,6 ml) y se le añadieron TEA (85 mg) y cloruro de acetilo (48 mg) 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con MeOH y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,8 ml), seguido de agitación

durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se añadió CHCl_3 agua al líquido de reacción. La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 la capa orgánica preparada se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener 1-(4-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-1-il)etanona (90 mg).

5

Ejemplo de preparación 686

Se mezclaron 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-4,4'-bipiperidina (125 mg) y TEA (0,15 ml) con DCE (3 ml) y se le añadió cloruro de acetilo (39 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl_3 a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (3 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa de cloruro de amonio y EtOAc, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-{1'-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-4,4'-bipiperidin-1-il}etanona (84 mg).

10

15

Ejemplo de preparación 707

Se mezcló [3-(2-cloropirimidin-5-il)-2-fluorofenil]metanol (600 mg) con DMF (12 ml) y se le añadió piperazina (2,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. El sólido producido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a 50 °C a presión reducida para obtener {2-fluoro-3-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (697 mg).

20

25

Ejemplo de preparación 709

Se mezcló trifluorometanosulfonato de 5-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-ilo (200 mg) con THF (4 ml) y se le añadió 2-metoxietanamina (864 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (5 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (1,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener [2-fluoro-3-(4-[2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-il]piperazin-1-il)fenil]metanol (105 mg).

30

35

Ejemplo de preparación 712

Se mezcló 3-(piridin-4-iloxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (494 mg) con DCE (5 ml) y se le añadió TFA (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener 4-(azetidín-3-iloxi)piridina (268 mg).

40

Ejemplo de preparación 749

Usando 2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirazina (451 mg) como material de partida y N-clorosuccinimida como agente de halogenación en las mismas condiciones de reacción que el Ejemplo de Preparación 614, se preparó 2-cloro-5-(3-metoxiazetidín-1-il)pirazina (303 mg).

45

Ejemplo de preparación 752

Se suspendió 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (400 mg) en tolueno (8 ml) y se le añadieron clorhidrato de 3-cloropiridazina (242 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg), dicitclohexil(2', 6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (51 mg) y terc-butóxido sódico (308 mg), seguido de agitación a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró mediante la adición de CHCl_3 y Celite, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:hexano = 70:30 a 100:0) y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (EtOAc/hexano) para obtener 3-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}piridazina (325 mg).

55

Ejemplo de preparación 754

Se mezcló clorhidrato de 3-metoxiazetidina (100 mg) con THF (3 ml) y se le añadieron anhídrido del ácido cloroacético (166 mg) e hidrogenocarbonato sódico (272 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y cloruro sódico a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 minutos. Después, tras extracción con EtOAc dos veces, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 2-cloro-1-(3-metoxiazetidín-1-il)etanona

65

(130 mg).

Ejemplo de preparación 758

5 Una mezcla de 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina y MeCN se añadió a 2-cloro-1-(3-metoxiazetidín-1-il)etanona (130 mg) y carbonato potásico (219 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 3 horas. Se añadió CHCl₃ a la mezcla de reacción y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener 2-[4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il]-1-(3-metoxiazetidín-1-il)etanona (354 mg).

10

Ejemplo de preparación 760

15 Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-[4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina (360 mg) con THF (3 ml) y MeOH (4 ml), y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,46 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió CHCl₃ a la mezcla de reacción, que se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre Na₂SO₄. Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-[4-((2-metoxietil) sulfonil)piperazin-1-il]pirimidina (353 mg).

20

Ejemplo de preparación 761

25 Se mezcló ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (161 mg) con diclorometano (5 ml) y se le añadieron cloruro de oxalilo (124 mg) y DMF (3 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron TEA y 3-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzaldehído (170 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Una mezcla de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (161 mg), cloruro de oxalilo (0,084 ml) y DMF en diclorometano (3 ml), que se mezcló de antemano y se agitó durante 1 hora, se le añadió a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (161 mg), cloruro de oxalilo (0,084 ml) y DMF en diclorometano (3 ml), después de mezclar con la mezcla de reacción de antemano y después agitando durante 1 hora, se le añadió a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (322 mg), cloruro de oxalilo (0,168 ml) y DMF en diclorometano (6 ml), que se mezcló de antemano y se agitó durante 1 hora, se le añadió a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (322 mg), cloruro de oxalilo (0,168 ml) y DMF en diclorometano (6 ml), que se mezcló de antemano y se agitó durante 1 hora, se le añadió a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron CHCl₃ y agua a la mezcla de reacción y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con MeOH y se le añadió NaHCO₃, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener 1-acetil-N-[5-(2-fluoro-3-formilfenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxiamida (363 mg).

30

35

40

Ejemplo de preparación 766

45 Se mezcló 4-(2-yodoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,75 g) con diclorometano (90 ml) y se le añadieron 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (4,0 g), trifluorometanosulfonato de plata (10,3 g) y 2,6-di-terc-butilpiridina (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-[2-({1-((benciloxi)carbonil]piperidin-4-il)oxi}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 g).

50

Ejemplo de preparación 767

55 Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-ilmetoxi)pirimidina (200 mg) con THF (4 ml) y se le añadió isocianato de etilo (91 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de TBAF 1 M/THF (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener N-etil-4-[(5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxiamida (159,3 mg).

60

Ejemplo de preparación 772

65 Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperazin-1-il)pirimidina (500 mg) con diclorometano (10 ml) y se le añadieron DIPEA (482 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (304 mg) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1,5 horas. Se añadieron CHCl₃ y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 5-[3-({[terc-

butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-fluorofenil]-2-[4-(vinilsulfonil) piperazin-1-il]pirimidina (360 mg).

Ejemplo de preparación 776

- 5 Se mezcló 1-[3-({terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-fluorofenil]piperazina (140 mg) con DCE (4 ml) y cloruro de etanosulfonilo (122 mg) y se le añadieron TEA (145 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron CHCl_3 y agua a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (4 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,9 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de
10 reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil]metanol (123,9 mg).

Ejemplo de preparación 791

- 15 Se mezcló 4-[(5-[3-({terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-fluorofenil]pirimidin-2-il]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (200 mg) con NMP (5 ml) y se le añadió isopropilamina (0,3 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 6 horas. Se añadió $i\text{PrNH}_2$ (0,3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 70 °C durante una noche. Se añadió $i\text{PrNH}_2$ (0,4 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción
20 se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y después se le añadieron una solución acuosa 1 M de NaOH y EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (4 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
25 (EtOAc/hexano/MeOH/ CHCl_3) para obtener 4-[(5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il]oxi]metil]-N-isopropilpiperidin-1-carboxiamida (107,4 mg).

Ejemplo de preparación 793

- 30 Se mezcló 3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,8 g) con ácido acético (25 ml) y EtOAc (25 ml), y se le añadió platino al 10 %/carbono en una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
35 columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para obtener 3-(piperidin-4-ilmetoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (4,8 g).

Ejemplo de preparación 796

- 40 Se mezclaron 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg) y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (647 mg) con DMF (8 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (194 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y CHCl_3 a la mezcla de reacción a 0 °C, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre carbonato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (EtOAc/hexano) para obtener 3-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (345 mg).
45

Ejemplo de preparación 801

- 50 Se suspendió 2-(2-fluoro-3-[4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il]pirimidin-5-il]piperazin-1-il]bencil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (135 mg) en EtOH (3 ml) y se le añadió hidrato de hidrazina (67 mg), seguido de agitación a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (amoníaco acuoso al 28 %/MeOH/ CHCl_3) para obtener 1-(2-fluoro-3-[4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il]pirimidin-5-il]piperazin-1-il]fenil)metanamina (100 mg).

Ejemplo de preparación 803

- 55 Se mezclaron 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) y 6-metilpiridin-3-ol (570 mg) con THF (10 ml) y se le añadieron trifenilfosfina (2,3 g). Se le añadió gota a gota una solución de DIAD 1,9 M/tolueno (4,5 ml), seguido de agitación a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 10 mediante la adición de una solución acuosa 4 M de NaOH, seguido de extracción con CHCl_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
60 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). El producto purificado así obtenido se mezcló con DCE (6 ml) y se le añadió TFA (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl_3 y una solución acuosa 1 M de NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida para obtener 5-(azetidín-3-iloxi)-2-metilpiridina (858 mg).
65

Ejemplo de preparación 805

Se mezcló 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (2 g) con THF (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón. Se le añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,65 M/hexano (8,5 ml), seguido de agitación a -78 °C durante 10 minutos y se le añadió DMF (1,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 1 hora, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con MeOH (30 ml) y se le añadió NaBH₄ (610 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron CHCl₃ y agua al residuo obtenido. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener (2,6-dimetilpiridin-4-il)metanol (1,5 g).

Ejemplo de preparación 806

Se mezcló (2,6-dimetilpiridin-4-il)metanol (457 mg) con DCE (8 ml) y se le añadieron cloruro de tionilo (0,6 ml) y DMF (19 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(clorometil)-2,6-dimetilpiridina (640 mg).

Ejemplo de preparación 807

Se mezcló 1-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]piperazina (3,14 g) con CH₂Cl₂ (50 ml) y se le añadió TFA (5,1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se mezcló con MeOH (2 ml). Se le añadió una solución de NH₃ 8 M/MeOH (10 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido en la mezcla de reacción se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener 4-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}piridin-2(1H)-ona (1,76 g).

Ejemplo de preparación 809

Se mezcló 4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g) con MeOH (50 ml) y se le añadieron ácido clorhídrico 1 M (5,1 ml) y paladio al 20 % sobre hidróxido de carbono (600 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Después de volver a presión normal en una atmósfera de argón, se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml). La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH al residuo obtenido y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 4-(azetidín-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g).

Ejemplo de preparación 810

Se mezcló 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]azetidín-3-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g) con CH₂Cl₂ (20 ml) y se le añadió TFA (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con CH₂Cl₂ (30 ml) y se le añadieron TEA (6 ml) y TBSCl (2,5 g), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con MeOH (20 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron CHCl₃ y agua al residuo obtenido y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/EtOAc) para obtener 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]azetidín-3-il}piperidina (1,6 g).

Ejemplo de preparación 821

Se mezcló 3-{{6-(hidroximetil)piridin-3-il}oxi}azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg) con THF (3 ml) y se le añadió hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (50 mg) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,4 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con DCE (2,8 ml) y se le añadió TFA (902 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-(azetidín-3-iloxi)-2-(metoximetil)piridina.

Ejemplo de preparación 830

Se mezcló (3-{3-[(6-terc-butoxipiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}-2-fluorofenil)metanol (760 mg) con diclorometano (5 ml) y se le añadió TFA (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron una solución acuosa 1 M de NaOH y CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}oxi)piridin-2(1H)-ona (428 mg).

10 Ejemplo de preparación 834

Se mezclaron 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]azetidín-3-il}piperidina (120 mg) y trietilamina (145 mg) con diclorometano (3 ml) y se le añadió cloruro de propanoilo (48 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa 1 M de NaOH y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (3 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 1-(4-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}piperidín-1-il)propan-1-ona (101 mg).

Ejemplo de preparación 836

Se mezcló 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]azetidín-3-il}piperidina (120 mg) y ácido metoxi acético (47 mg) con diclorometano (3 ml) y se le añadieron clorhidrato de WSC (100 mg) y HOBt (70 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa 1 M de NaOH y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (3 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,66 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-(4-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}piperidín-1-il)-2-metoxietanona (106 mg).

Ejemplo de preparación 840

Se suspendió 4-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}piridin-2(1H)-ona (300 mg) en DMF (7,5 ml) y se le añadieron carbonato potásico (273 mg), 2-bromoetilmetil éter (275 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (37 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadieron agua y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl₃) para obtener (2-fluoro-3-{4-[2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]piperazin-1-il}fenil)metanol (104 mg).

Ejemplo de preparación 841

Se mezclaron 3-hidroxiacetidín-1-carboxilato de bencilo (2,3 g) y 6-terc-butoxipiridin-3-ol (1,5 g) con THF (25 ml) y se le añadió trifenilfosfina (4 g). Se le añadió gota a gota una solución de DIAD 1,9 M/tolueno (8 ml), seguido de agitación a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con etanol (25 ml) y se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (800 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-(azetidín-3-iloxi)-2-terc-butoxipiridina (595 mg).

Ejemplo de preparación 842

Se mezcló 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}oxi)piridin-2(1H)-ona (160 mg) con DMF (3 ml) y se le añadieron yoduro de metilo (114 mg) y carbonato potásico (200 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadieron CHCl₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}oxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (106 mg).

Ejemplo de preparación 845

Se mezclaron 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil]azetidín-3-il}oxi)piperidina (250 mg) y dioxano (7 ml) y se le añadieron 5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (170 mg), acetato de paladio (II) (15 mg),

diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (60 mg) y fosfato tripotásico (400 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró mediante la adición de CHCl₃ y Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con THF (5 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1,0 M/THF (0,63 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y CHCl₃ a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-[4-{{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}oxi}piperidín-1-il]piridín-2-carboxilato de metilo (263 mg).

Ejemplo de preparación 847

Se mezclaron 4-{1-[3-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluorofenil}azetidín-3-il}piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g) y diclorometano (29 ml) y se le añadió TFA (7,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se concentró a presión reducida y se añadió CHCl₃ al residuo, seguido de agitación y filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener {2-fluoro-3-[3-(piperidín-4-il)azetidín-1-il]fenil}metanol (1,6 g).

Ejemplo de preparación 853

Se mezclaron 5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazín-1-il}piridín-2(1H)-ona (352 mg) y DMF (10 ml) y se le añadieron carbonato potásico (240 mg) y yoduro de metilo (200 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se le añadieron yoduro de metilo (49 mg) y carbonato potásico (48,1 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron agua y CHCl₃ a 0 °C. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/Me-OH) para obtener 5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazín-1-il}-1-metilpiridín-2(1H)-ona (256 mg).

Ejemplo de preparación 855

Se mezclaron 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (400 mg), 3-hidroxiacetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) y tolueno (2 ml) se mezclaron y se le añadieron yoduro de cobre (I) (40 mg), 1,10-fenantreno (60 mg) y carbonato de cesio (1 g), seguido de agitación a 100 °C durante una noche. Se añadieron CHCl₃ y agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con diclorometano (5 ml) y se le añadieron TFA (1,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 6-(azetidín-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina (310 mg).

Ejemplo de preparación 857

se mezclaron 3-oxoacetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y THF (20 ml), que se habían enfriado a 0 °C, y se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 1,12 M/THF (10 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-hidroxi-3-metilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g).

Ejemplo de preparación 859

Se mezclaron clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (1,13 g) y DMF (9 ml) y se le añadieron trifenilfosfina (1,67 g) y yoduro sódico (5 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con tolueno para obtener clorhidrato de cloruro de [(6-metilpiridín-3-il)metil](trifenil)fosfonio (2,79 g).

Ejemplo de preparación 860

En una atmósfera de argón, se mezclaron (2-bromopiridín-4-il)metanol (2,53 g), ácido ciclopropilborónico (3,6 g), fosfato tripotásico (10 g), triciclohexilfosfina (750 mg), tolueno (60 ml), y agua (3 ml), y se le añadieron acetato de paladio (II) (300 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. Se le añadió ácido ciclopropilborónico (1,8 g), seguido de agitación a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron CHCl₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener (2-ciclopropilpiridín-4-il)metanol (2,0 g).

Ejemplo de preparación 893

En una atmósfera de argón, se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (5,5 g), 3-[(benciloxi)metil]azetidina (2,5 g) y tolueno (50 ml) y se le añadieron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona paladio (3:2) (900 mg), BINAP (1,8 g), y terc-butóxido sódico (2,5 g), seguido de agitación a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió EtOAc, seguido de filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (40 ml) y se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (1 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm y filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidín-3-il]metanol (4,59 g).

Ejemplo de preparación 894

En una atmósfera de argón, se mezclaron 4-({1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidín-3-il}oxi)piperidina (500 mg), 5-bromo-2-terc-butoxipiridina (500 mg) y tolueno (10 ml) y se le añadieron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona paladio (3:2) (80 mg), BINAP (160 mg), terc-butóxido sódico (200 mg), seguido de agitación a 90 °C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió EtOAc, seguido de filtración usando Celite como adyuvante de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado así obtenido se mezcló con diclorometano (5 ml) y se le añadieron TFA (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadieron MeOH (3 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH (2,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico 1 M (2,5 ml) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron CHCl₃ y agua, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-[4-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}oxi)piperidin-1-il]piridin-2(1H)-ona (473 mg).

Ejemplo de preparación 922

Se mezclaron 3-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (242 mg) y THF (3 ml) y se le añadieron trietilamina (182 mg) y cloruro de metanosulfonilo (147 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. En otro matraz, se mezclaron THF (3 ml) y EtOH (237 mg) y se le añadió NaH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añadió la mezcla de reacción preparada inmediatamente antes, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron DCE (4 ml) y TFA (1 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas y después concentración a presión reducida. Se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH al residuo y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 5-(azetidín-3-iloxi)-2-(etoximetil)piridina (180 mg).

Ejemplo de preparación 926

Se mezclaron metanosulfonato de {1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidín-3-il}metilo (150 mg), 6-metilpiridin-3-ol (70 mg) y DMF (2 ml) y se le añadió carbonato potásico (120 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF (2 ml) y una solución de TBAF 1 M/THF (0,6 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-3-(3-{{[6-metilpiridin-3-il]oxi}metil]azetidín-1-il}fenil]metanol (112 mg).

Ejemplo de preparación 938

Se añadió TFA (0,5 ml) a una mezcla de [3-(3-{{[6-terc-butoxipiridin-3-il]oxi}metil]azetidín-1-il)-2-fluorofenil]metanol (146 mg) y diclorometano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/metanol). El producto purificado así obtenido se mezcló con DMF (2 ml) y se le añadieron carbonato potásico (100 mg) y yoduro de metilo (68 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron CHCl₃ y agua al residuo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/metanol) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il}metoxi)-1-

metilpiridin-2(1H)-ona (129 mg).

5 Los compuestos de los Ejemplos de Preparación mostrados en las tablas posteriores se prepararon usando los respectivos materiales de partida correspondientes de la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las tablas siguientes.

[Tabla 3]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
1	R12		2	R12	
3	R12		4	R12	
5	R12		6	R12	
7	R12		8	R12	
9	R12		10	R12	
11	R12		12	R12	
13	R12		14	R12	

[Tabla 4]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
15	R12		16	R12	
17	R12		18	R12	
19	R12		20	R12	
21	R12		22	R12	
23	R12		24	R12	
25	R12		26	R12	
27	R12		28	R12	

[Tabla 5]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
29	R12		30	R12	

49	R50		50	R50	
51	R50		52	R50	
53	R54		54	R54	
55	R54		56	R54	
57	R57		58	R58	
59	R58		60	R60	
61	R60		62	R62	

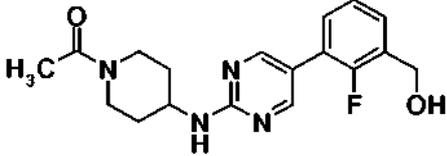
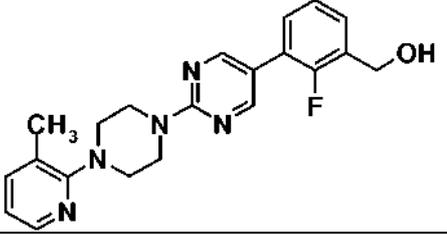
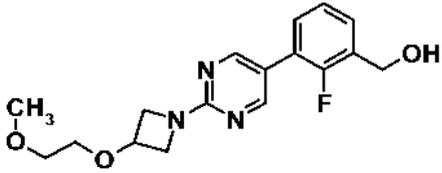
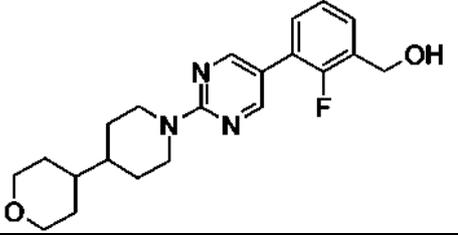
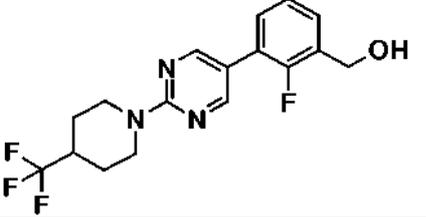
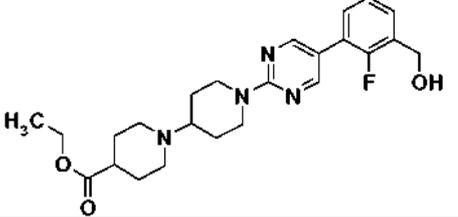
[Tabla 7]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
63	R63		64	R63	
65	R63		66	R63	
67	R67		68	R67	
69	R69		70	R70	

71	R81		72	R81	
73	R81		74	R81	
75	R81		76	R81	
77	R81		78	R81	

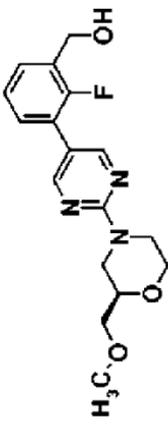
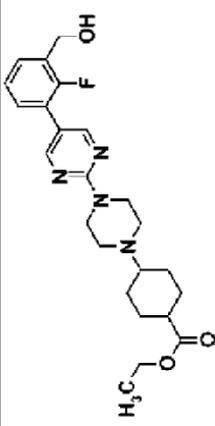
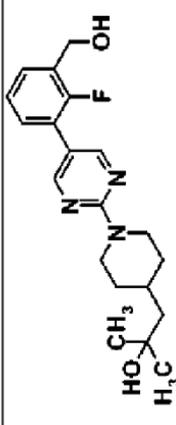
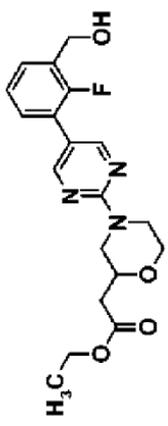
[Tabla 8]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
79	R81		80	R81	
81	R81		82	R81	
83	R81		84	R135	
85	R135		86	R135	

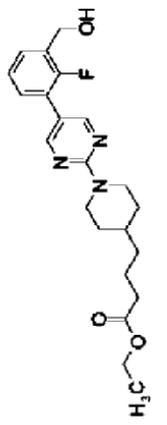
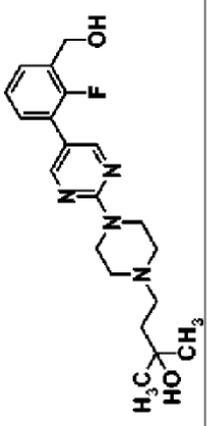
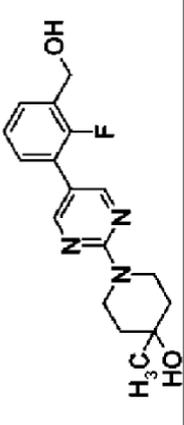
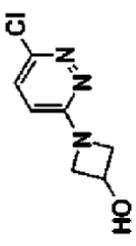
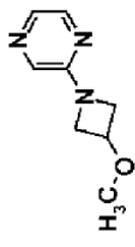
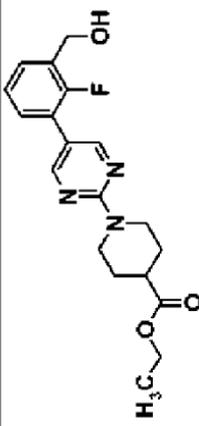
87	R135		88	R135	
89	R135		90	R135	
91	R135		92	R135	

[Tabla 9]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
93	R135		94		
95	R135		96	R135	
97	R135		98	R135	
99	R135		100	R135	
101	R135		102	R135	
103	R135		104	R135	

105	R135		106	R135	
107	R135		108	R135	

[Tabla 10]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
109	R135		110	R135	
111	R135		112	R135	
113	R135		114	R135	

115	R135		116	R135	
117	R135		118	R135	
119	R135		120	R135	
121	R135		122	R135	

Rf		Sin.		Estructura	
123	R135	124	R135		
125	R135	126	R135		

[Tabla 11]

127	R135		128	R135	
129	R135		130	R135	
131	R135		132	R135	
133	R135		134	R135	
135	R135		136	R135	
137	R135		138	R135	

[Tabla 12]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
139	R135		140	R135	
141	R135		142	R135	
143	R135		144	R135	
145	R135		146	R135	
147	R135		148	R135	

149	R135		150	R135	
151	R135		152	R135	

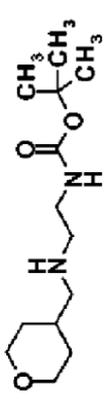
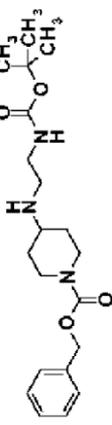
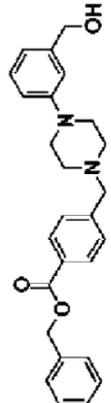
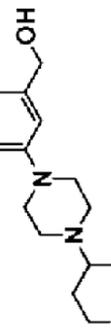
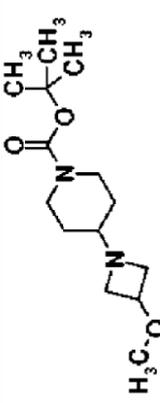
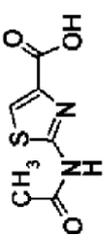
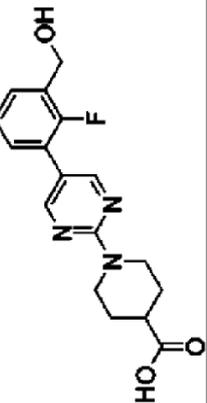
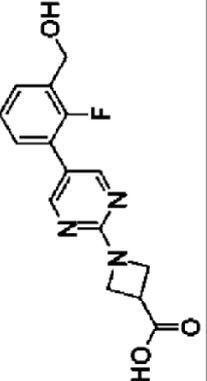
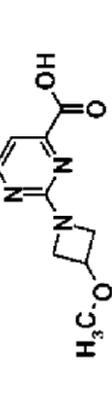
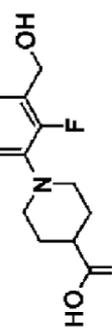
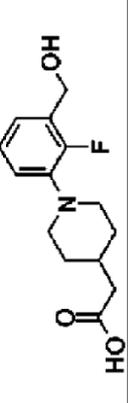
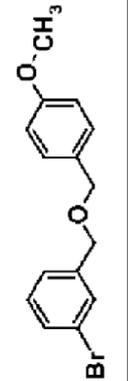
[Tabla 13]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
153	R135		154	R135	
155	R135		156	R135	
157	R135		158	R159	

159	R159		160	R159	
161	R162		162	R162	
163	R163		164	R174	
165	R174		166	R174	

[Tabla 14]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
167	R174		168	R174	
169	R174		170	R174	

171	R174		172	R174	
173	R174		174	R174	
175	R174		176	R177	
177	R177		178	R177	
179	R177		180	R177	
181	R177		182	R182	

[Tabla 15]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
183	R228		184	R228	
185	R228		186	R228	
187	R228		188	R228	
189	R228		190	R228	
191	R228		192	R228	
193	R228		194	R228	

195	R228		196	R228	
197	R228		198	R228	

[Tabla 16]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
199	R228		200	R228	
201	R228		202	R228	
203	R228		204	R228	
205	R228		206	R228	
207	R228		208	R228	

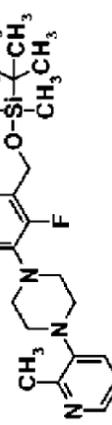
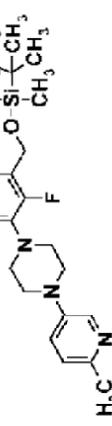
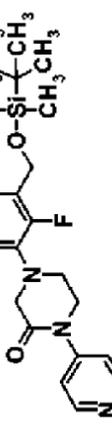
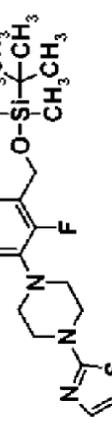
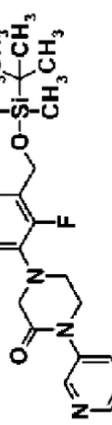
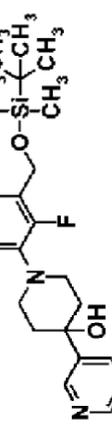
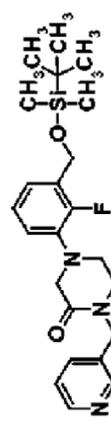
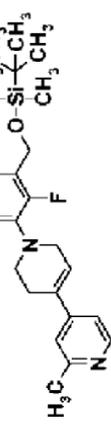
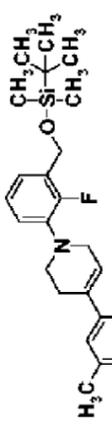
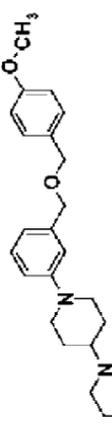
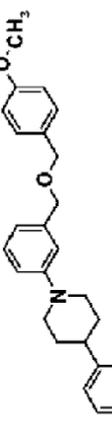
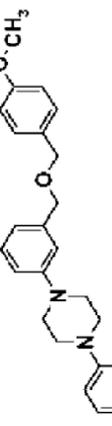
209	R228		210	R228	
211	R228		212	R228	
213	R228		214	R228	
215	R228		216	R228	

[Tabla 17]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
217	R228		218	R228	
219	R228		220	R228	
221	R228		222	R228	

223	R228		224	R228	
225	R228		226	R228	
227	R228		228	R228	
229	R228		230	R228	
231	R228		232	R228	
233	R228		234	R228	

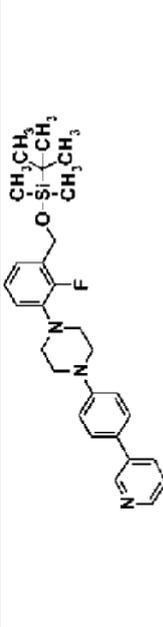
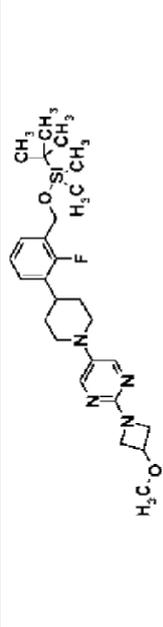
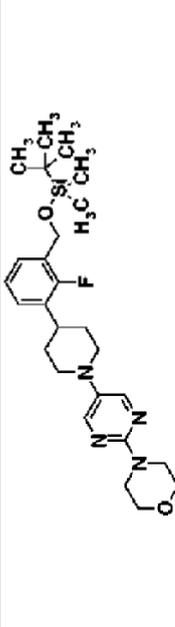
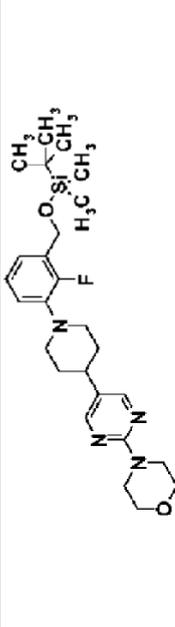
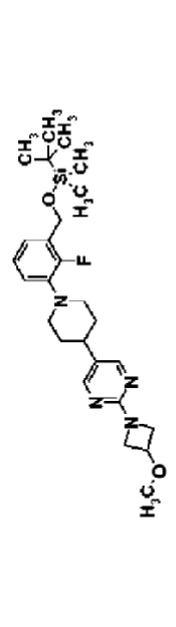
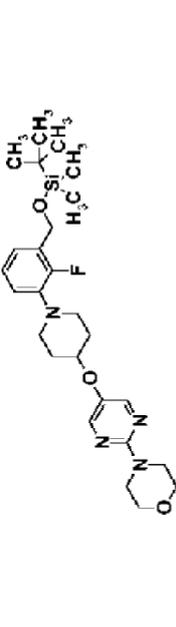
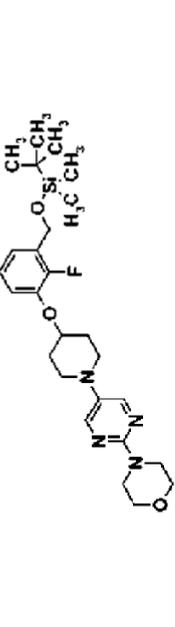
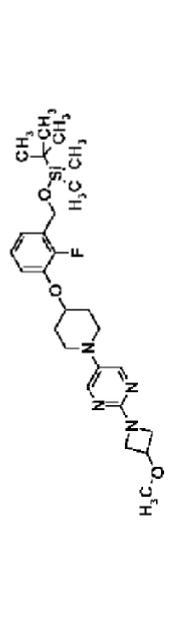
[Tabla 18]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
235	R228		236	R228	
237	R228		238	R228	
239	R228		240	R228	
241	R228		242	R228	
243	R228		244	R228	
245	R228		246	R228	

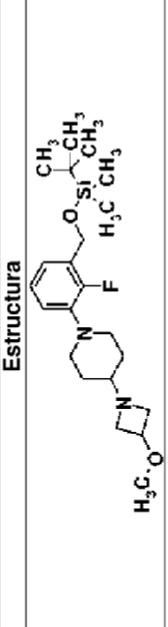
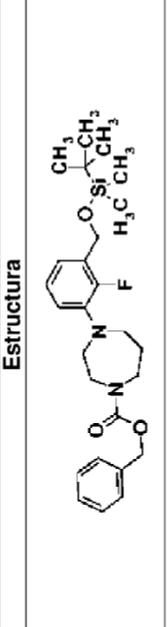
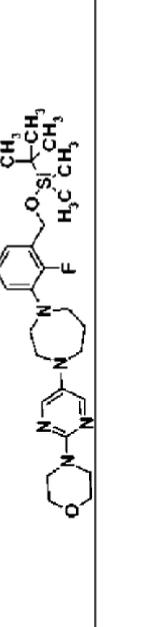
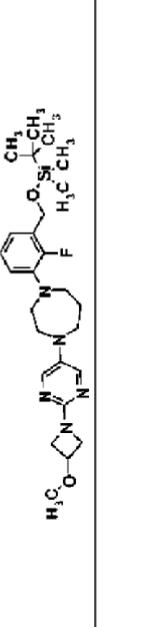
247	R228		248	R228	
249	R228		250	R228	

[Tabla 19]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
251	R228		252	R228	
253	R228		254	R228	
255	R228		256	R228	
257	R228		258	R228	

259	R228		260	R228	
261	R228		262	R228	
263	R228		264	R228	
265	R228		266	R228	

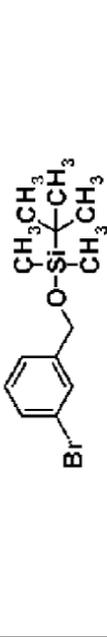
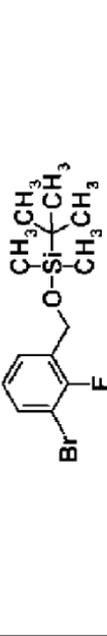
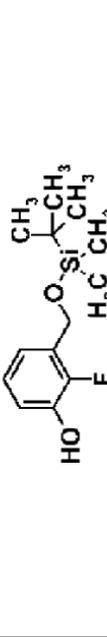
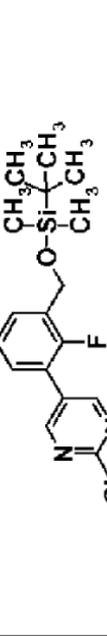
[Tabla 20]

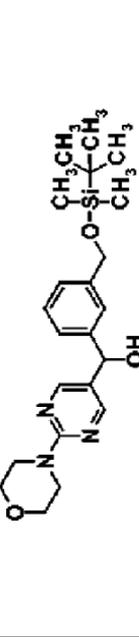
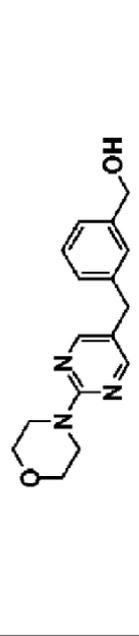
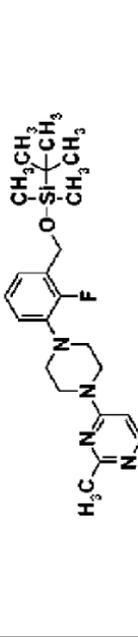
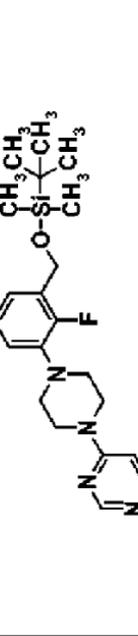
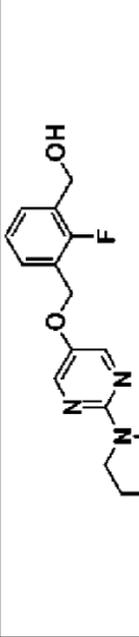
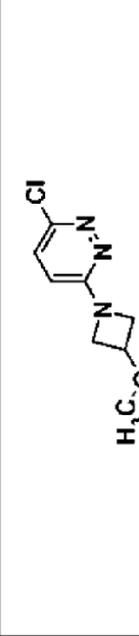
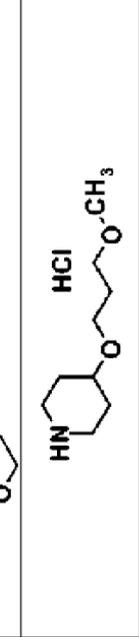
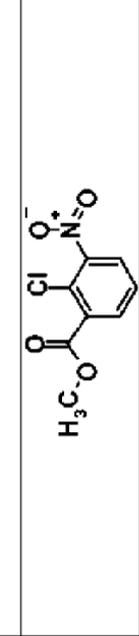
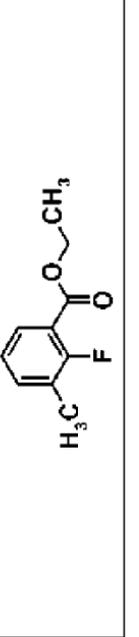
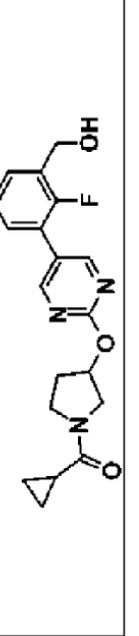
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
267	R228		268	R228	
269	R228		270	R228	

271	R228		272	R228	
273	R228		274	R228	
275	R228		276	R228	
277	R228		278	R228	
279	R228		280	R228	
281	R228		282	R228	
283	R228		284	R285	

[Tabla 21]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
285	R285		286	R285	
287	R285		288	R285	
289	R285		290	R290	
291	R290		292	R285	
293	R294		294	R294	
295	R294		296	R297	

297	R297		298	R297	
299	R297		300	R297	

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
301	R301		302	R302	
303	R304		304	R304	
305	R305		306	R306	
307	R307		308	R309	
309	R309		310	R336	

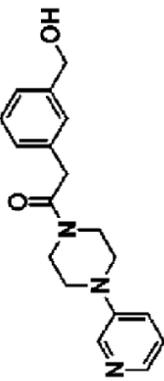
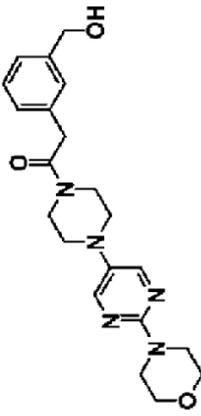
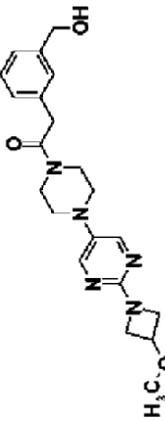
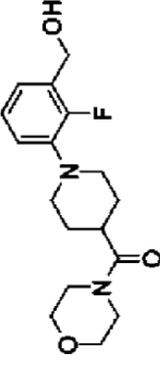
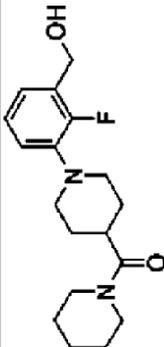
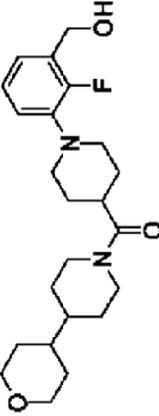
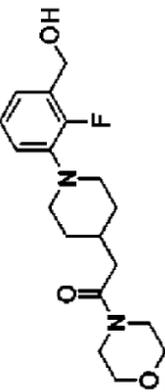
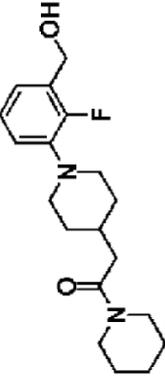
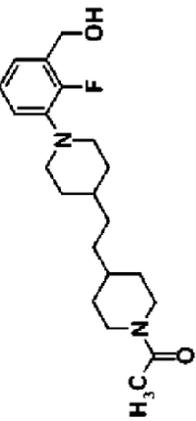
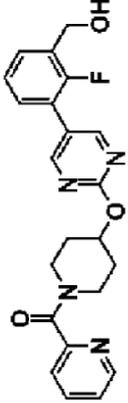
311	R336		312	R336	
313	R336		314	R336	
315	R336		316	R336	

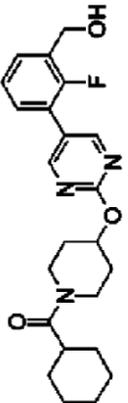
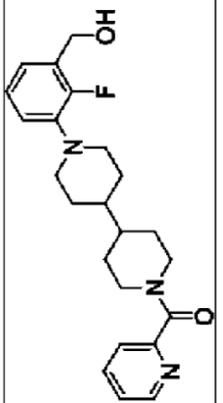
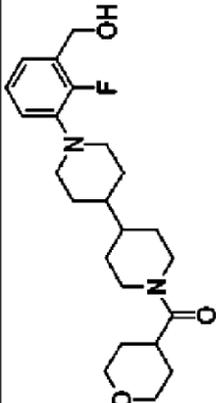
[Tabla 23]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
317	R336		318	R336	
319	R336		320	R336	

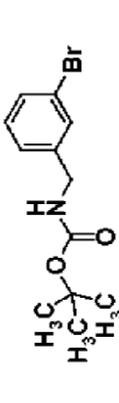
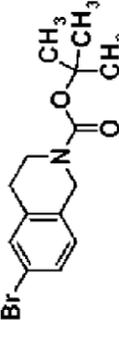
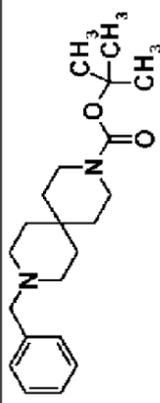
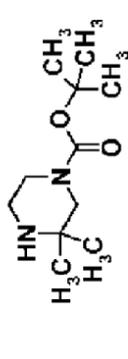
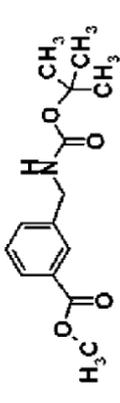
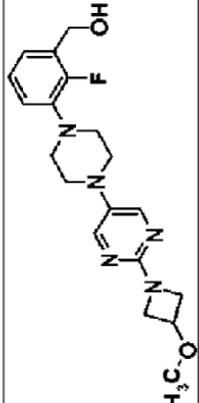
321	R336		322	R336	
323	R336		324	R336	
325	R336		326	R336	
327	R336		328	R336	
329	R336		330	R336	
331	R336		332	R336	

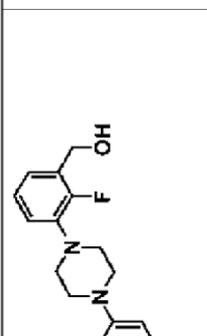
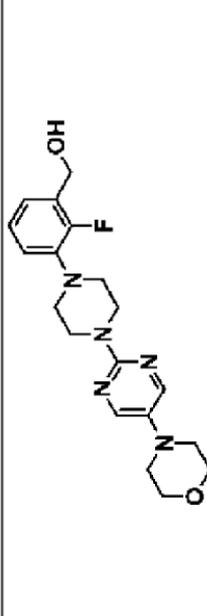
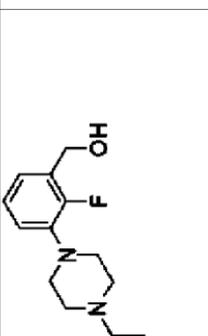
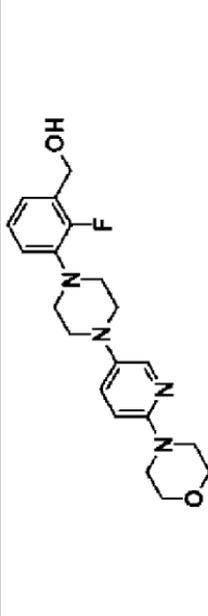
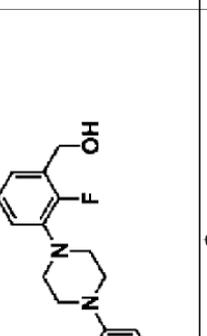
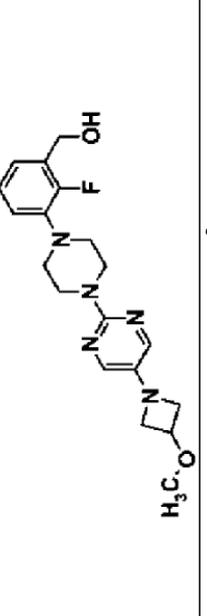
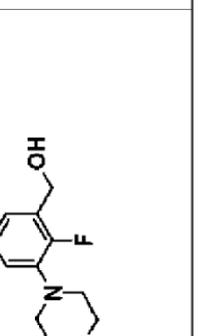
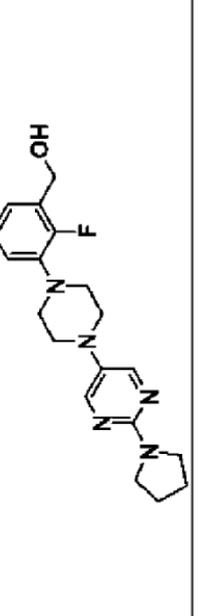
[Tabla 24]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
333	R336		334	R336	
335	R336		336	R336	
337	R336		338	R336	
339	R336		340	R336	
341	R341		342	R343	

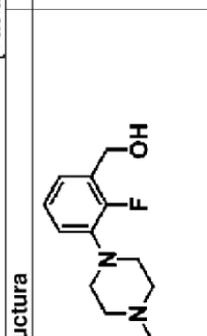
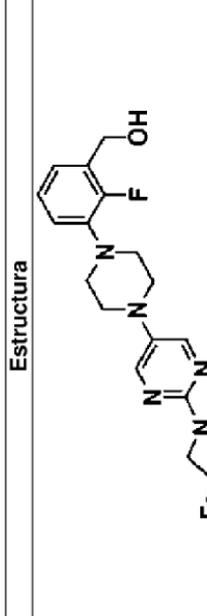
343	R343		344	R343	
345	R343		346	R343	

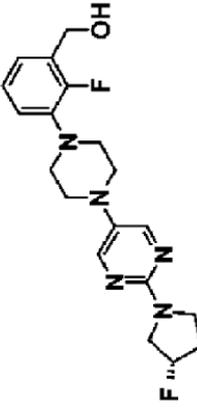
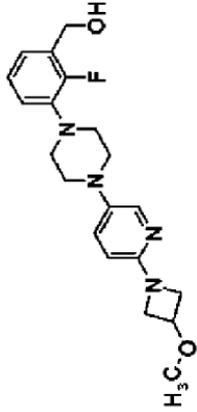
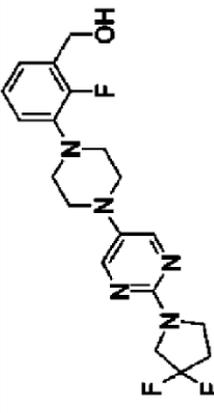
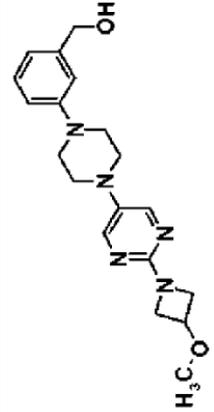
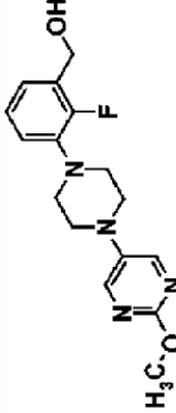
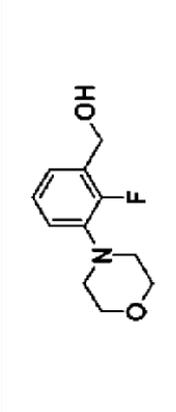
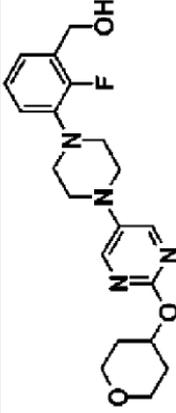
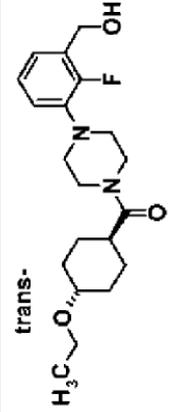
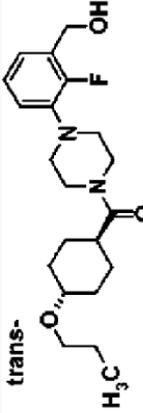
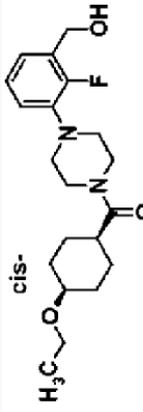
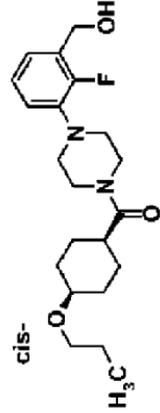
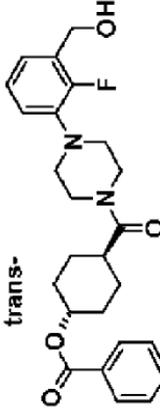
[Tabla 25]

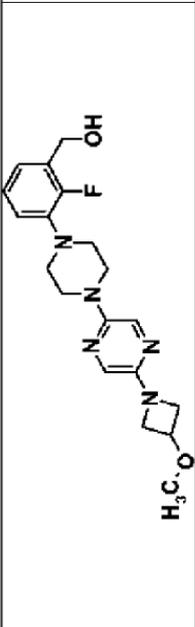
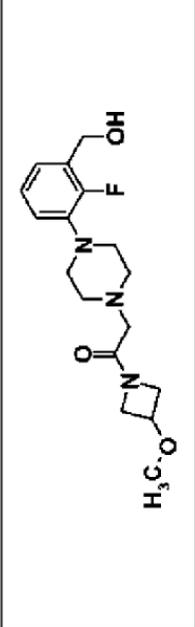
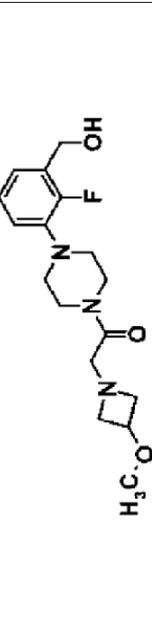
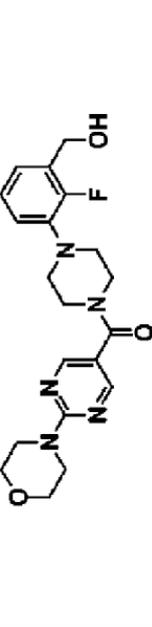
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
347	R347		348	R347	
349	R347		350	R347	
351	R347		352	R376	

353	R376		354	R376	
355	R376		356	R376	
357	R376		358	R376	
359	R376		360	R376	

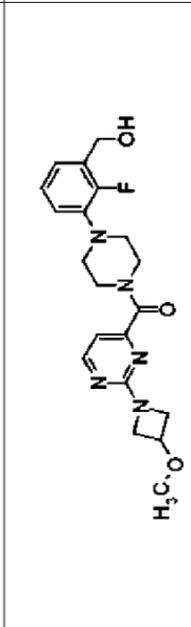
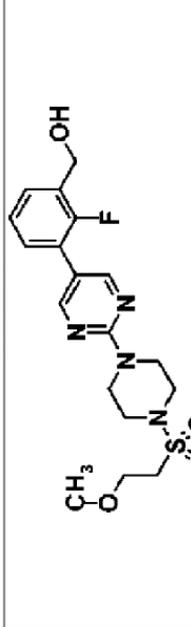
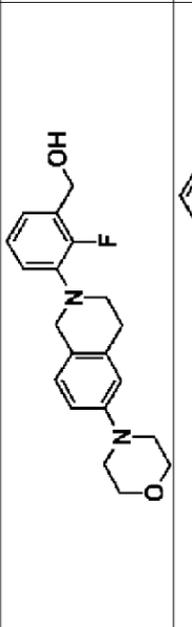
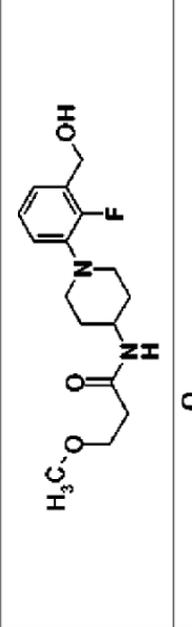
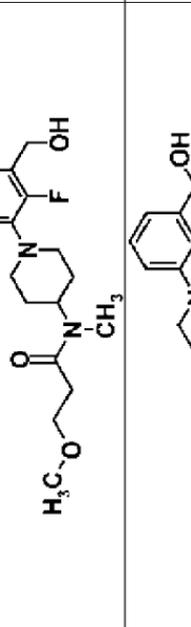
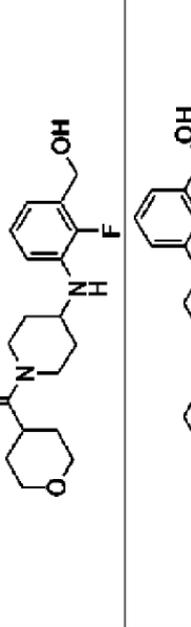
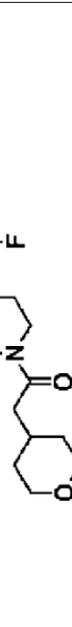
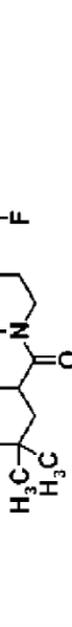
[Tabla 26]

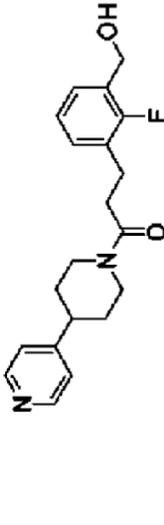
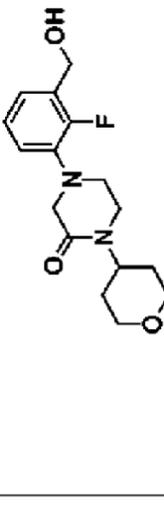
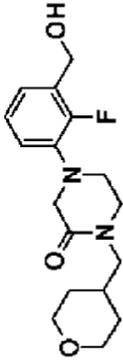
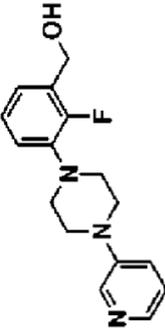
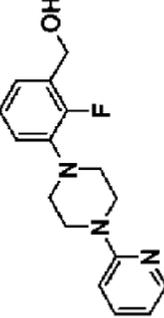
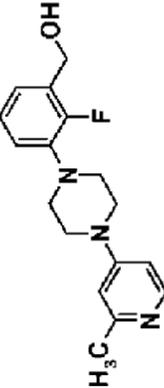
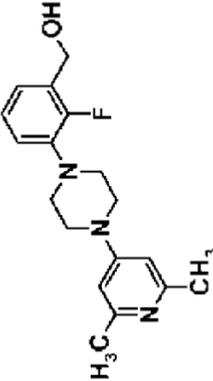
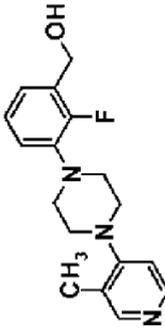
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
361	R376		362	R376	

363	R376		364	R376	
365	R376		366	R376	
367	R376		368	R376	
369	R376		370	R376	
371	R376		372	R376	
373	R376		374	R376	

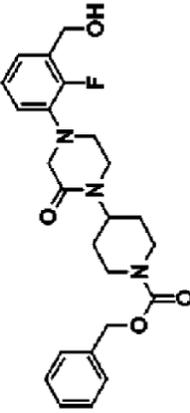
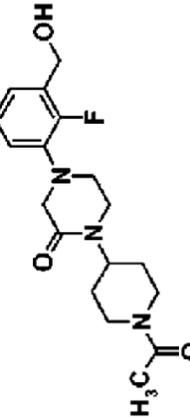
385	R376		386	R376	
387	R376		388	R376	

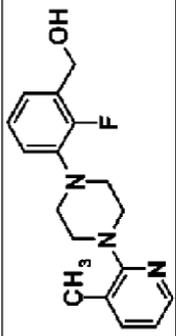
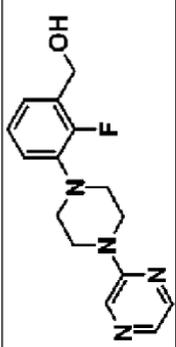
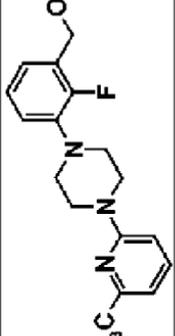
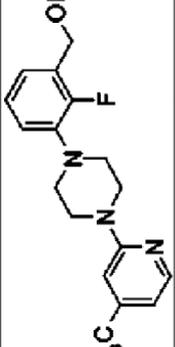
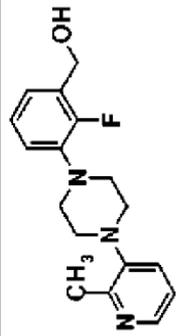
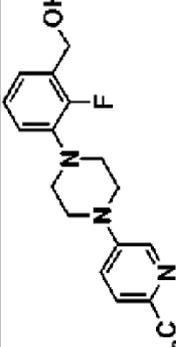
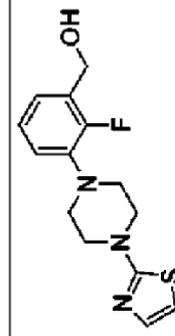
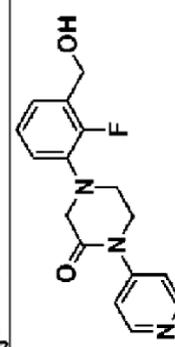
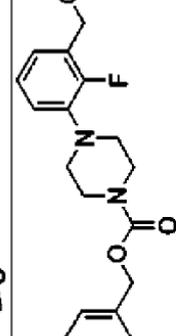
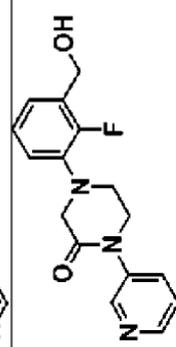
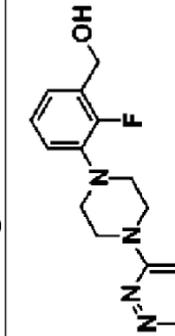
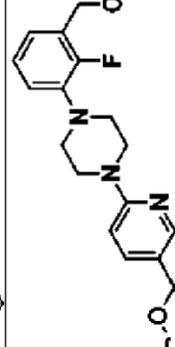
[Tabla 28]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
389	R376		390	R376	
391	R376		392	R376	
393	R376		394	R376	
395	R376		396	R376	

409	R376		410	R376	
411	R376		412	R376	
413	R376		414	R376	
415	R376		416	R376	

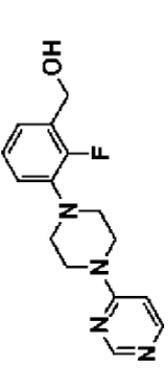
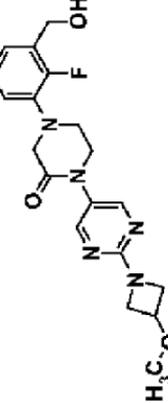
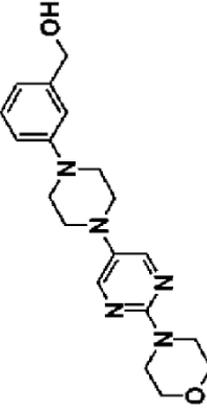
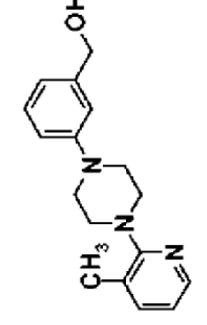
[Tabla 30]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
417	R376		418	R376	

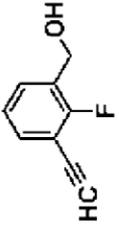
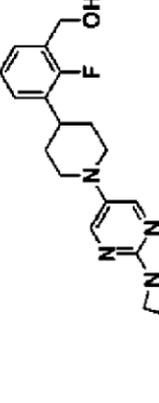
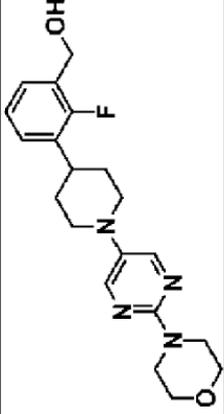
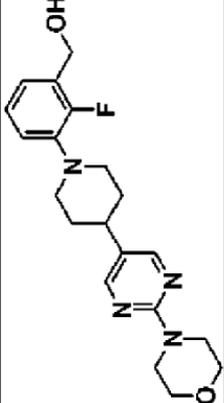
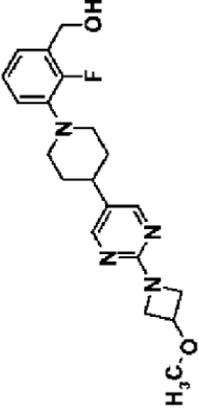
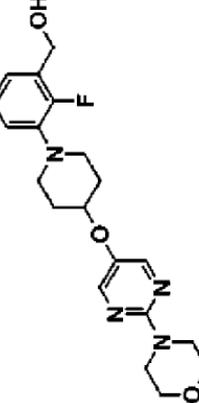
419	R376		420	R376	
421	R376		422	R376	
423	R376		424	R376	
425	R376		426	R376	
427	R376		428	R376	
429	R376		430	R376	

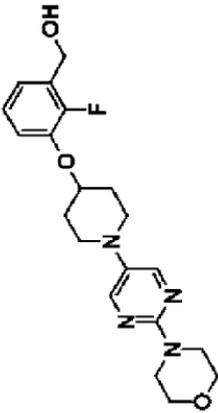
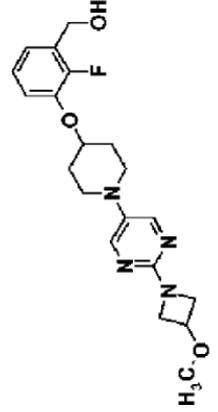
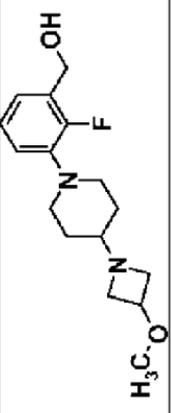
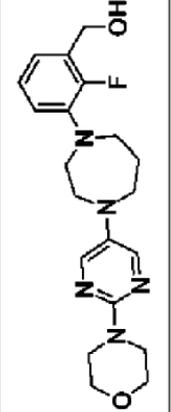
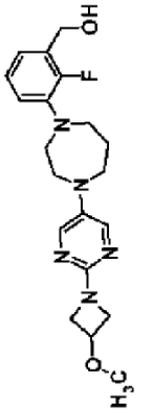
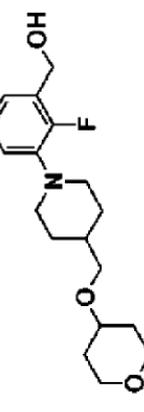
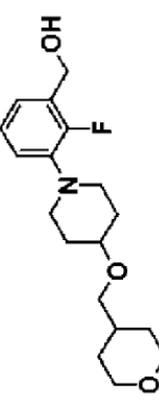
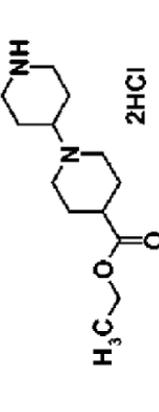
[Tabla 31]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
431	R376		432	R376	
433	R376		434	R376	
435	R376		436	R376	
437	R376		438	R376	
439	R376		440	R376	

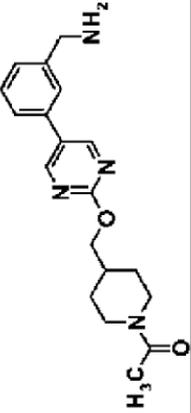
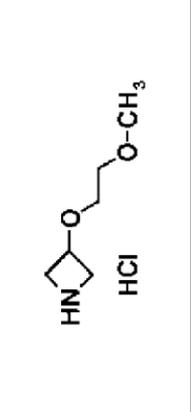
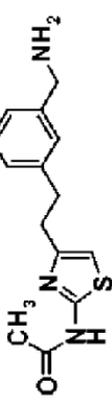
441	R376		442	R376	
443	R376		444	R376	

[Tabla 32]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
445	R376		446	R376	
447	R376		448	R376	
449	R376		450	R376	

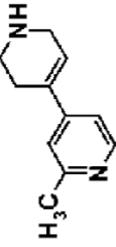
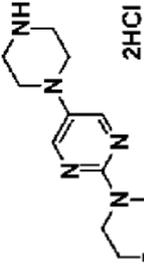
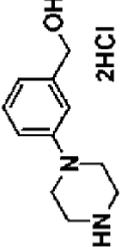
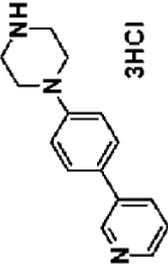
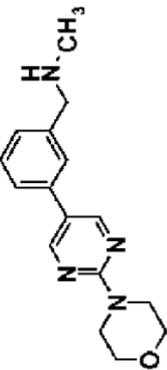
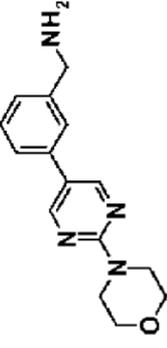
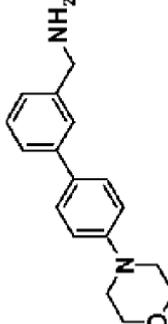
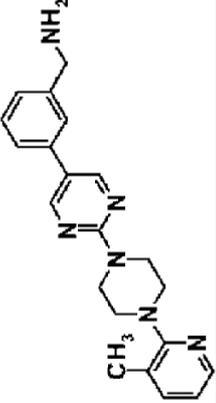
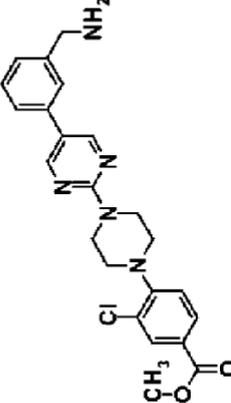
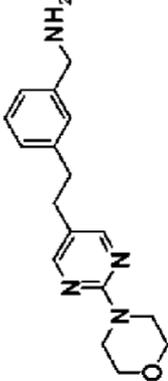
451	R376		452	R376	
453	R376		454	R376	
455	R376		456	R376	
457	R376		458	R478	

[Tabla 33]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
459	R478		460	R478	
461	R478		462	R478	

463	R478		464	R478	
465	R478		466	R478	
467	R478		468	R478	
469	R478		470	R478	
471	R478		472	R478	
473	R478		474	R478	
475	R478		476	R478	

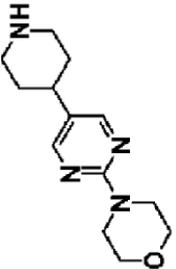
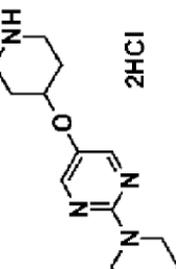
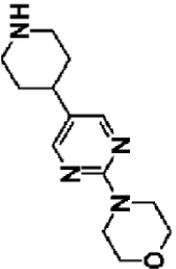
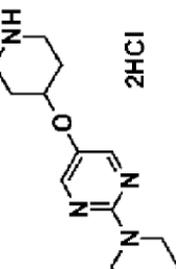
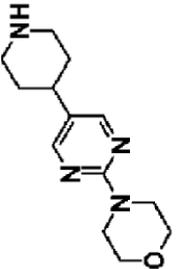
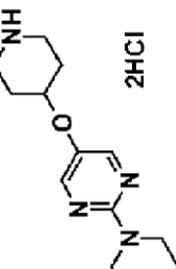
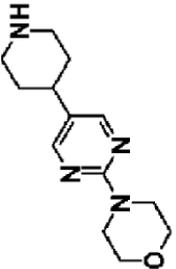
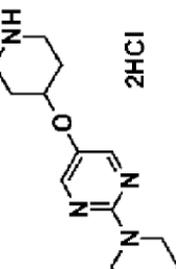
[Tabla 34]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
477	R478		478	R478	
479	R478		480	R478	
481	R478		482	R478	
483	R478		484	R478	
485	R478		486	R478	

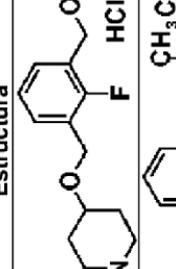
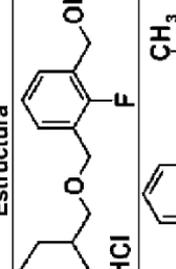
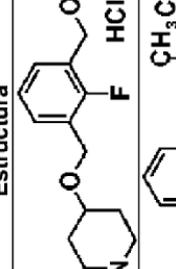
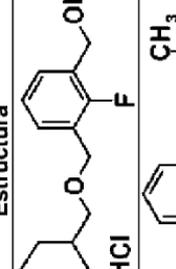
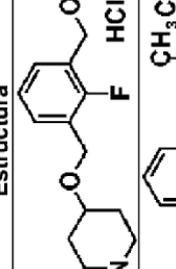
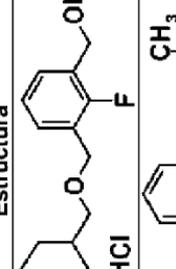
487	R478		488	R478	
489	R478		490	R478	

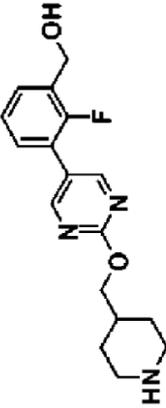
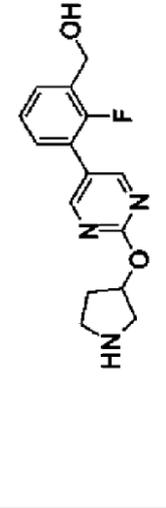
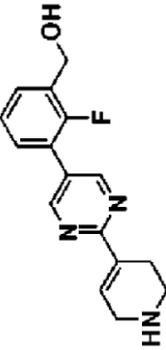
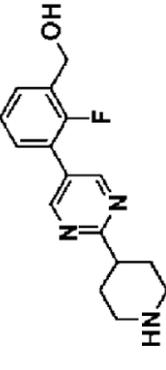
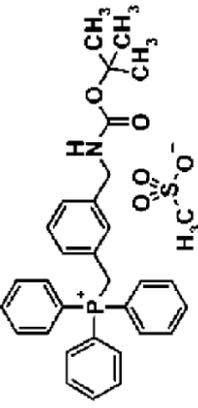
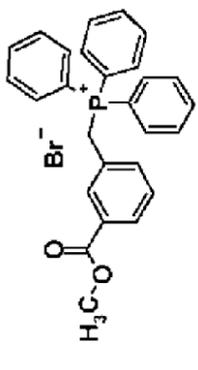
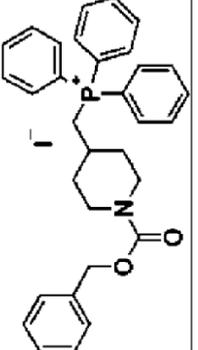
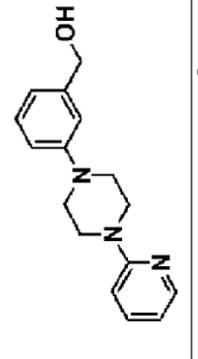
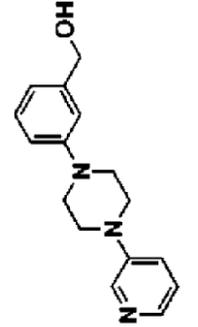
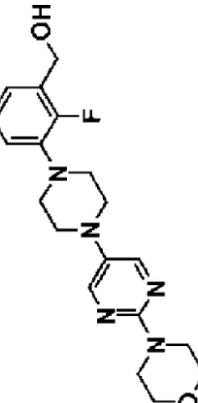
[Tabla 35]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
491	R478		492	R478	
493	R478		494	R478	
495	R478		496	R478	

497	R478		498	R478	
499	R478		500	R478	
501	R478		502	R478	
503	R478		504	R478	

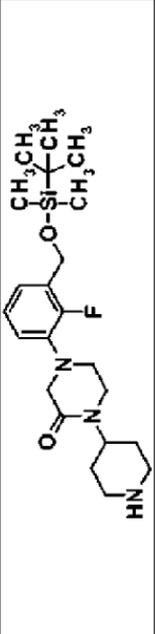
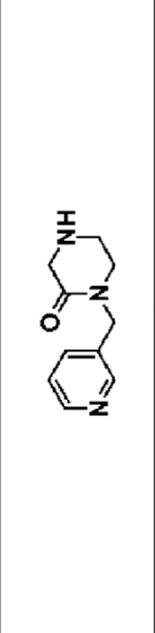
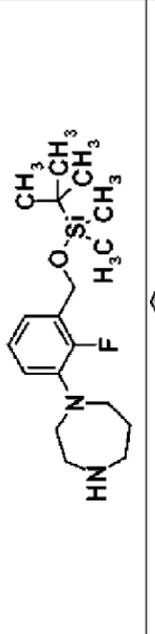
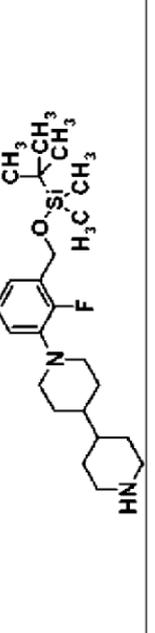
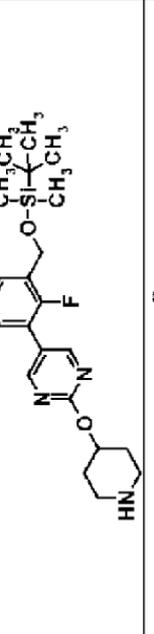
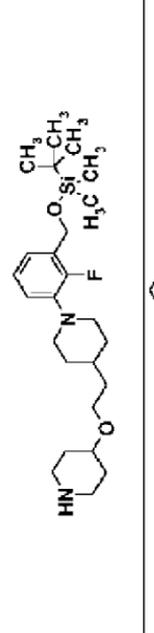
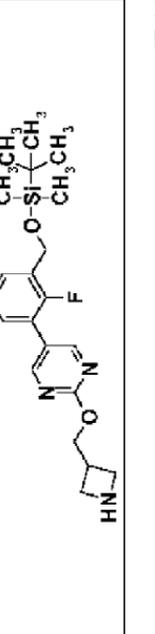
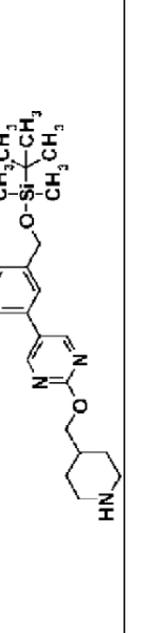
[Tabla 36]

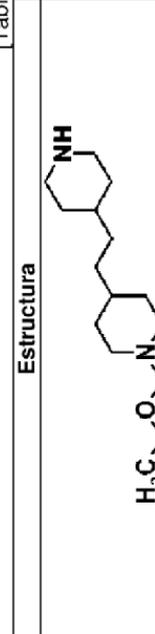
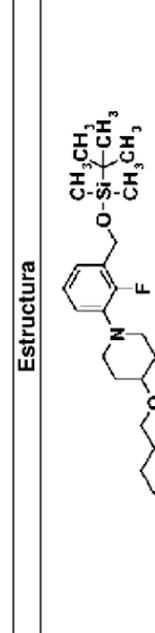
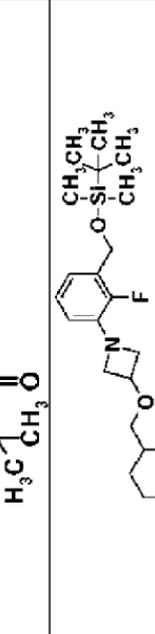
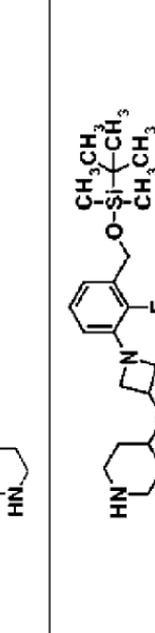
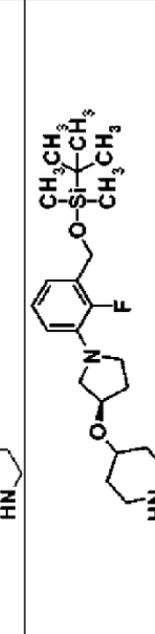
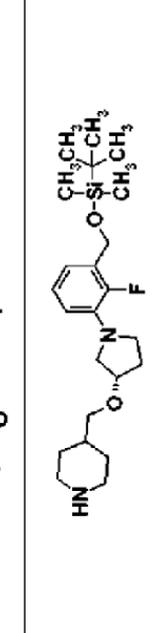
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
505	R478		506	R478	
507	R508		508	R508	
509	R508		510	R508	

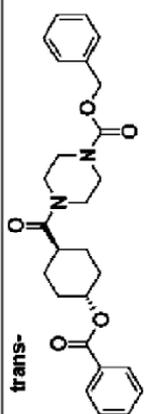
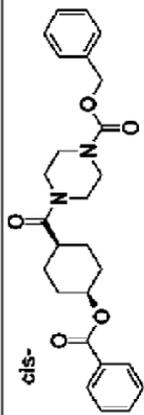
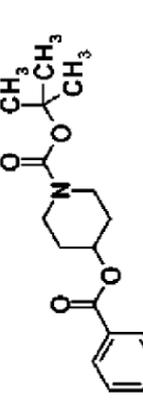
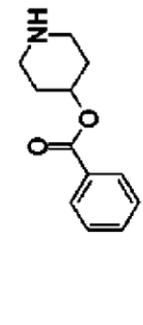
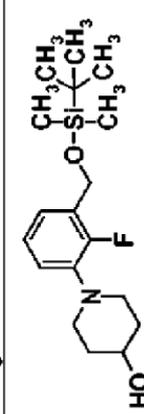
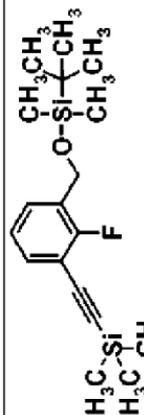
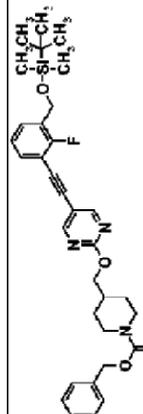
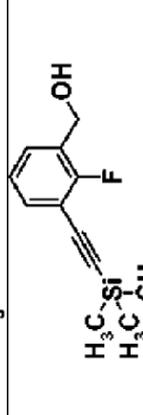
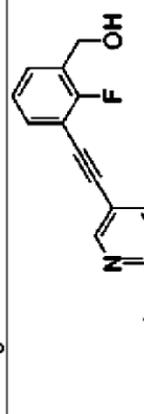
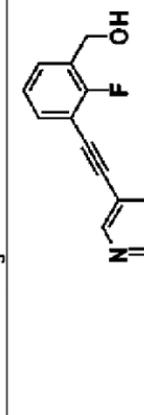
511	R514		512	R514	
513	R514		514	R514	
515	R516		516	R516	
517	R516		518	R518	
519	R518		520	R518	

[Tabla 37]

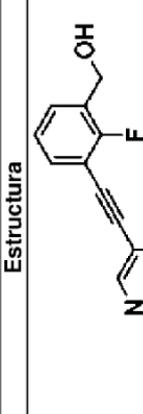
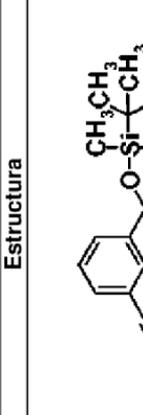
Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
521	R518		522	R518	
523	R518		524	R518	
525	R518		526	R518	
527	R518		528	R518	
529	R548		530	R548	
531	R548		532	R548	

547	R548		548	R548	
549	R548		550	R548	
551	R548		552	R548	
553	R548		554	R548	

[Tabla 39]					
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
555	R548		556	R548	
557	R548		558	R548	
559	R548		560	R548	

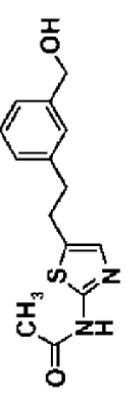
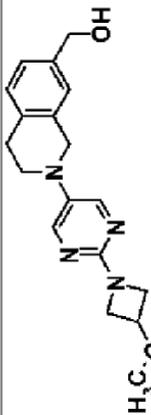
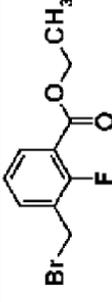
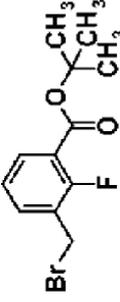
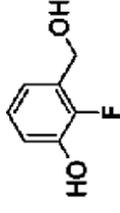
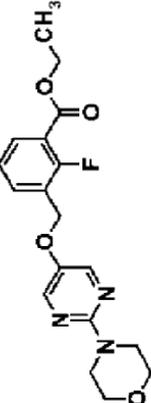
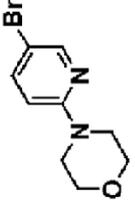
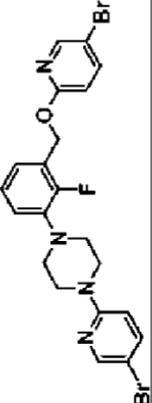
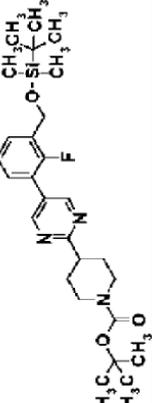
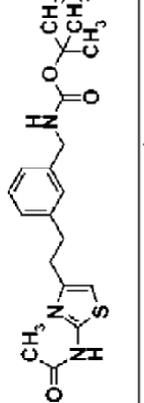
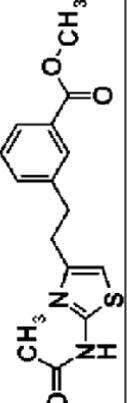
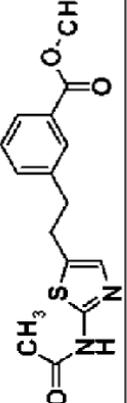
561	R563		562	R563	
563	R563		564	R564	
565	R177		566	R568	
567	R568		568	R568	
569	R568		570	R568	

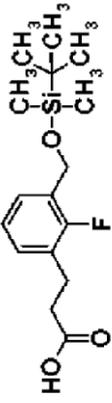
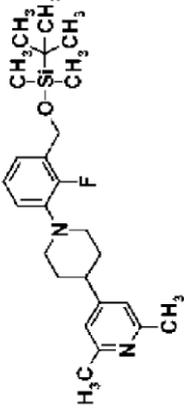
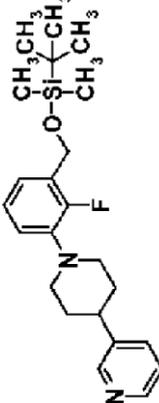
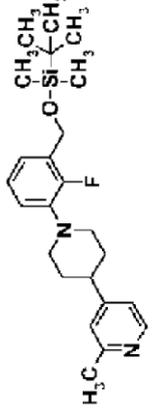
[Tabla 40]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
571	R568		572	R572	

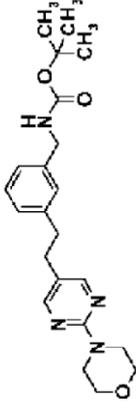
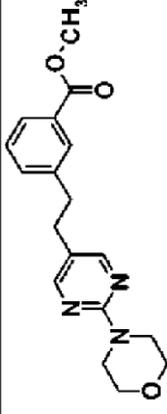
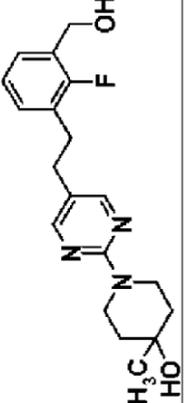
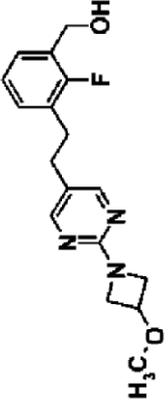
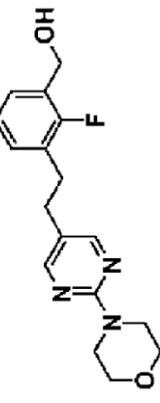
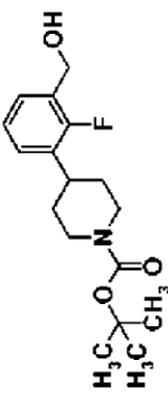
573	R573		574	R574	
575	R574		576	R574	
577	R581		578	R581	
579	R581		580	R581	
581	R581		582	R582	
583	R582		584	R584	
585	R584		586	R584	

[Tabla 41]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
587	R584		588	R584	
589	R589		590	R589	
591	R589		592	R592	
593	R593		594	R594	
595	R596		596	R596	
597	R603		598	R603	
599	R603		600	R603	

601	R603		602	R603	
603	R603		604	R603	

[Tabla 42]

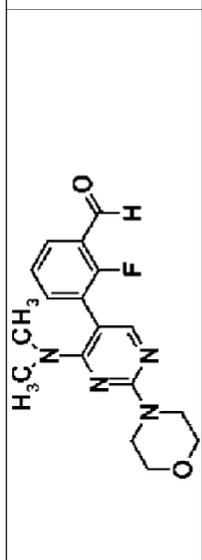
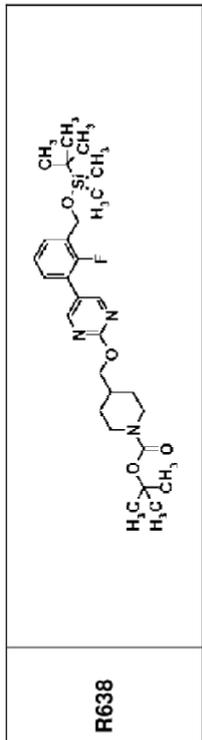
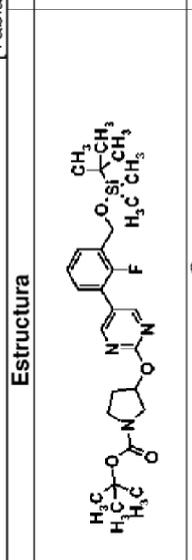
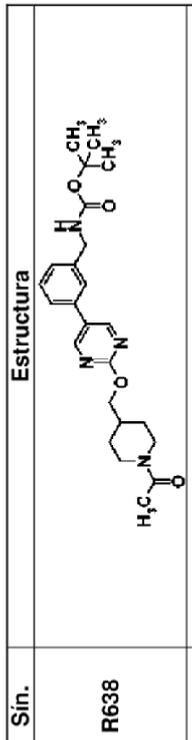
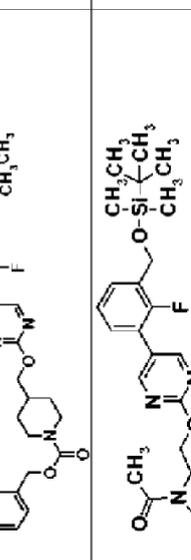
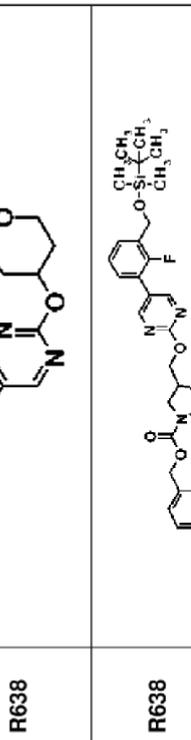
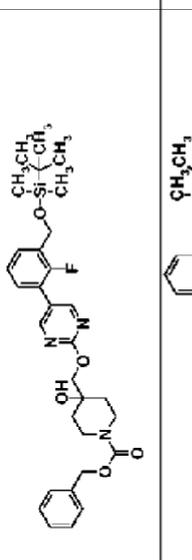
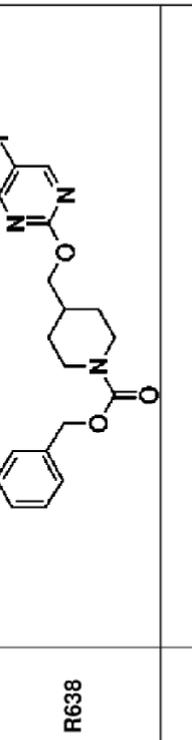
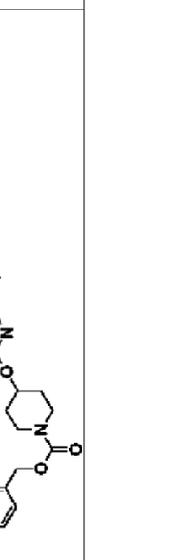
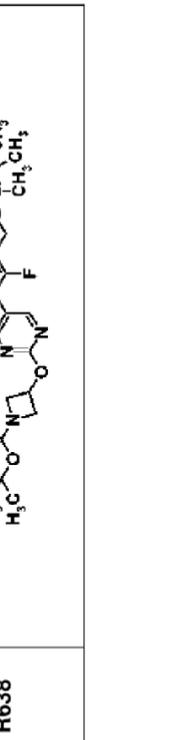
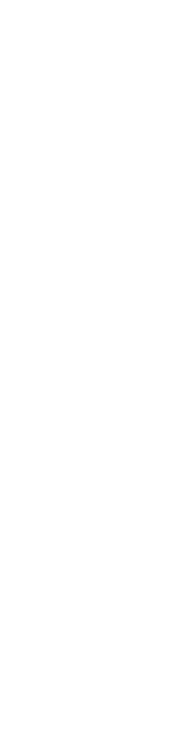
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
605	R603		606	R603	
607	R603		608	R603	
609	R603		610	R603	

611	R603		R603	612	R603		R603
613	R613		R613	614	R614		R614
615	R617		R617	616	R617		R617
617	R617		R617	618	R617		R617

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
619	R617		620	R617	

[Tabla 43]

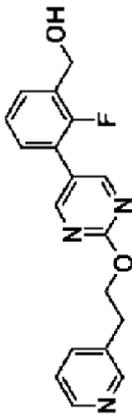
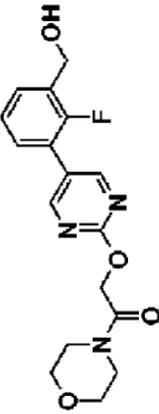
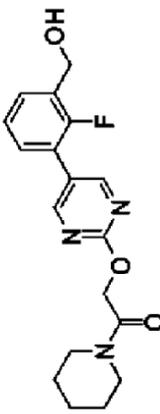
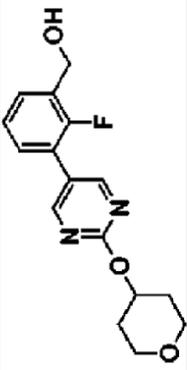
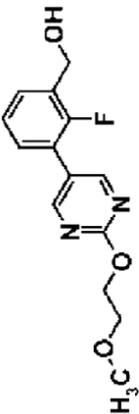
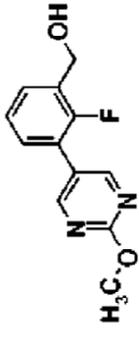
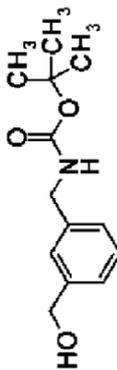
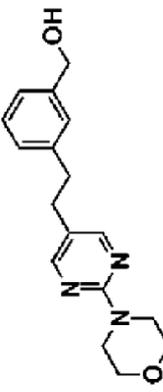
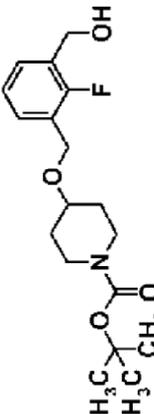
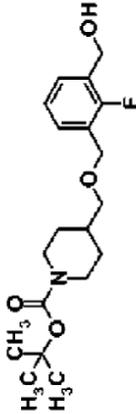
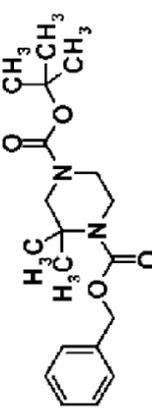
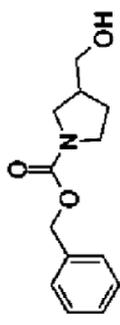
621	R306		R306	622	R306	
623	R306		R306	624	R306	
625	R306		R306	626	R306	
627	R306		R306	628	R306	
629	R306		R306	630	R631	
631	R631		R631	632	R631	

633	R631		634	R638	
[Tabla. 44]					
Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
635	R638		636	R638	
637	R638		638	R638	
639	R638		640	R638	
641	R638		642	R638	
643	R638		644	R638	

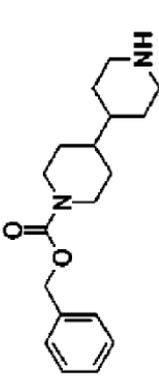
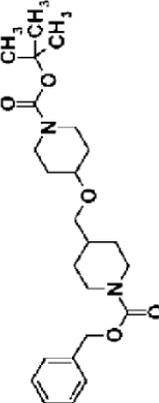
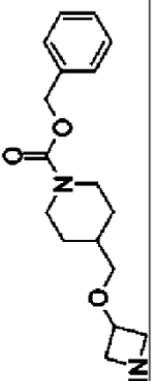
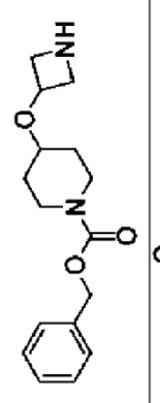
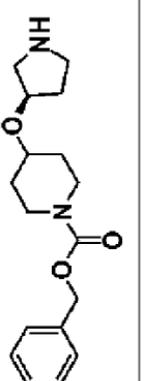
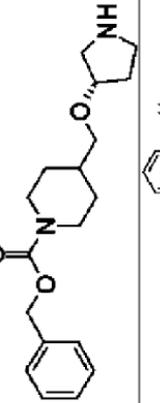
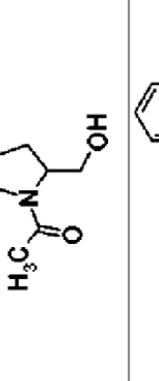
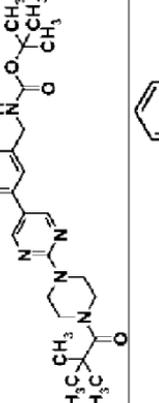
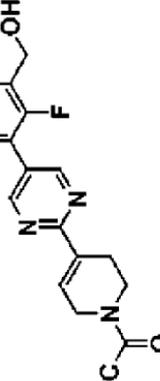
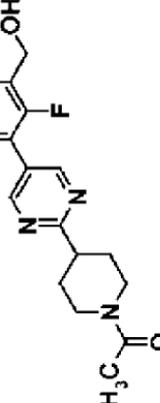
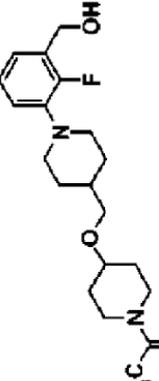
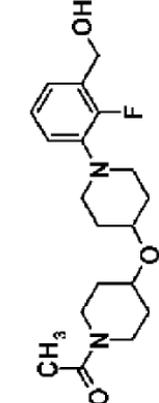
645	R638		646	R638	
647	R638		648	R638	
649	R651		650	R651	
651	R651		652	R651	

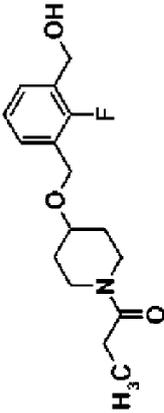
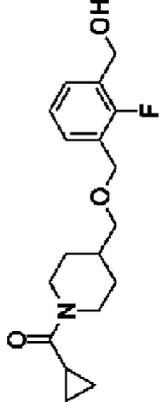
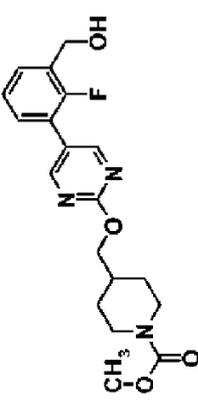
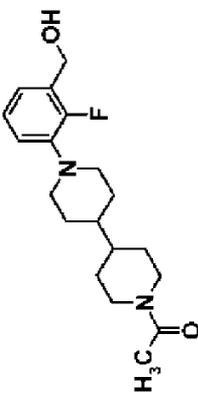
[Tabla 45]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
653	R653		654	R651	
655	R651		656	R651	

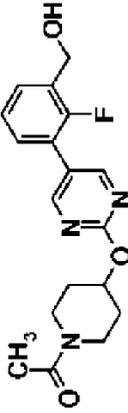
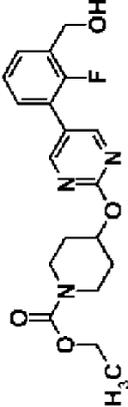
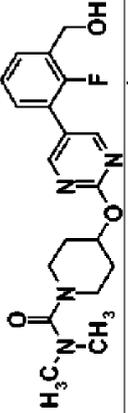
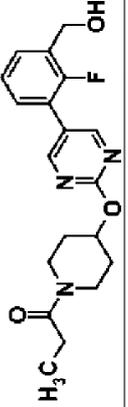
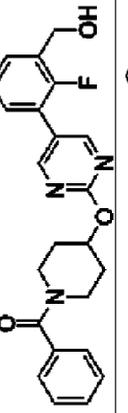
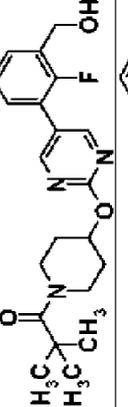
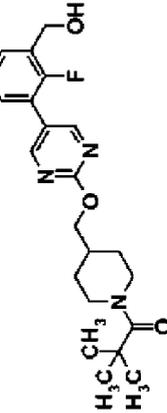
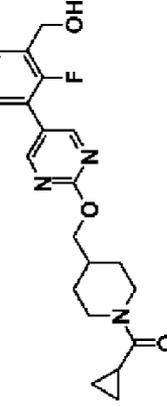
657	R651		658	R651	
659	R651		660	R651	
661	R651		662	R653	
663	R663		664	R663	
665	R663		666	R663	
669	R671		670	R671	

[Tabla 46]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
671	R671		672	R671	
673	R674		674	R674	
675	R674		676	R674	
677	R677		678	R677	
679	R680		680	R680	
681	R680		682	R680	

683	R680		684	R680	
685	R686		686	R686	

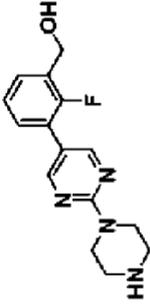
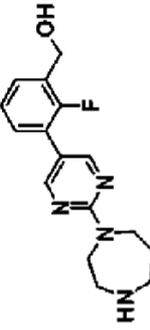
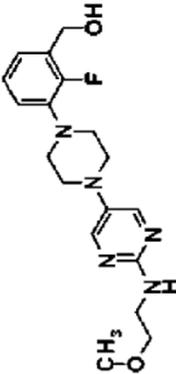
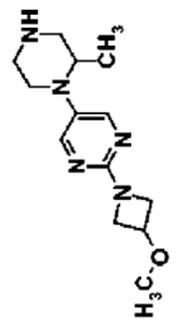
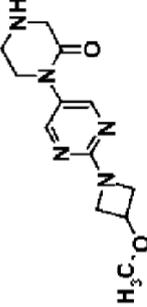
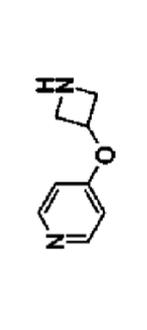
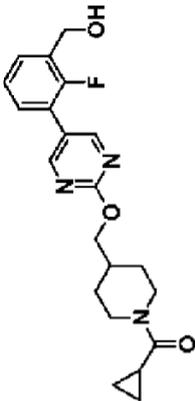
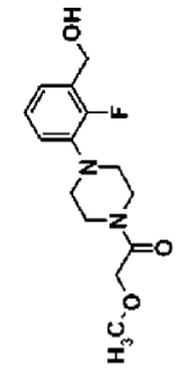
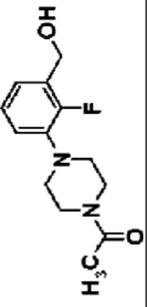
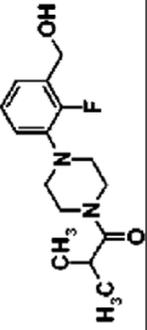
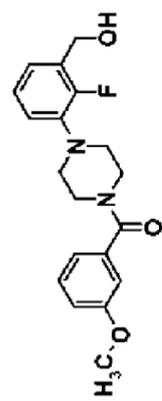
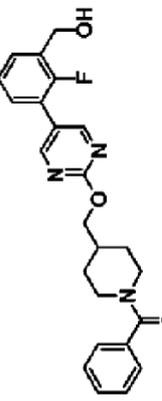
[Tabla 47]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
687	R686		688	R686	
689	R686		690	R686	
691	R686		692	R686	
693	R686		694	R686	

695	R686		696	R686	
697	R686		698	R686	
699	R686		700	R686	
701	R686		702	R686	

[Tabla 48]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
703	R686		704	R686	
705	R686		706	R686	

707	R707		708	R707	
709	R709		710	R712	
711	R712		712	R712	
713	R686		714	R686	
715	R686		716	R686	
717	R686		718	R686	

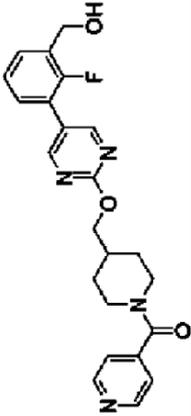
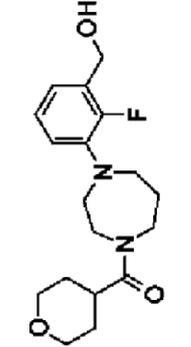
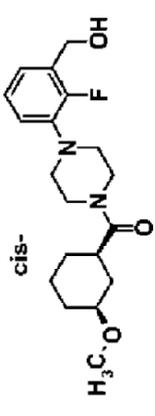
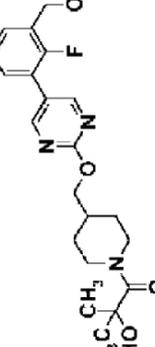
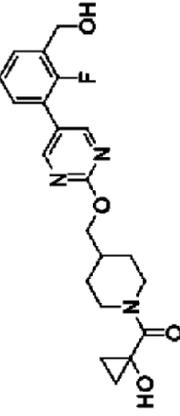
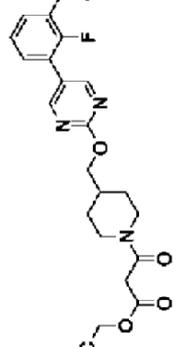
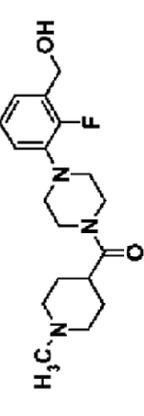
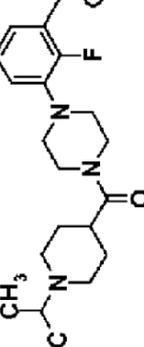
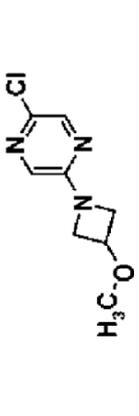
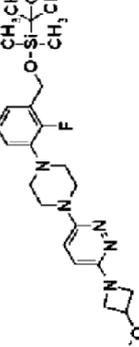
[Tabla 49]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
719	R686		720	R686	
721	R686		722	R686	
723	R686		724	R686	
725	R686		726	R343	
727	R343		728	R343	

729	R343		730	R343	
731	R343		732	R343	
733	R343		734	R343	

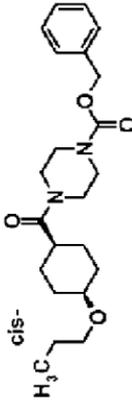
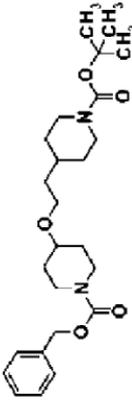
[Tabla 50]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
735	R343		736	R343	
737	R343		738	R343	
739	R343		740	R343	

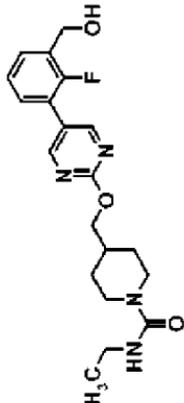
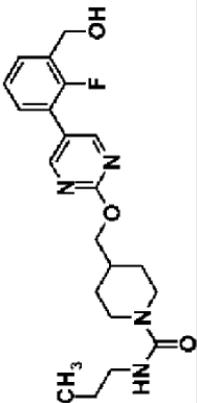
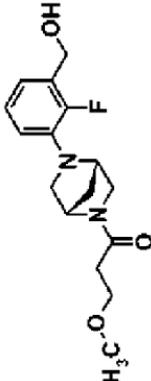
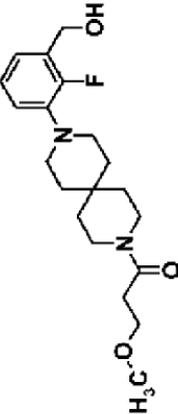
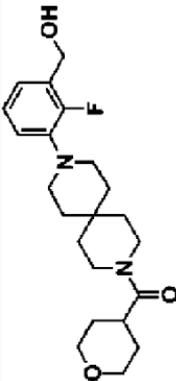
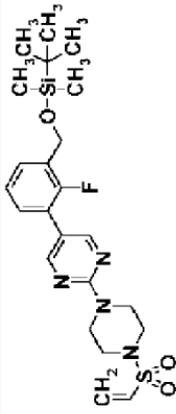
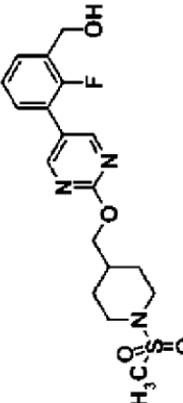
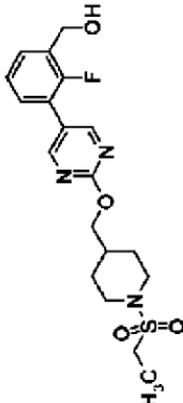
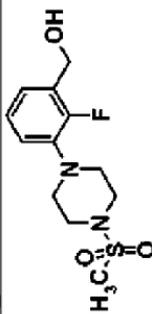
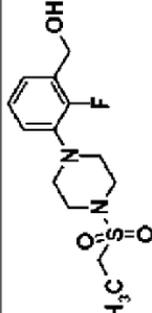
741	R343		742	R343	
743	R343		744	R343	
745	R343		746	R343	
747	R343		748	R343	
749	R749		750	R752	

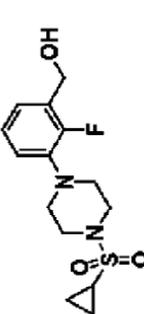
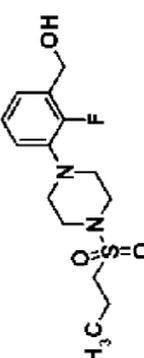
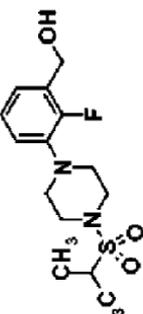
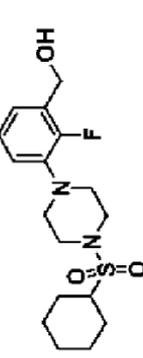
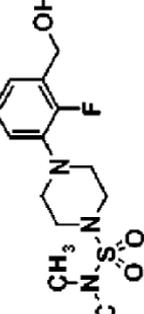
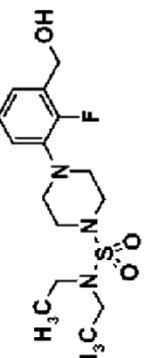
[Tabla 51]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
751	R752		752	R752	
753	R754		754	R754	
755	R754		756	R754	
757	R754		758	R758	
759	R758		760	R760	
761	R761		762	R766	
763	R766		764	R766	

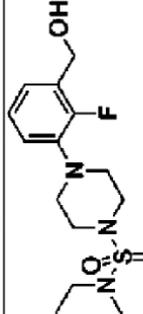
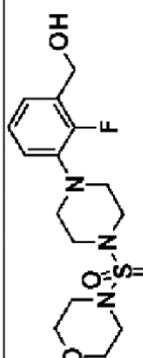
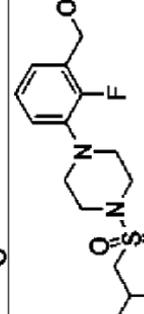
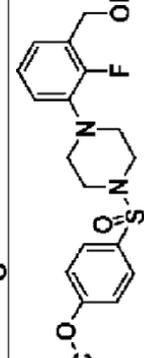
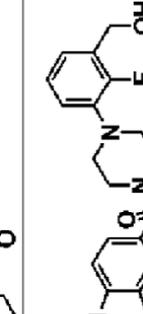
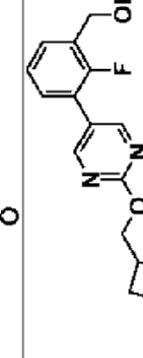
765	R766		766	R766	
-----	------	---	-----	------	---

[Tabla 52]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
767	R767		768	R767	
769	R341		770	R341	
771	R341		772	R772	
773	R776		774	R776	
775	R776		776	R776	

777	R776		778	R776	
779	R776		780	R776	
781	R776		782	R776	

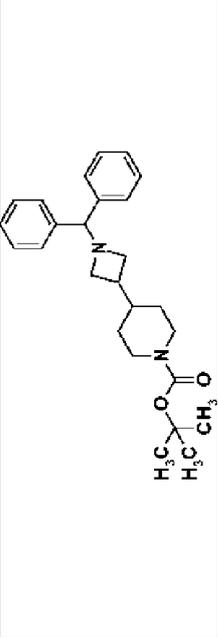
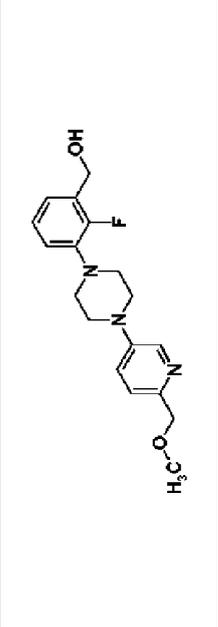
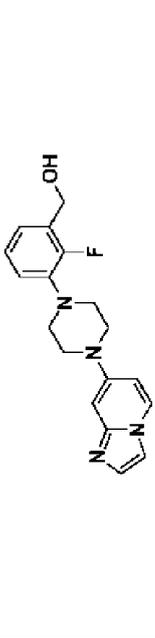
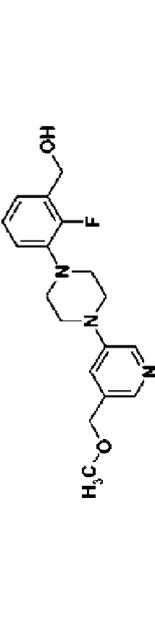
[Tabla 53]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
783	R776		784	R776	
785	R776		786	R776	
787	R776		788	R776	

801	R801		802	R343	
803	R803		804	R803	
805	R805		806	R806	
807	R807		808	R809	
809	R809		810	R810	
811	R228		812	R228	

[Tabla 55]

Rf	Sin.	Estructura	Rf	Sin.	Estructura
813	R228		814	R228	
815	R228		816	R228	
817	R285		818	R285	
819	R285		820	R285	
821	R821		822	R821	
823	R309		824	R347	

825	R347	 <chem>CN(C)C(=O)N1CCN(C1Cc2ccccc2)C3Cc4ccccc4N3</chem>	826	R376	 <chem>COCc1ccncc1N2CCN(Cc3cc(F)ccc3CO)CC2</chem>
827	R376	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1)N2CCN(Cc3cc(F)ccc3CO)CC2</chem>	828	R376	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1)N2CCN(Cc3cc(F)ccc3CO)CC2</chem>

[Tabla 56]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
829	R376		830	R830	
831	R663		832	R677	
833	R686		834	R834	
835	R834		836	R836	
837	R836		838	R776	
839	R285		840	R840	
841	R841		842	R842	

[Tabla 57]

Rf	Datos
1	IEN+: 500
2	IEN+: 288
3	IEN+: 288
4	IEN+: 320
5	IEN+: 288
6	IEN+: 288
7	IEN+: 218
8	IEN+: 356
9	IEN+: 275
10	IEN+: 289
11	IEN+: 272

12	IEN+: 270
13	IEN+: 277
14	IEN+: 340
15	IEN+: 385
16	IEN+: 371
17	IEN+: 369
18	IEN+: 461
19	IEN+: 538, 540
20	IEN+: 334
21	IEN+: 221
22	IEN+: 286
23	IEN+: 237
24	IEN+: 286
25	IEN+: 286
26	APCI/IEN+: 290
27	APCI/IEN+: 306
28	APCI/IEN+: 347
29	APCI/IEN+: 347
30	APCI/IEN+: 287
31	APCI/IEN+: 287
32	IEN+: 308
33	EI: 234

[Tabla 58]

Rf	Datos
34	EI: 248
35	EI: 248
36	EI: 252
37	EI: 268
38	APCI/IEN+: 182
39	EI: 166
40	IEN+: 501
41	IEN+: 444
42	APCI/IEN+: 282
43	APCI/IEN+: 296
44	IEN+: 399
45	IEN+: 285
46	IEN+: 299
47	IEN+: 418
48	IEN+: 429
49	IEN+: 285
50	IEN+: 200
51	IEN+: 257
52	IEN+: 271
53	IEN+: 369 [M]+
54	IEN+: 284 [M]+
55	IEN+: 341 [M]+
56	IEN+: 355 [M]+
57	IEN+: 211

58	IEN+: 251
59	IEN+: 265
60	IEN+: 303
61	IEN+: 303
62	IEN+: 164
63	IEN+: 193
64	IEN+: 207
65	IEN+: 165
66	IEN+: 179

[Tabla 59]

Rf	Datos
67	IEN+: 460
68	IEN+: 502
69	IEN+: 399
70	IEN+: 364
71	IEN+: 290
72	IEN+: 290
73	IEN+: 290
74	IEN+: 290
75	IEN+: 308
76	IEN+: 304
77	IEN+: 320
78	IEN+: 333
79	IEN+: 373
80	IEN+: 239
81	IEN+: 288
82	APCI/IEN+: 289
83	APCI/IEN+: 289
84	IEN+: 332,15
85	IEN+: 333,09
86	IEN+: 341
87	IEN+: 345
88	IEN+: 380
89	IEN+: 334
90	IEN+: 372
91	IEN+: 356
92	IEN+: 443
93	APCI/IEN+: 481, 483
94	APCI/IEN+: 288, 290
95	APCI/IEN+: 264, 266
96	IEN+: 370
97	IEN+: 532
98	IEN+: 532
99	IEN+: 271

[Tabla 60]

Rf	Datos
100	IEN+: 374
101	IEN+: 389

102	IEN+: 317
103	IEN+: 318
104	IEN+: 317
105	IEN+: 334
106	IEN+: 443
107	IEN+: 360
108	IEN+: 376
109	IEN+: 402
110	IEN+: 375
111	IEN+: 318
112	IEN+: 186
113	IEN+: 166
114	IEN+: 360
115	IEN+: 332
116	IEN+: 224
117	IEN+: 460
118	IEN+: 292
119	IEN+: 319
120	IEN+: 331
121	IEN+: 331
122	IEN+: 327
123	IEN+: 399
124	IEN+: 355
125	IEN+: 441
126	IEN+: 404
127	IEN+: 447
128	IEN+: 454
129	IEN+: 399
130	IEN+: 373
131	IEN+: 300
132	IEN+: 274

[Tabla 61]

Rf	Datos
133	IEN+: 256
134	IEN+: 274
135	IEN+: 300
136	IEN+: 314
137	IEN+: 328
138	IEN+: 348
139	IEN+: 292
140	IEN+: 292
141	IEN+: 274
142	APCI/IEN+: 248
143	APCI/IEN+: 318
144	APCI/IEN+: 288
145	IEN+: 306
146	APCI/IEN+: 373
147	APCI/IEN+: 306

148	APCI/IEN+: 304
149	APCI/IEN+: 336
150	IEN+: 372
151	IEN+: 386
152	IEN+: 290
153	APCI/IEN+: 304
154	APCI/IEN+: 390
155	APCI/IEN+: 465
156	APCI/IEN+: 408
157	APCI/IEN+: 278
158	IEN+: 388
159	IEN+: 415
160	IEN+: 376
161	IEN+: 277
162	EI: 194
163	IEN+: 249
164	IEN+: 341
165	IEN+: 472

[Tabla 62]

Rf	Datos
166	IEN+: 594
167	IEN+: 524
168	IEN+: 425
169	IEN+: 495
170	IEN+: 245
171	IEN+: 259
172	IEN+: 378
173	IEN+: 417
174	IEN+: 277
175	IEN+: 271
176	IEN+: 187
177	IEN+: 332
178	IEN+: 304
179	IEN+: 210
180	APCI/IEN+: 254
181	APCI/IEN+: 268
182	IEN+: 306
183	APCI/IEN+: 488
184	APCI/IEN+: 516
185	APCI/IEN+: 488
186	APCI/IEN+: 516
187	APCI/IEN+: 487
188	APCI/IEN+: 532
189	APCI/IEN+: 487
190	APCI/IEN+: 488
191	APCI/IEN+: 407
192	IEN+: 487
193	APCI/IEN+: 508

194	IEN+: 470
195	APCI/IEN+: 433
196	APCI/IEN+: 459
197	APCI/IEN+: 503
198	APCI/IEN+: 326

[Tabla 63]

Rf	Datos
199	APCI/IEN+: 479
200	APCI/IEN+: 493
201	APCI/IEN+: 479
202	APCI/IEN+: 493
203	APCI/IEN+: 555
204	APCI/IEN+: 555
205	APCI/IEN+: 326
206	APCI/IEN+: 370
207	APCI/IEN+: 381
208	APCI/IEN+: 584
209	APCI/IEN+: 558
210	IEN+: 502
211	IEN+: 319
212	IEN+: 473
213	IEN+: 457
214	IEN+: 355
215	IEN+: 487
216	IEN+: 473
217	IEN+: 437
218	IEN+: 493
219	IEN+: 487
220	IEN+: 473
221	IEN+: 473
222	IEN+: 411
223	IEN+: 423
224	IEN+: 437
225	IEN+: 402
226	IEN+: 402
227	IEN+: 556
228	IEN+: 416
229	IEN+: 430
230	IEN+: 416
231	IEN+: 416

[Tabla 64]

Rf	Datos
232	IEN+: 403
233	IEN+: 416
234	IEN+: 416
235	IEN+: 416
236	IEN+: 416
237	IEN+: 416

238	IEN+: 408
239	IEN+: 416
240	IEN+: 417
241	IEN+: 430
242	IEN+: 427
243	IEN+: 413
244	IEN+: 397
245	IEN+: 389
246	IEN+: 390
247	IEN+: 350
248	IEN+: 470
249	IEN+: 398
250	IEN+: 384
251	IEN+: 384
252	IEN+: 488
253	IEN+: 402
254	IEN+: 401
255	IEN+: 431
256	IEN+: 445
257	IEN+: 459
258	IEN+: 401
259	IEN+: 478
260	APCI/IEN+: 487
261	APCI/IEN+: 487
262	APCI/IEN+: 487
263	APCI/IEN+: 487
264	APCI/IEN+: 503

[Tabla 65]

Rf	Datos
265	IEN+: 503
266	APCI/IEN+: 503
267	APCI/IEN+: 409
268	APCI/IEN+: 473
269	APCI/IEN+: 502
270	APCI/IEN+: 502
271	APCI/IEN+: 541
272	IEN+: 585
273	IEN+: 535
274	IEN+: 537
275	IEN+: 571
276	IEN+: 438
277	IEN+: 523
278	IEN+: 438
279	IEN+: 543
280	IEN+: 529
281	IEN+: 543
282	IEN+: 557
283	IEN+: 402

284	APCI/IEN+: 240
285	IEN+: 275
286	IEN+: 317
287	IEN+: 331
288	IEN+: 289
289	IEN+: 303
290	IEN+: 250
291	IEN+: 250
292	IEN+: 298
293	IEN+: 277
294	IEN+: 270
295	IEN+: 269
296	APCI/IEN+: 480, 482
297	EI: 300, 302

[Tabla 66]

Rf	Datos
298	IEN+: 319, 321
299	IEN+: 257
300	APCI/IEN+: 353
301	IEN+: 416
302	IEN+: 286
303	IEN+: 417
304	IEN+: 403
305	APCI/IEN+: 320
306	IEN+: 200
307	APCI/IEN+: 174
308	EI: 215
309	EI: 182
310	IEN+: 358
311	IEN+: 346
312	IEN+: 343
313	APCI/IEN+: 361
314	APCI/IEN+: 347
315	APCI/IEN+: 347
316	IEN+: 375
317	
318	IEN+: 493
319	IEN+: 401
320	IEN+: 401
321	IEN+: 373
322	IEN+: 516
323	IEN+: 403
324	IEN+: 516
325	IEN+: 389
326	IEN+: 342
327	IEN+: 368
328	IEN+: 425
329	IEN+: 439

330	IEN+: 451
-----	-----------

[Tabla 67]

Rf	Datos
331	IEN+: 465
332	IEN+: 451
333	APCI/IEN+: 312
334	IEN+: 398
335	IEN+: 398
336	APCI/IEN+: 323
337	APCI/IEN+: 321
338	APCI/IEN+: 405
339	APCI/IEN+: 337
340	APCI/IEN+: 335
341	IEN+: 363
342	APCI/IEN+: 409
343	APCI/IEN+: 414
344	APCI/IEN+: 398
345	APCI/IEN+: 405
346	IEN+: 393
347	FAB+: 286, 288
348	IEN+: 312, 314
349	IEN+: 345
350	IEN+: 215
351	FAB+: 266
352	APCI/IEN+: 374
353	APCI/IEN+: 402
354	APCI/IEN+: 374
355	APCI/IEN+: 402
356	APCI/IEN+: 373
357	APCI/IEN+: 418
358	APCI/IEN+: 374
359	APCI/IEN+: 373
360	IEN+: 358
361	IEN+: 402
362	APCI/IEN+: 376
363	APCI/IEN+: 376

[Tabla 68]

Rf	Datos
364	APCI/IEN+: 373
365	APCI/IEN+: 394
366	APCI/IEN+: 356
367	APCI/IEN+: 319
368	APCI/IEN+: 212
369	APCI/IEN+: 389
370	APCI/IEN+: 365
371	APCI/IEN+: 379
372	APCI/IEN+: 365
373	APCI/IEN+: 379

374	APCI/IEN+: 441
375	APCI/IEN+: 441
376	APCI/IEN+: 211
377	APCI/IEN+: 256
378	APCI/IEN+: 267
379	APCI/IEN+: 444
380	APCI/IEN+: 470
381	IEN+: 388
382	IEN+: 407
383	IEN+: 374
384	IEN+: 379
385	IEN+: 374
386	IEN+: 338
387	IEN+: 338
388	IEN+: 402
389	IEN+: 402
390	IEN+: 411
391	IEN+: 343
392	IEN+: 311
393	IEN+: 325
394	IEN+: 337
395	IEN+: 337
396	IEN+: 351

[Tabla 69]

Rf	Datos
397	IEN+: 346
398	IEN+: 346
399	IEN+: 325
400	IEN+: 351
401	IEN+: 376
402	IEN+: 337
403	IEN+: 311
404	IEN+: 337
405	IEN+: 297
406	IEN+: 388
407	IEN+: 296
408	IEN+: 323
409	IEN+: 343
410	IEN+: 309
411	IEN+: 323
412	IEN+: 288
413	IEN+: 288
414	IEN+: 302
415	IEN+: 316
416	IEN+: 302
417	IEN+: 442
418	IEN+: 350
419	IEN+: 302

420	IEN+: 289
421	IEN+: 302
422	IEN+: 302
423	IEN+: 302
424	IEN+: 302
425	IEN+: 294
426	IEN+: 302
427	IEN+: 345
428	IEN+: 302
429	IEN+: 289

[Tabla 70]

Rf	Datos
430	IEN+: 346
431	IEN+: 346
432	IEN+: 303
433	IEN+: 316
434	IEN+: 313
435	IEN+: 315
436	IEN+: 285
437	IEN+: 299
438	IEN+: 287
439	IEN+: 301
440	IEN+: 303
441	IEN+: 289
442	IEN+: 388
443	IEN+: 356
444	IEN+: 284
445	EI: 150
446	APCI/IEN+: 373
447	APCI/IEN+: 373
448	APCI/IEN+: 373
449	APCI/IEN+: 373
450	APCI/IEN+: 389
451	APCI/IEN+: 389
452	APCI/IEN+: 389
453	APCI/IEN+: 295
454	APCI/IEN+: 388
455	APCI/IEN+: 388
456	IEN+: 324
457	IEN+: 324
458	IEN+: 242
459	IEN+: 341
460	IEN+: 132
461	IEN+: 276
462	IEN+: 494

[Tabla 71]

Rf	Datos
463	IEN+: 424

464	IEN+: 432
465	IEN+: 432
466	IEN+: 235
467	IEN+: 256
468	IEN+: 219
469	IEN+: 249
470	IEN+: 223
471	IEN+: 249
472	IEN+: 279
473	IEN+: 185
474	IEN+: 199
475	IEN+: 318
476	IEN+: 189
477	IEN+: 175
478	IEN+: 250
479	IEN+: 193
480	IEN+: 240
481	IEN+: 285
482	IEN+: 271
483	IEN+: 269
484	IEN+: 361
485	IEN+: 438, 440
486	IEN+: 299
487	IEN+: 299
488	IEN+: 255
489	IEN+: 341
490	IEN+: 354
491	IEN+: 304
492	IEN+: 347
493	IEN+: 354
494	IEN+: 299
495	IEN+: 273

[Tabla 72]

Rf	Datos
496	IEN+: 206
497	APCI/IEN+: 249
498	APCI/IEN+: 265
499	IEN+: 171
500	IEN+: 347
501	IEN+: 321
502	IEN+: 323
503	IEN+: 333
504	IEN+: 309
505	IEN+: 240
506	IEN+: 254
507	APCI/IEN+: 307
508	APCI/IEN+: 324
509	IEN+: 340

510	APCI/IEN+: 390
511	IEN+: 318
512	IEN+: 290
513	IEN+: 286
514	IEN+: 288
515	IEN+: 482 [M]+
516	IEN+: 411 [M]+
517	IEN+: 494 [M]+
518	IEN+: 270
519	IEN+: 270
520	IEN+: 374
521	IEN+: 287
522	IEN+: 288
523	IEN+: 345
524	IEN+: 331
525	IEN+: 387
526	IEN+: 317
527	IEN+: 287
528	IEN+: 364

[Tabla 73]

Rf	Datos
529	IEN+: 432
530	APCI/IEN+: 325
531	APCI/IEN+: 241
532	APCI/IEN+: 255
533	APCI/IEN+: 241
534	APCI/IEN+: 255
535	APCI/IEN+: 317
536	APCI/IEN+: 317
537	IEN+: 339
538	IEN+: 353
539	IEN+: 339
540	IEN+: 255
541	IEN+: 418
542	IEN+: 353
543	IEN+: 448
544	IEN+: 339
545	IEN+: 339
546	IEN+: 460
47	IEN+: 422
548	IEN+: 192
549	APCI/IEN+: 339
550	APCI/IEN+: 407
551	APCI/IEN+: 418
552	APCI/IEN+: 451
553	APCI/IEN+: 404
554	IEN+: 414
555	IEN+: 297

556	IEN+: 437
557	IEN+: 409
558	IEN+: 395
559	IEN+: 409
560	IEN+: 423
561	APCI/IEN+: 451

[Tabla 74]

Rf	Datos
562	APCI/IEN+: 451
563	IEN+: 306
564	IEN+: 206
565	IEN+: 340
566	IEN+: 337
567	IEN+: 590
568	EI: 222
569	IEN+: 342
570	APCI/IEN+: 314
571	APCI/IEN+: 314
572	IEN+: 265
573	EI: 236+
574	FAB+: 273
575	IEN+: 316
576	FAB+: 280
577	IEN+: 374
578	IEN+: 303
579	IEN+: 303
580	IEN+: 397
581	IEN+: 326
582	IEN+: 339
583	IEN+: 347
584	IEN+: 305
585	IEN+: 297
586	IEN+: 173
587	IEN+: 277
588	IEN+: 327
589	EI: 256, 258
590	IEN+: 261, 263
591	IEN+: 289, 291
592	EI: 142
593	APCI/IEN+: 362
594	APCI/IEN+: 243, 245

[Tabla 75]

Rf	Datos
595	APCI/IEN+: 521, 523, 524
596	APCI/IEN+: 243, 245
597	IEN+: 502
598	IEN+: 376
599	IEN+: 305

600	IEN+: 305
601	IEN+: 313
602	IEN+: 429
603	IEN+: 401
604	IEN+: 415
605	IEN+: 399
606	IEN+: 328
607	APCI/IEN+: 346
608	APCI/IEN+: 318
609	APCI/IEN+: 318
610	APCI/IEN+: 310
611	APCI/IEN+: 349
612	IEN+: 312
613	APCI/IEN+: 249
614	IEN+: 258, 260
615	IEN+: 489
616	IEN+: 515
617	IEN+: 419
618	IEN+: 447
619	IEN+: 503
620	APCI/IEN+: 365
621	IEN+: 440
622	FAB+: 232
623	IEN+: 293
624	IEN+: 194
625	IEN+: 410
626	IEN+: 424
627	IEN+: 279

[Tabla 76]

Rf	Datos
628	IEN+: 289
629	IEN+: 289
630	IEN+: 306
631	IEN+: 302
632	IEN+: 318
633	IEN+: 331
634	IEN+: 532
635	IEN+: 504
636	IEN+: 441
637	IEN+: 566
638	APCI/IEN+: 259
639	IEN+: 460
640	IEN+: 552
641	IEN+: 582
642	IEN+: 454
643	APCI/IEN+: 552
644	IEN+: 490
645	APCI/IEN+: 538

646	IEN+: 548
647	IEN+: 279
648	IEN+: 194
649	IEN+: 347
650	APCI/IEN+: 319
651	APCI/IEN+: 360
652	APCI/IEN+: 390
653	APCI/IEN+: 249
654	APCI/IEN+: 305
655	APCI/IEN+: 305
656	APCI/IEN+: 355
657	APCI/IEN+: 326
658	APCI/IEN+: 348
659	APCI/IEN+: 346
660	APCI/IEN+: 305

[Tabla 77]

Rf	Datos
661	APCI/IEN+: 279
662	APCI/IEN+: 235
663	IEN+: 238
664	IEN+: 300
665	IEN+: 340
666	IEN+: 354
669	IEN+: 349
670	IEN+: 236
671	APCI/IEN+: 303
672	IEN+: 433
673	IEN+: 305
674	IEN+: 291
675	IEN+: 305
676	IEN+: 319
677	IEN+: 144
678	IEN+: 454
679	IEN+: 328
680	IEN+: 330
681	IEN+: 365
682	IEN+: 351
683	IEN+: 296
684	IEN+: 322
685	APCI/IEN+: 376
686	APCI/IEN+: 335
687	IEN+: 346
688	APCI/IEN+: 376
689	APCI/IEN+: 375
690	APCI/IEN+: 360
691	APCI/IEN+: 408
692	APCI/IEN+: 388
693	APCI/IEN+: 402

694	APCI/IEN+: 386
695	APCI/IEN+: 379

[Tabla 78]

Rf	Datos
696	APCI/IEN+: 393
697	IEN+: 332
698	IEN+: 318
699	IEN+: 362
700	IEN+: 348
701	IEN+: 342
702	IEN+: 365
703	IEN+: 337
704	IEN+: 323
705	IEN+: 337
706	IEN+: 377
707	IEN+: 289
708	IEN+: 303
709	APCI/IEN+: 362
710	IEN+: 264
711	IEN+: 264
712	IEN+: 151
713	IEN+: 386
714	APCI/IEN+: 283
715	APCI/IEN+: 253
716	APCI/IEN+: 281
717	APCI/IEN+: 345
718	APCI/IEN+: 422
719	APCI/IEN+: 374
720	APCI/IEN+: 388
721	APCI/IEN+: 329
722	APCI/IEN+: 422
723	APCI/IEN+: 315
724	IEN+: 389
725	IEN+: 417
726	APCI/IEN+: 297
727	APCI/IEN+: 323
728	APCI/IEN+: 309

[Tabla 79]

Rf	Datos
729	APCI/IEN+: 364
730	APCI/IEN+: 351
731	APCI/IEN+: 345
732	APCI/IEN+: 345
733	APCI/IEN+: 316
734	APCI/IEN+: 316
735	APCI/IEN+: 316
736	APCI/IEN+: 418
737	APCI/IEN+: 404

738	APCI/IEN+: 404
739	APCI/IEN+: 423
740	APCI/IEN+: 423
741	APCI/IEN+: 423
742	APCI/IEN+: 337
743	APCI/IEN+: 351
744	APCI/IEN+: 404
745	APCI/IEN+: 402
746	APCI/IEN+: 432
747	APCI/IEN+: 336
748	APCI/IEN+: 364
749	IEN+: 200
750	IEN+: 488
751	IEN+: 488
752	IEN+: 403
753	IEN+: 401
754	IEN+: 164
755	IEN+: 335
756	IEN+: 321
757	IEN+: 454
758	IEN+: 452
759	IEN+: 452
760	
761	IEN+: 371

[Tabla 80]

Rf	Datos
762	APCI/IEN+: 375
763	APCI/IEN+: 389
764	APCI/IEN+: 375
765	APCI/IEN+: 389
766	IEN+: 447
767	APCI/IEN+: 389
768	APCI/IEN+: 403
769	IEN+: 309
770	IEN+: 365
771	IEN+: 391
772	IEN+: 493
773	APCI/IEN+: 396
774	APCI/IEN+: 410
775	APCI/IEN+: 289
776	APCI/IEN+: 303
777	APCI/IEN+: 315
778	APCI/IEN+: 317
779	APCI/IEN+: 317
780	APCI/IEN+: 357
781	APCI/IEN+: 318
782	APCI/IEN+: 346
783	APCI/IEN+: 358

784	APCI/IEN+: 360
785	IEN+: 373
786	IEN+: 381
787	IEN+: 408
788	IEN+: 368
789	IEN+: 382
790	IEN+: 373
791	APCI/IEN+: 403
792	APCI/IEN+: 401
793	IEN+: 271
794	IEN+: 285

[Tabla 81]

Rf	Datos
795	IEN+: 273
796	IEN+: 326
797	IEN+: 359
798	IEN+: 385
799	IEN+: 289
800	IEN+: 317
801	IEN+: 373
802	APCI/IEN+: 351
803	IEN+: 165
804	IEN+: 223
805	IEN+: 138
806	IEN+: 156
807	IEN+: 304
808	IEN+: 183
809	IEN+: 241
810	IEN+: 379
811	IEN+: 474
812	IEN+: 446
813	IEN+: 441
814	IEN+: 446
815	RMN-CDCl ₃ : 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,04-1,12 (2H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,63-2,73 (2H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 4,00-4,19 (4H, m), 4,75 (2H, s), 6,37 (1H, t, J = 7 Hz), 6,82-6,87 (1H, t), 6,96 (1H, t, J = 7 Hz).
816	IEN+: 446
817	IEN+: 289
818	IEN+: 319
819	IEN+: 317
820	IEN+: 307
821	IEN+: 195
822	IEN+: 193
823	IEN+: 168
824	IEN+: 323
825	IEN+: 407
826	IEN+: 332

[Tabla 82]

Rf	Datos
827	IEN+: 327
828	IEN+: 332
829	IEN+: 332
830	IEN+: 291
831	IEN+: 281
832	IEN+: 349
833	IEN+: 337
834	IEN+: 321
835	IEN+: 333
836	IEN+: 337
837	IEN+: 351
838	IEN+: 343
839	IEN+: 347
840	IEN+: 362
841	IEN+: 223
842	IEN+: 305

Ejemplo comparativo 1

- 5 Se añadió CDI (106 mg) a una mezcla de 1-(3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]etil}fenil)metanoamina (97 mg) y DMF (2 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de reacción. Se suspendieron clorhidrato de guanidina (40 mg) y terc-butóxido potásico (45 mg) en DMF (2 ml) y se le añadió una
- 10 solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió agua y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) y se añadió ácido L-tartárico (34 mg) a una mezcla del producto purificado (87 mg) en un disolvente mixto (3 ml) de MeCN y agua a 9:1, seguido de agitación a temperatura
- 15 ambiente durante 1 hora. El material insoluble se recogió por filtración para obtener L-tartrato de 1-carbamimidoil-3-(3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]etil}bencil)urea (173 mg).

Ejemplo comparativo 2

- 20 Se añadió CDI (248 mg) a una mezcla de {3-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}metanol (241 mg) y DMF (7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió carbonato de guanidina (344 mg) a esta mezcla a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo y el sólido generado se recogió por filtración.

- 25 El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH). Se añadió ácido L-tartárico (99,3 mg) a una mezcla del producto purificado así obtenido (265 mg) y EtOH (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH y después se secó a presión reducida a 50 °C para obtener carbamimidoilcarbamato de 3-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-2-fluorobencilo (181 mg).
- 30

Ejemplo comparativo 3

- 35 Se mezclaron 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (187 mg), DMF (5,5 ml) y CDI (201 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió carbonato de guanidina (279 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de refrigeración con hielo y agitación durante 30 minutos, y el sólido generado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a 50 °C a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-il]bencilo (160 mg).
- 40

Ejemplo comparativo 23

Se añadió CDI (110 mg) a una mezcla de 1-{4-[(5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-il}propan-1-ona (124 mg) y DMF (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió carbonato de guanidina (220 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo y el sólido generado se recogió por filtración.

El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (0,1 ml) a una mezcla del producto purificado así obtenido (135,1 mg) y EtOH (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y concentración a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter y después se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{2-[(1-propionilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}bencilo (140 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo comparativo 112

Se añadió CDI (225 mg) a una mezcla de 1-(4-{5-[3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-2-metoxietanona (216 mg) y DMF (6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió carbonato de guanidina (220 mg) a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se añadió una mezcla obtenida disolviendo ácido L-tartárico (59 mg) en un disolvente mixto (1 ml) de MeCN y agua a 9:1 a una mezcla del residuo obtenido (166,9 mg) en un disolvente mixto (4 ml) de MeCN y agua a 9:1, seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de carbamimidoilcarbamato de 3-{2-[4-(metoxi acetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencilo (177 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo comparativo 316

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOH (1,5 ml) a una mezcla de carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilo (285 mg) y EtOH (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOH. El sólido obtenido se secó a 40 °C a presión reducida para obtener triclorhidrato de carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilo (330 mg).

Ejemplo comparativo 317

Se mezcló ((1-[5-(3-[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil]fenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)oxi)acetato de etilo (45 mg) con etanol y se le añadió ácido L-tartárico (15 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió éter dietílico. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de ((1-[5-(3-[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil]fenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)oxi)acetato de etilo (28 mg).

Ejemplo comparativo 318

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH a una mezcla de 4-{4-[5-(3-[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil]fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoato de metilo (208 mg), THF (2 ml) y EtOH (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y el sólido precipitado se recogió por filtración. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1 ml) a una mezcla del sólido obtenido y dioxano (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se recogió por filtración para obtener diclorhidrato del ácido 4-{4-[5-(3-[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil]fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoico (112 mg).

Ejemplo comparativo 319

Se añadió hidruro sódico (suspendido al 50 % en aceite mineral, 45 mg) a una mezcla de {3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (230 mg) y DMF (6 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se le añadió CDI (275 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se le añadieron carbonato de guanidina (460 mg) y DBU (388 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y el material insoluble generado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH). Se añadió ácido L-tartárico (23 mg) a una mezcla del producto purificado así obtenido (54 mg), MeCN y agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble generado se recogió por filtración y se lavó con MeCN para obtener L-tartrato de carbamimidoilcarbamato de 3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilo (66 mg).

Ejemplo comparativo 328

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,14 ml) a una mezcla de éster metílico de 5-[4-(3-
 5 {{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-2-carboxilato (326 mg), THF (9 ml) y MeOH (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,14 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido generado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a 50 °C a presión reducida para obtener ácido 5-[4-(3-
 {{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-2-carboxílico (293 mg).

10 Ejemplo comparativo 344

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH se añadió a una mezcla de 4-{1-[5-(3-
 15 {{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}butanoato de etilo (256 mg), THF (3,3 ml) y EtOH (3,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y después al residuo se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M (1,052 ml) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a 50 °C a presión reducida. A la mezcla de reacción se añadió MeCN (8 ml) y se le añadió una mezcla de ácido L-tartárico (76,6 mg), MeCN (4 ml) y agua (0,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MeCN y después se secó a 50 °C a
 20 presión reducida para obtener L-tartrato del ácido 4-{1-[5-(3-{{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}butanoico (276 mg).

Ejemplo comparativo 345

25 A una mezcla de ácido 1-[5-(3-{{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il benzoico (252 mg) y MeOH se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa 1 M de HCl (1 ml) y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) según estaba.

30 Al producto purificado así obtenido se añadió EtOH y se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió éter dietílico. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de carbamimidoilcarbamoato de 2-fluoro-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il]bencilo (110 mg).

35 Ejemplo comparativo 347

A una mezcla de 1-(3-[2-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il]fenil)metanamina (158 mg) y DMF (3 ml) se
 40 añadió CDI (110 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de reacción. Se suspendieron clorhidrato de guanidina e hidruro sódico en DMF (2 ml) y se le añadió una solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml), seguido de agitación
 45 a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió agua y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). Al producto purificado así obtenido (73 mg) se añadió un disolvente mixto (3,3 ml) de MeCN y agua a 9:1 y adicionalmente, se le añadió ácido L-tartárico (29 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se recogió por filtración para obtener L-tartrato de 1-carbamimidoil-3-(3-[2-[3-(
 50 (metoximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il]bencil)urea (65 mg).

Ejemplo comparativo 397

Se mezcló 4-(4-{5-[3-(aminometil)fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoato de metilo (207 mg) con DMF (5
 55 ml) y se le añadió CDI (154 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con DMF (5 ml) y se le añadieron clorhidrato de guanidina (50 mg) y DBU (204 mg), seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió
 60 agua y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH) para obtener 4-{4-[5-(3-{{{(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoato de metilo (208 mg).

Ejemplo comparativo 398

Se mezcló 1-{5-[3-(aminometil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-carboxilato de etilo (303 mg) con DMF (5 ml) y se le añadió CDI (188 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se suspendieron clorhidrato de guanidina (170 mg) e hidruro sódico (suspendido al 55 % en aceite) (77 mg) en DMF (2 ml) y se le añadió una solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió agua y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 1-[5-(3-{{(carbamimidoilcarbamoil)amino}metil}fenil)pirimidin-2-il]piperidin-4- carboxilato de etilo (74 mg).

Ejemplo comparativo 546

Se mezclaron [3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil]carbamato de terc-butilo (16 mg) y 1-metil-2-pirrolidina (0,2 ml) y se le añadieron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de etilo (8 mg) y carbonato sódico (20 mg), seguido de agitación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró, y el filtrado se purificó por cromatografía líquida preparativa (MeOH/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico). Al producto purificado así obtenido se añadieron MeOH (0,5 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno cloruro 4 M/EtOAc (0,5 ml), seguido de agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y al residuo obtenido se añadieron DMF (0,2 ml) y CDI (4 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de guanidina (9 mg), seguido de agitación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el material insoluble se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía líquida preparativa (MeOH/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico) para obtener 4-{{5-(3-{{(carbamimidoilcarbamoil)amino}metil}fenil)pirimidin-2-il}amino}piperidin-1-carboxilato de etilo (1,9 mg).

Ejemplo 567

Se mezclaron 4-{1-[3-{{(terc-butil(dimetil)silil)oxi}metil}-2-fluorofenil]azetidín-3-il}piperidina (70 mg) y TEA (73 mg) con diclorometano (2 ml) y se le añadió cloruro de acetilo (22 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa 1 M de NaOH, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con THF (2 ml) y se le añadió una solución de TBAF 1 M/THF (0,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron CHCl₃ y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con DMF y se le añadió CDI (65 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de guanidina (140 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió agua y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (1 ml) y se le añadió ácido L-tartárico (16 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de carbamimidoilcarbamoato de 3-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il]-2-fluorobencilo (49 mg).

Ejemplo comparativo 568

Se disolvió carbamimidoilcarbamoato 3-[4-(6-terc-butoxipiridin-3-il)piperazin-1-il]-2-fluorobencilo (132 mg) en diclorometano (3,4 ml) y se le añadió TFA (508 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con CHCl₃/MeOH y se le añadió gel de sílice básico, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (CHCl₃/MeOH). El producto purificado así obtenido se mezcló con EtOH (5 ml) y se le añadió ácido L-tartárico (41,0 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora y después agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOH y después se secó a 50 °C a presión reducida para obtener L-tartrato de carbamimidoilcarbamoato de 2-fluoro-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-il]bencilo (125 mg).

Ejemplo 588

Se añadieron 5-{4-[[1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidín-3-il]oxi]metil}piperidin-1-il}piridin-2-carboxilato de metilo (69 mg), DMF (2 ml) y CDI (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de guanidina (120 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron agua y CHCl₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH).

El producto purificado así obtenido se mezcló con metanol (1 ml) y THF (2 ml), y se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,2 ml), seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se añadió metanol, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió metanol, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron una pequeña cantidad de metanol y después éter dietílico. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener ácido 5-[4-({[1-(3-{{(carbamimidoilcarbamoil)oxi}metil}-2-fluorofenil)azetidín-3-il]oxi} metil)piperidín-1-il]piridín-2-carboxílico (23 mg).

10 Ejemplo 615

A una mezcla de (3-{3-[(6-terc-butoxipiridín-3-il)oxi]azetidín-1-il}-2-fluorofenil)metanol (120 mg) y DMF (2 ml) se añadió CDI (130 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de guanidina (260 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le añadieron agua y CHCl_3 , y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). El producto purificado así obtenido se mezcló con diclorometano (2 ml) y se le añadieron TFA (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y CHCl_3 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con una solución mixta de MeCN y H_2O a 95:5, y se le añadieron ácido L-tartárico (41 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración para obtener L-tartrato de carbamimidoilcarbamoilato de 2-fluoro-3-{3-[(6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo (118 mg).

25 Ejemplo comparativo 619

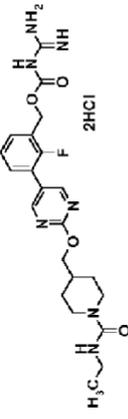
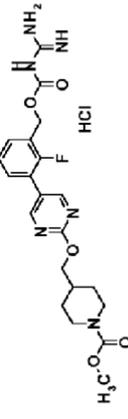
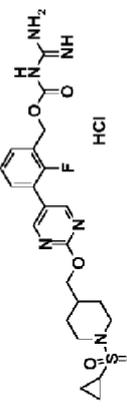
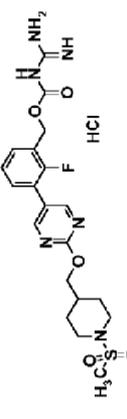
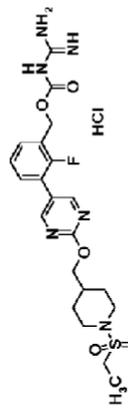
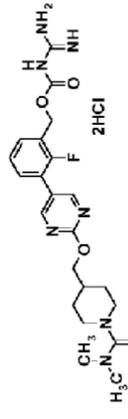
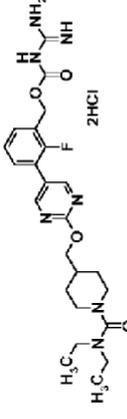
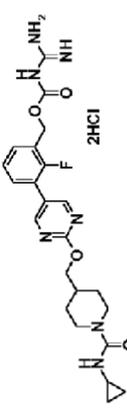
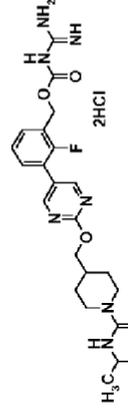
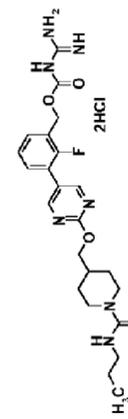
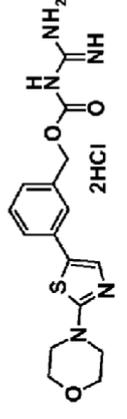
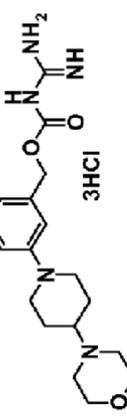
Se mezclaron clorhidrato de carbamimidoilcarbamoilato de 2-fluoro-3-[2-(morfolín-4-il)pirimidín-5-il]bencilo (54 mg), CHCl_3 (8 ml) y MeOH (3 ml) y se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de agitación durante 10 minutos. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo sólido se lavó con EtOAc y se filtró para obtener un sólido incoloro.

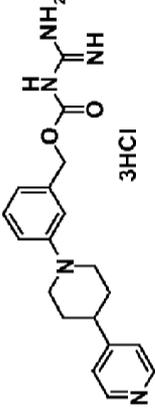
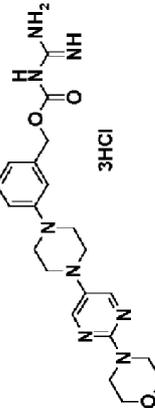
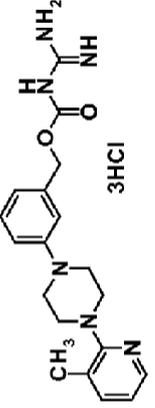
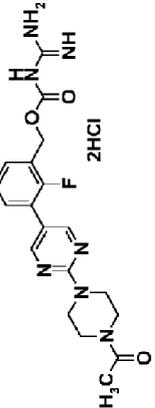
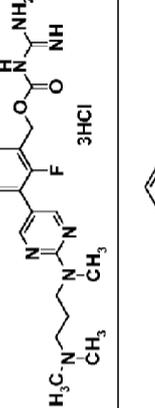
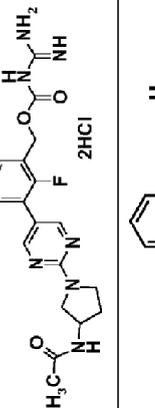
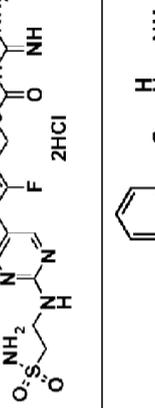
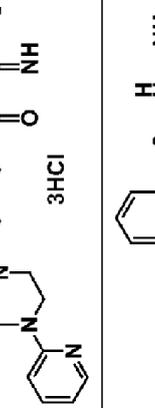
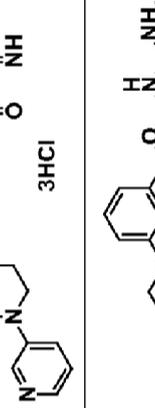
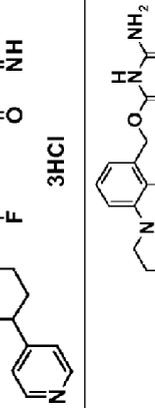
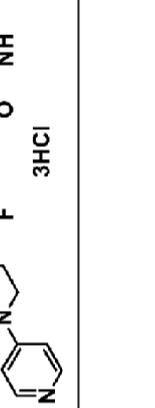
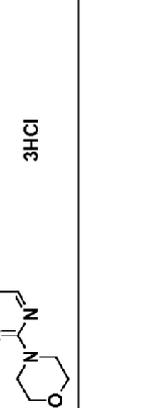
El sólido obtenido se mezcló con un disolvente mixto de EtOH (0,54 ml) y agua (0,54 ml) y una solución acuosa 1 M de ácido fosfórico, seguido de agitación durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla (1:1) de EtOH y agua. El sólido obtenido se secó a 50 °C a presión reducida para obtener fosfato de carbamimidoilcarbamoilato de 2-fluoro-3-[2-(morfolín-4-il)pirimidín-5-il]bencilo (45 mg) en forma de un sólido incoloro.

Los compuestos los Ejemplos y Ejemplos Comparativos mostrados en las tablas posteriores se prepararon usando los respectivos materiales de partida correspondientes de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos para los compuestos de Ejemplos y Ejemplos Comparativos se muestran en las tablas siguientes. A continuación en el presente documento, un Ejemplo Comparativo se indica mediante la letra C antes del número de Ejemplo.

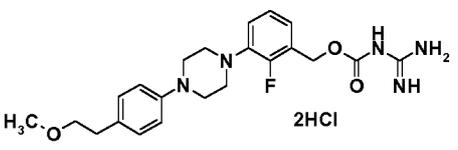
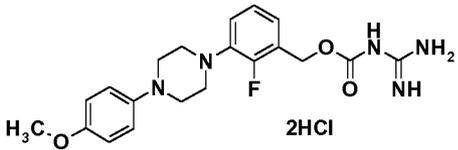
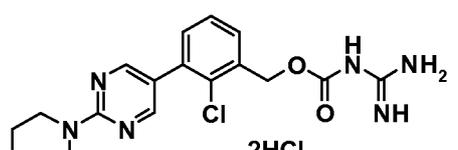
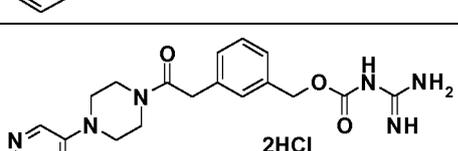
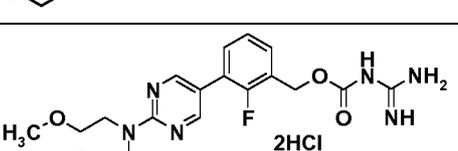
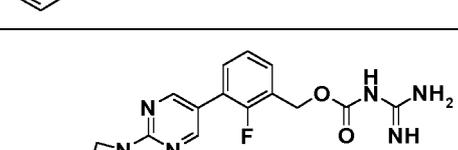
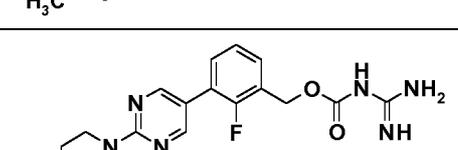
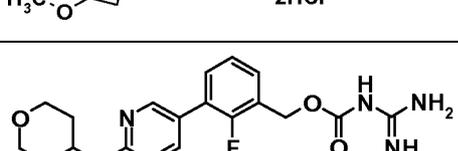
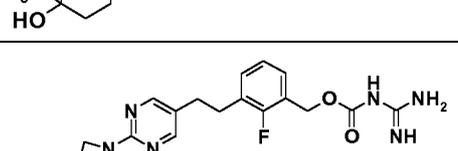
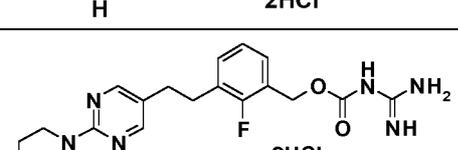
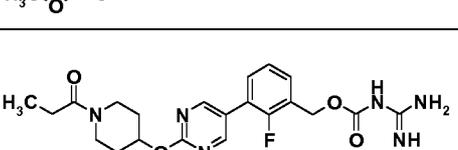
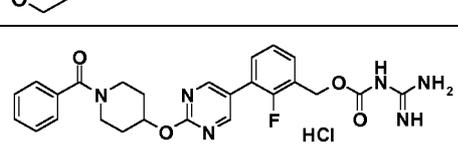
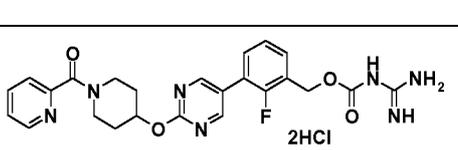
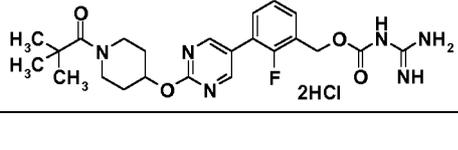
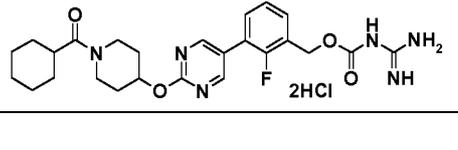
[Tabla 83]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C1	1		C2	2	
C3	3		C4	23	
C5	23		C6	23	

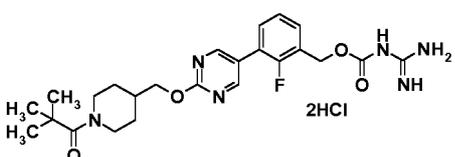
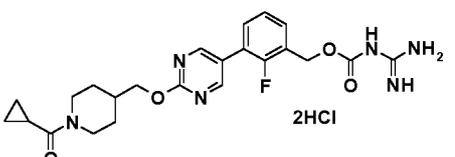
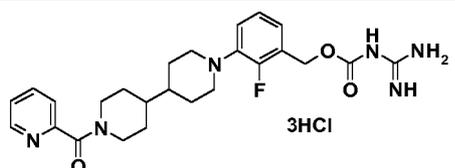
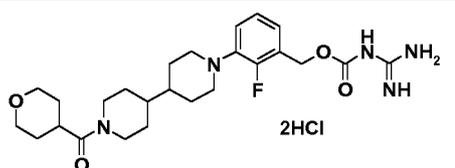
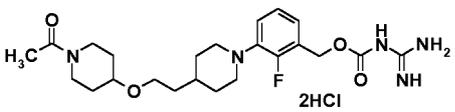
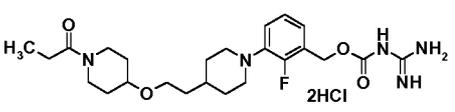
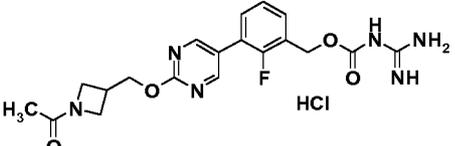
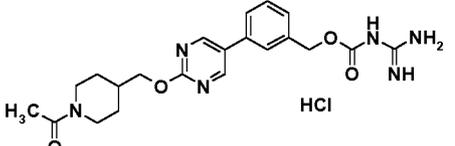
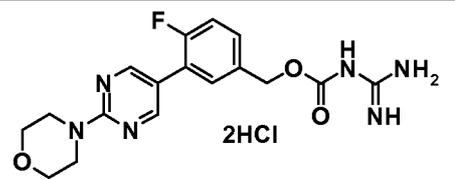
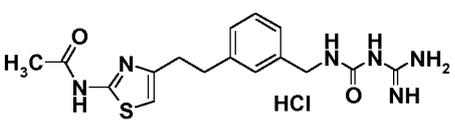
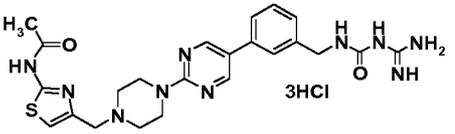
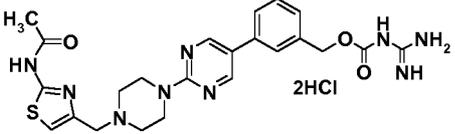
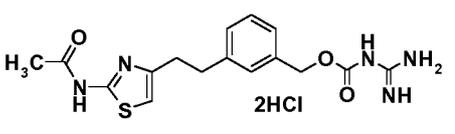
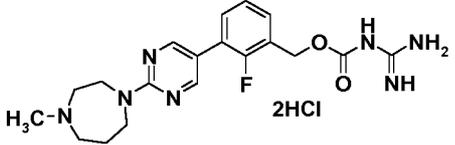
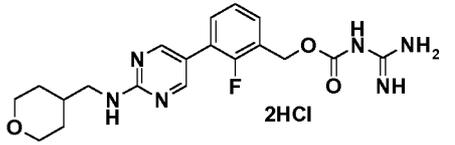
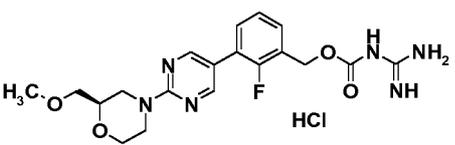
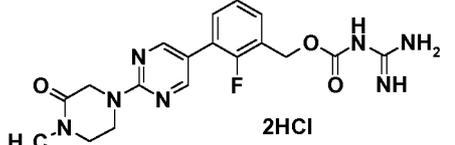
C31	23		C32	23	
C33	23		C34	23	
C35	23		C36	23	
[Tabla 85]					
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C37	23		C38	23	
C39	23		C40	23	
C41	23		C42	23	

C43	23		C44	23	
C45	23		C46	23	
C47	23		C48	23	
C49	23		C50	23	
C51	23		C52	23	
C53	23		C54	23	

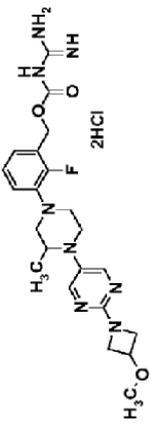
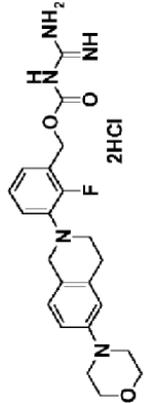
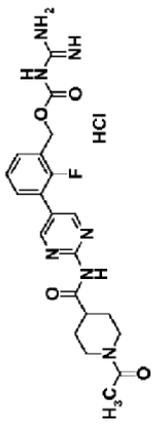
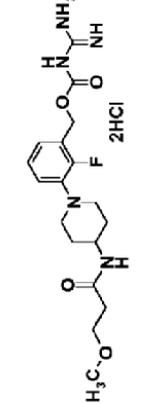
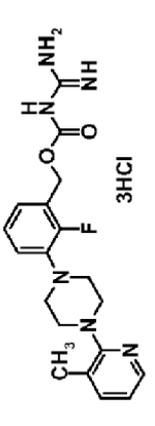
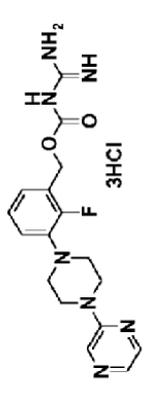
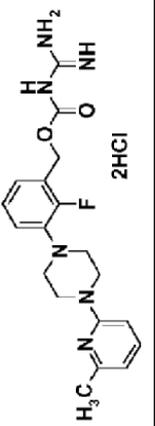
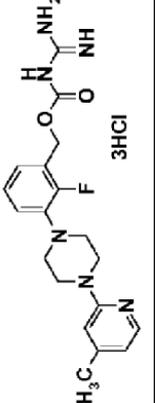
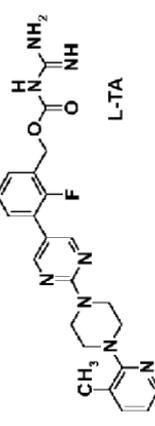
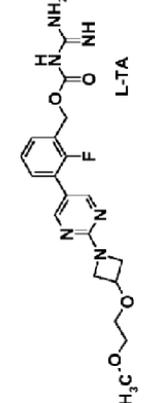
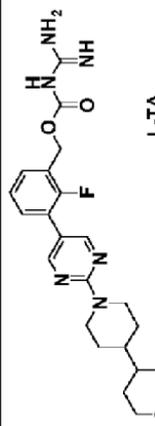
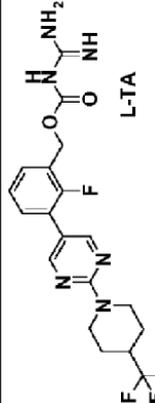
[Tabla 86]

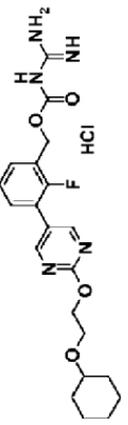
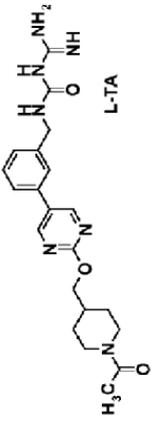
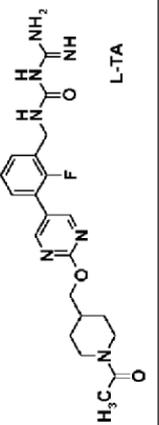
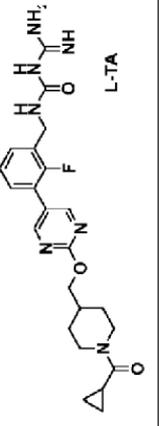
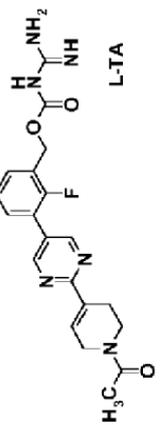
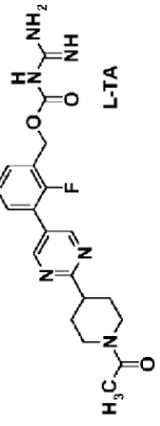
Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C55	23	 2HCl	C56	23	 2HCl
C57	23	 2HCl	C58	23	 2HCl
C59	23	 3HCl	C60	23	 2HCl
C61	23	 2HCl	C62	23	 2HCl
C63	23	 2HCl	C64	23	 2HCl
C65	23	 2HCl	C66	23	 2HCl
C67	23	 2HCl	C68	23	 2HCl
C69	23	 HCl	C70	23	 2HCl
C71	23	 2HCl	C72	23	 2HCl

[Tabla 87]

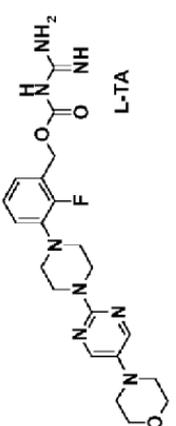
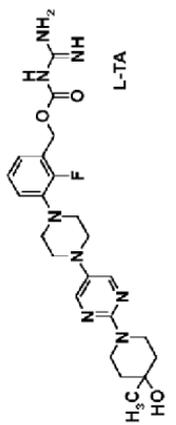
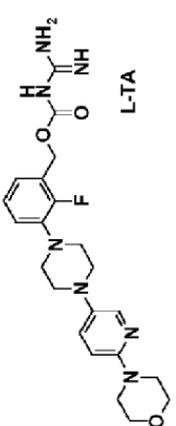
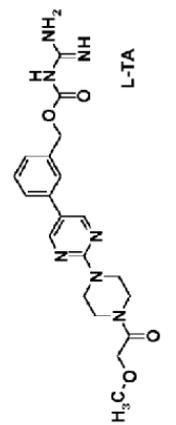
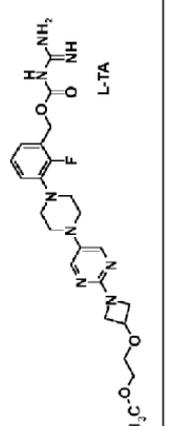
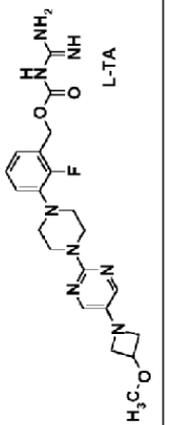
Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C73	23		C74	23	
C75	23		C76	23	
C77	23		C78	23	
C79	23		C80	23	
C81	23		C82	23	
C83	23		C84	23	
C85	23		C86	23	
C87	23		C88	23	
C89	23		C90	23	

[Tabla 88]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C91	23		C92	23	
C93	23		C94	23	
C95	23		C96	23	
C97	23		C98	23	
C99	112		C100	112	
C101	112		C102	112	

C103	23		C104	112	
C105	112		C106	112	
C107	112		C108	112	

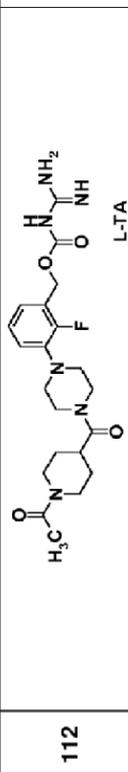
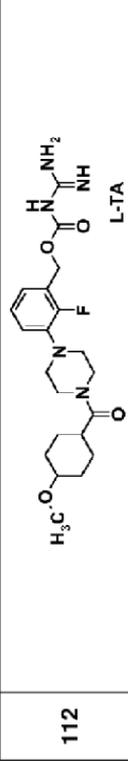
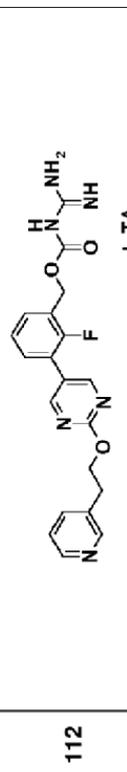
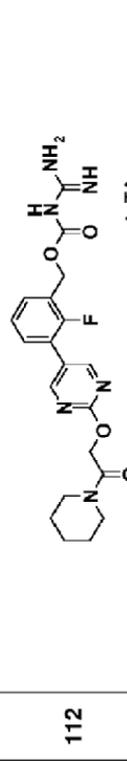
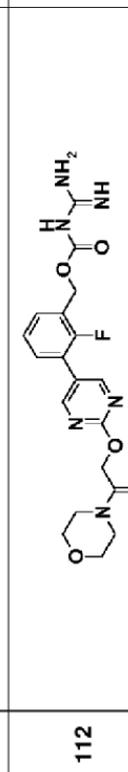
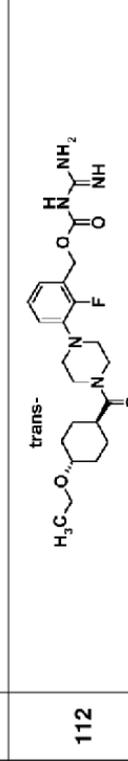
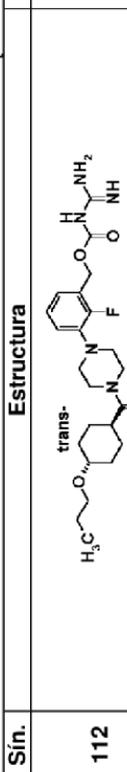
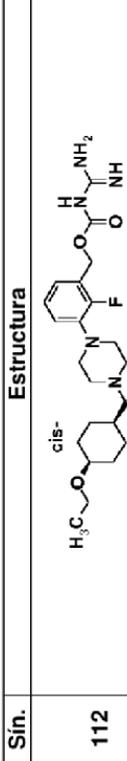
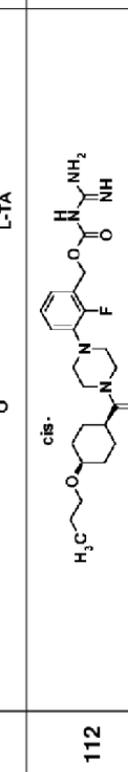
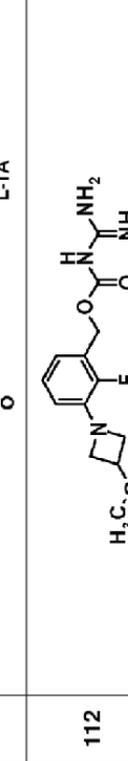
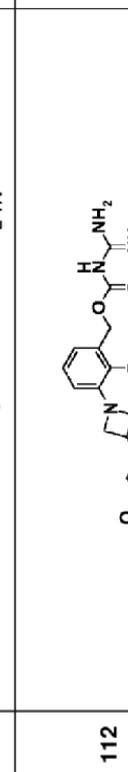
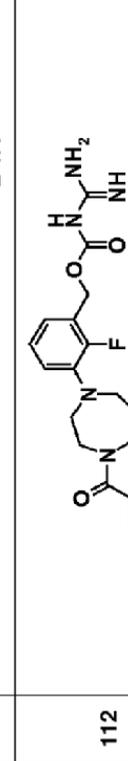
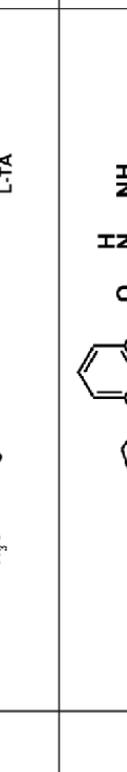
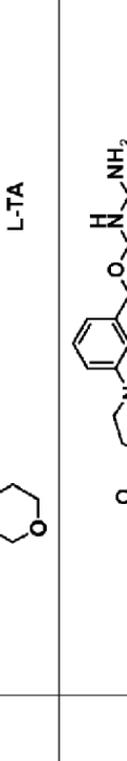
[Tabla 89]

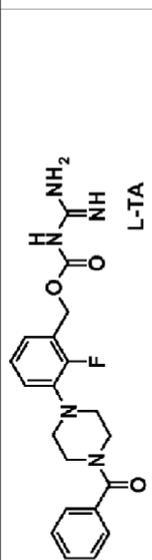
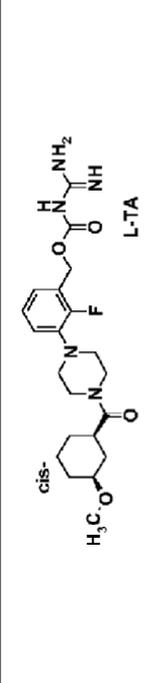
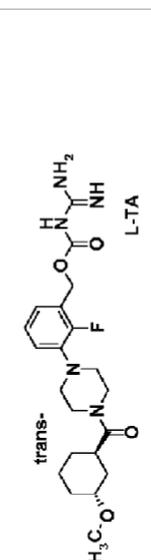
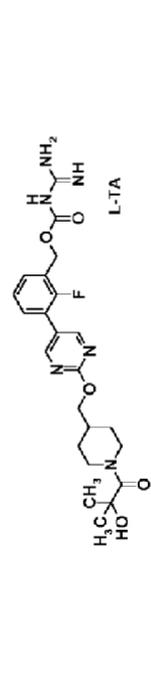
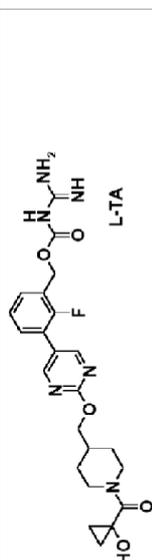
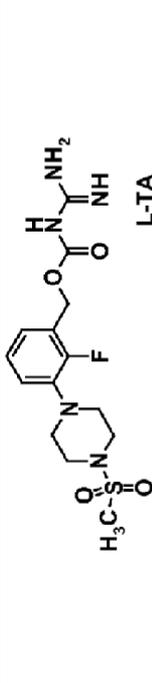
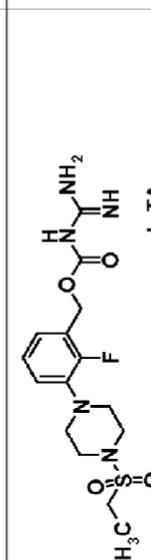
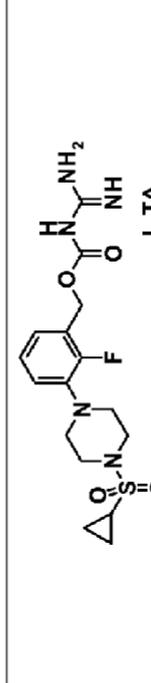
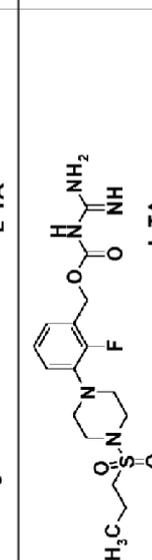
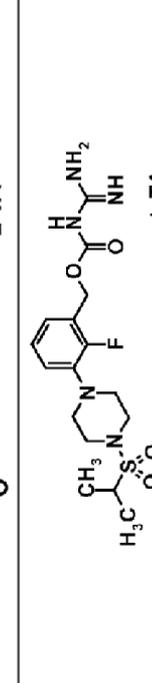
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C109	112		C110	112	
C111	112		C112	112	
C113	112		C114	112	

C115	112	<p>H₃C-O F L-TA</p>	C116	112	<p>F L-TA</p>
C117	112	<p>H₃C-O F L-TA</p>	C118	112	<p>F L-TA</p>
C119	112	<p>F L-TA</p>	C120	112	<p>H₃C-O F L-TA</p>
C121	112	<p>F F L-TA</p>	C122	112	<p>F L-TA</p>
C123	112	<p>H₃C-O F L-TA</p>	C124	112	<p>H₃C-O F L-TA</p>

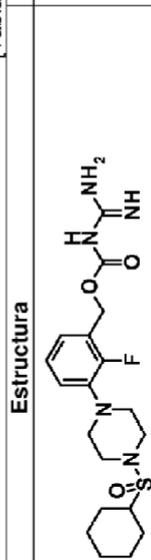
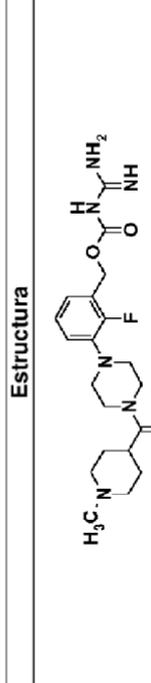
[Tabla 90]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C125	112		C126	112	
C127	112		C128	112	
C129	112		C130	112	
C131	112		C132	112	
C133	112		C134	112	
C135	112		C136	112	

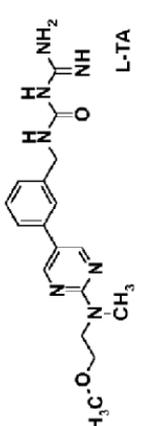
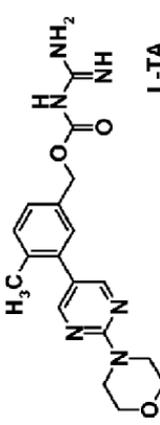
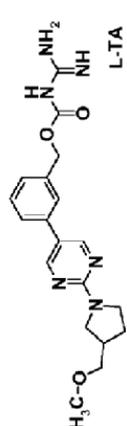
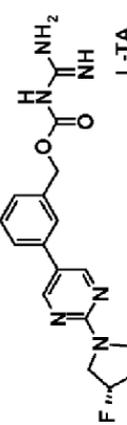
C137	112		C138	112	
C139	112		C140	112	
C141	112		C142	112	
[Tabla 91]					
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C143	112		C144	112	
C145	112		C146	112	
C147	112		C148	112	
C149	112		C150	112	

C151	112		C152	112	
C153	112		C154	112	
C155	112		C156	112	
C157	112		C158	112	
C159	112		C160	112	

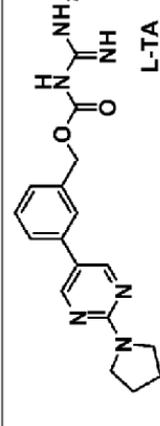
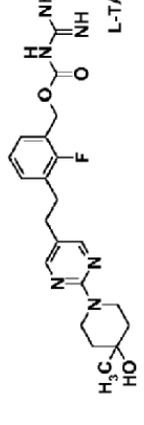
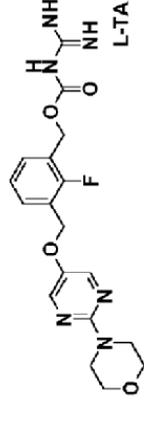
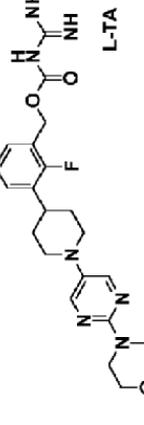
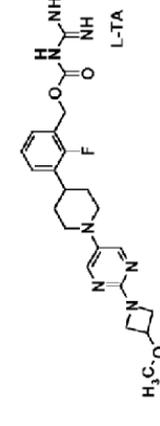
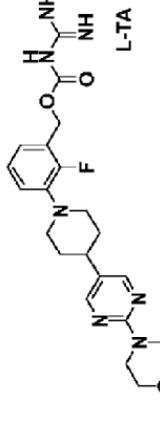
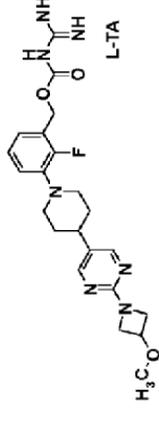
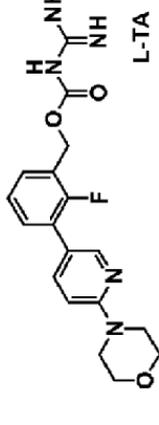
[Tabla 92]

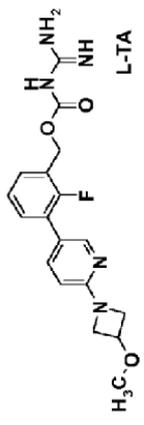
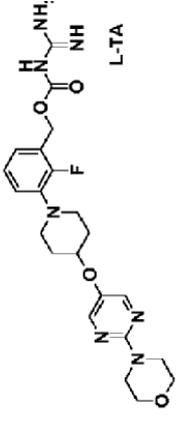
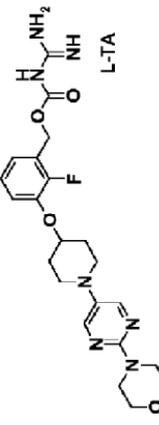
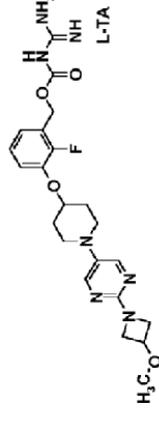
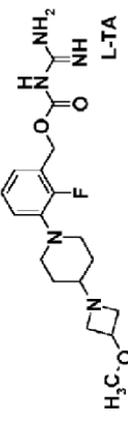
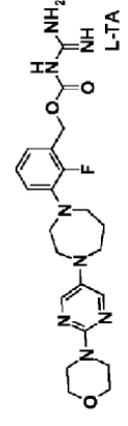
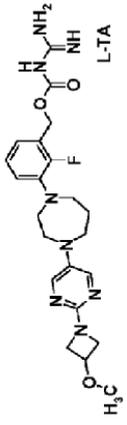
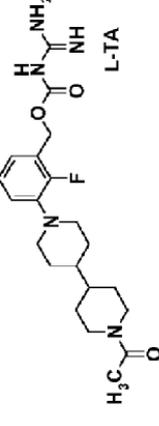
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C161	112		C162	112	

C163	112		112	C164	112	
C165	112		112	C166	112	
C167	112		112	C168	112	
C169	112		112	1C70	112	
C171	112		112	C172	112	
C173	112		112	C174	112	

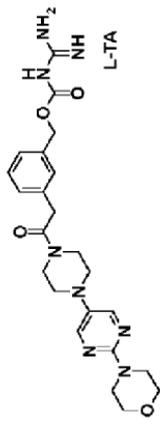
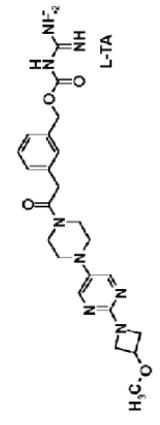
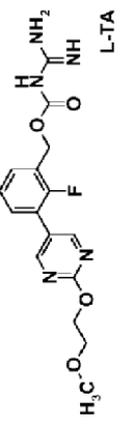
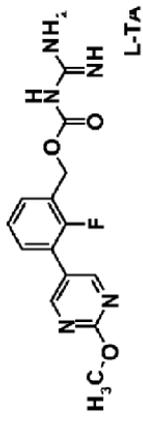
C175	112		112	C176	112	
C177	112		112	C178	112	

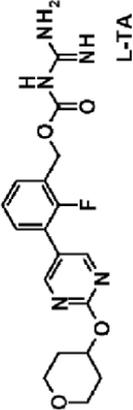
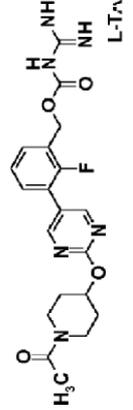
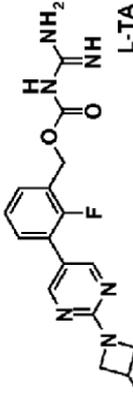
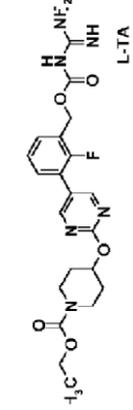
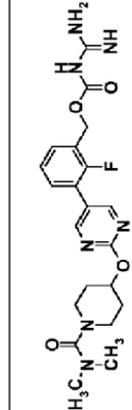
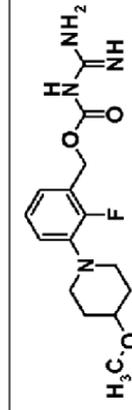
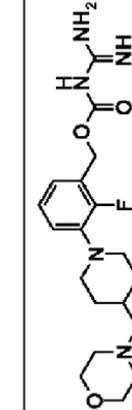
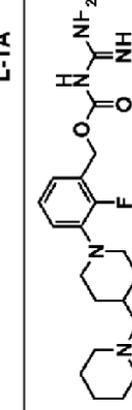
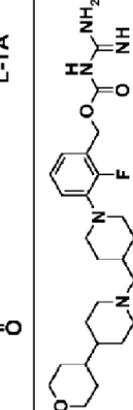
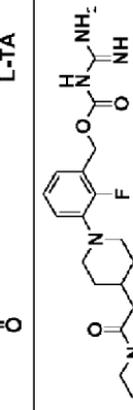
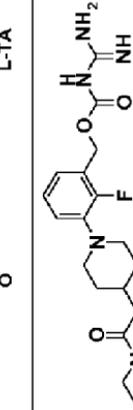
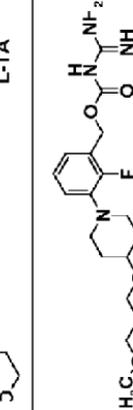
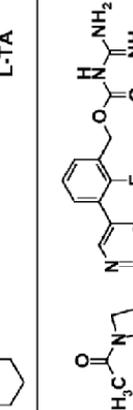
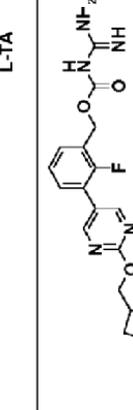
[Tabla 93]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C179	112		C180	112	
C181	112		C182	112	
C183	112		C184	112	
C185	112		C186	112	

C187	112		C188	112	
C189	112		C190	112	
C191	112		C192	112	
C193	112		C194	112	

[Tabla 94]

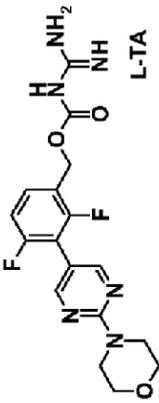
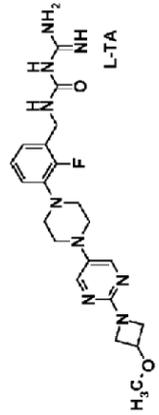
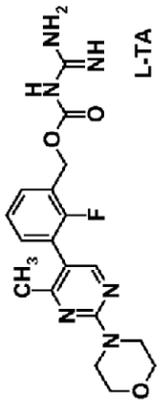
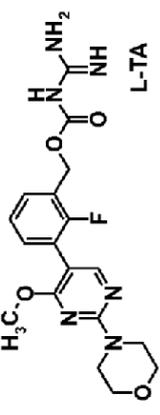
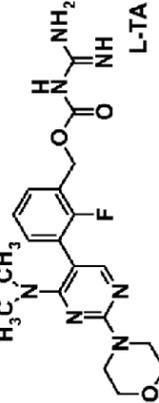
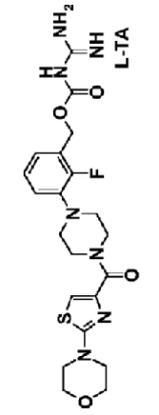
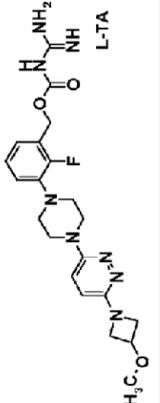
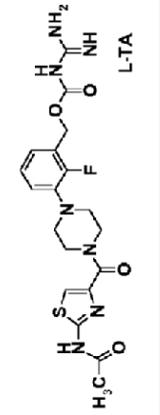
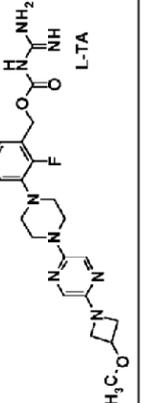
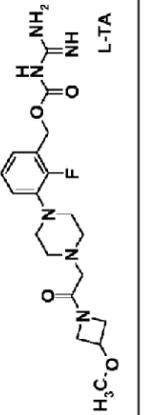
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C195	112		C196	112	
C197	112		C198	112	

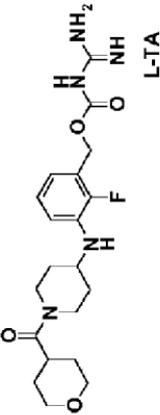
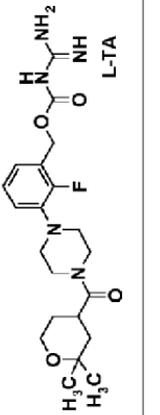
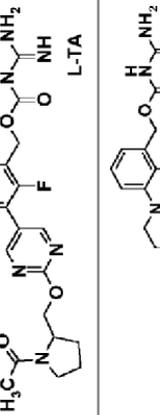
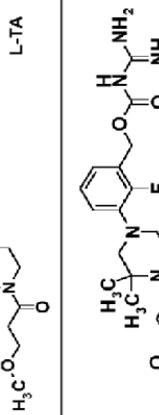
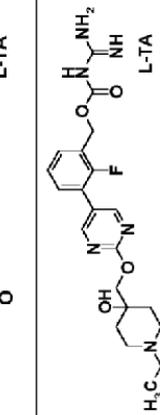
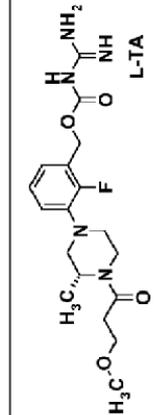
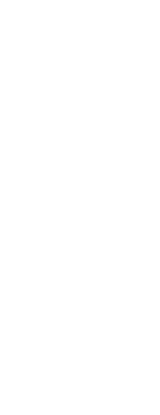
C199	112		L-TA	C200	112		L-TA
C201	112		L-TA	C202	112		L-TA
C203	112		L-TA	C204	112		L-TA
C205	112		L-TA	C206	112		L-TA
C207	112		L-TA	C208	112		L-TA
C209	112		L-TA	C210	112		L-TA
C211	112		L-TA	C212	112		L-TA

[Tabla 95]

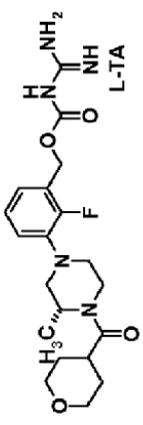
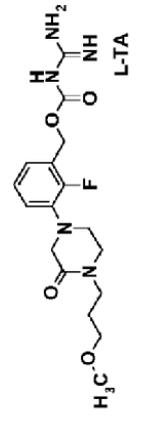
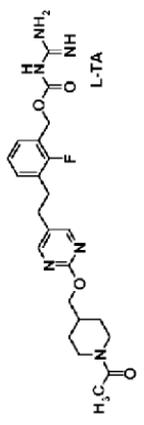
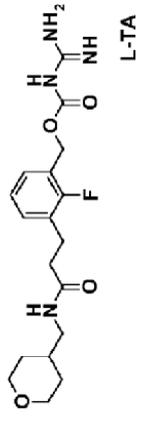
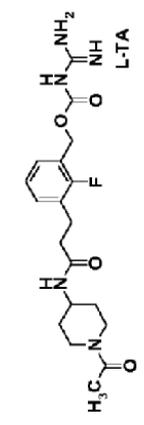
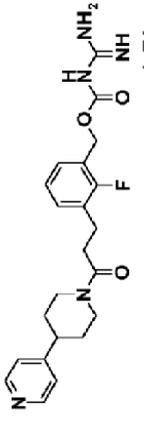
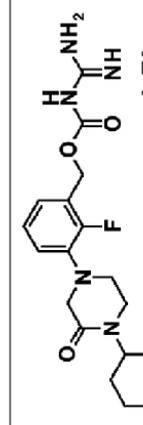
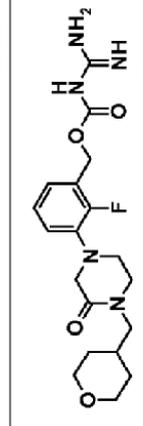
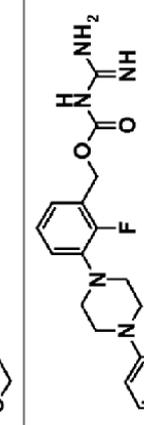
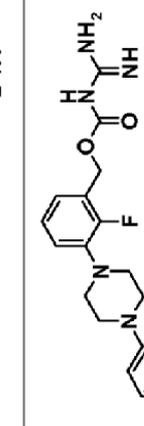
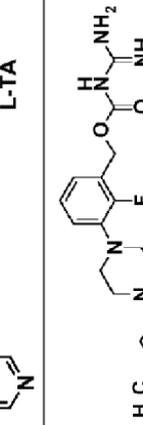
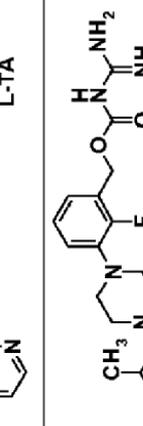
Ej		Sin.		Ej		Sin.		Estructura	
C213	112	C214	112	C215	112	C216	112		
C217	112	C218	112	C219	112	C220	112		
C221	112	C222	112	C223	112	C224	112		

[Tabla 97]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C249	112		C250	112	
C251	112		C252	112	
C253	112		C254	112	
C255	112		C256	112	
C257	112		C258	112	

C271	112	C272	112	
C273	112	C274	112	
C275	112	C276	112	
C277	112	C278	112	
C279	112	C280	112	
C281	112	C282	112	
C283	112	C284	112	

[Tabla 99]

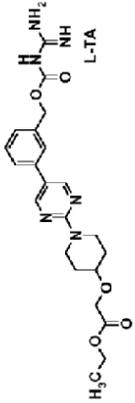
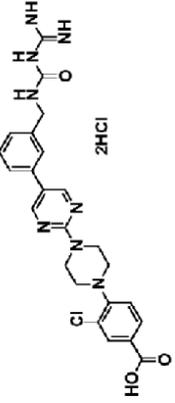
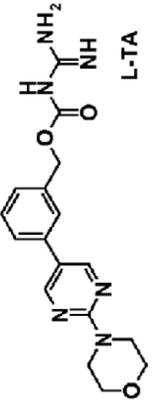
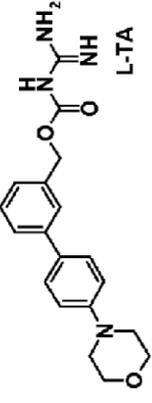
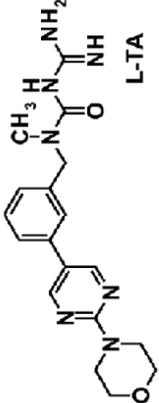
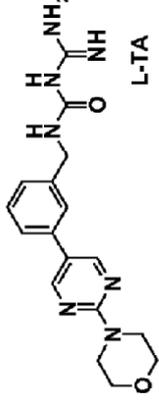
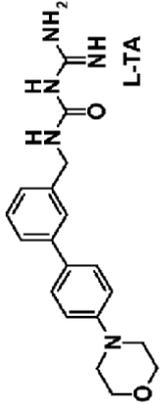
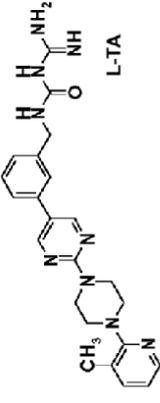
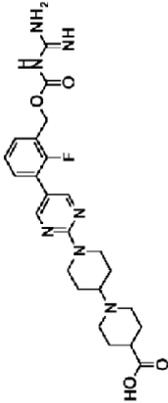
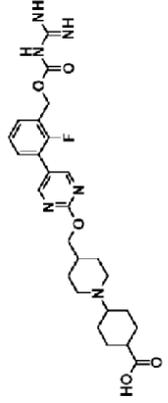
Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C285	112		C286	112	
C287	112		C288	112	
C289	112		C290	112	
C291	112		C292	112	
C293	112		C294	112	
C295	112		C296	112	

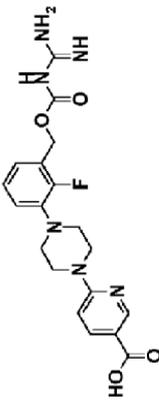
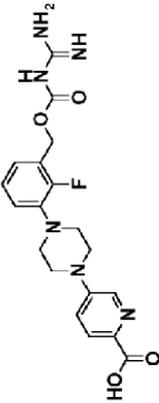
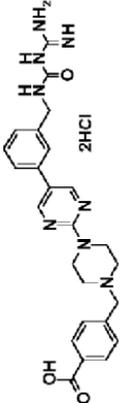
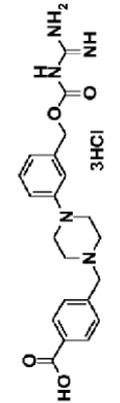
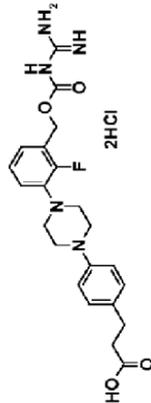
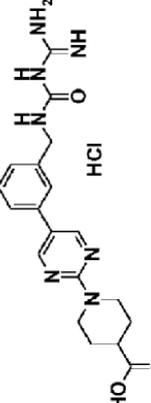
C297	112		C298	112	
C299	112		C300	112	

[Tabla 100]

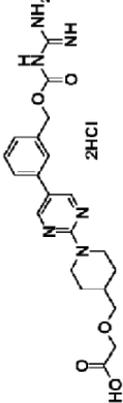
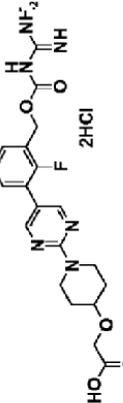
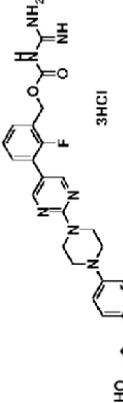
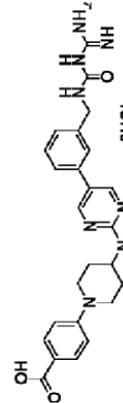
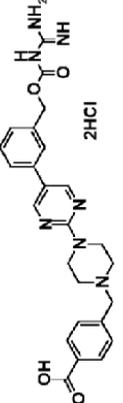
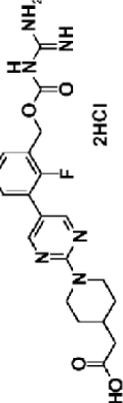
Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C301	112		C302	112	
C303	112		C304	112	
C305	112		C306	112	

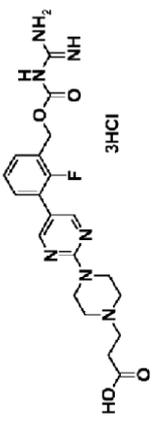
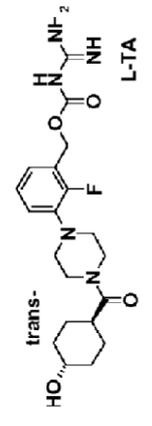
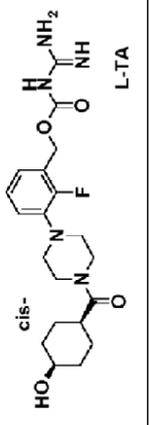
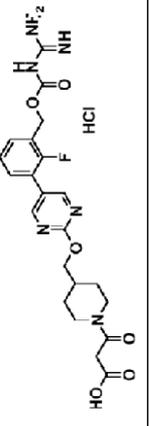
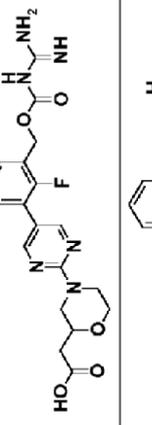
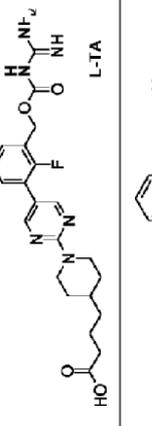
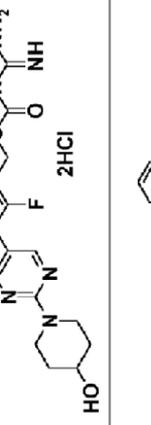
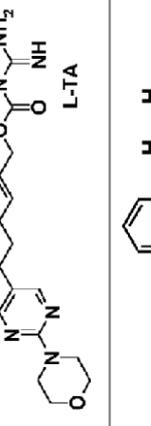
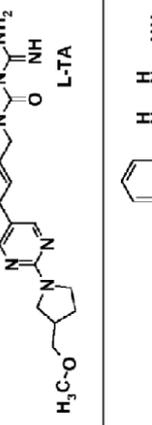
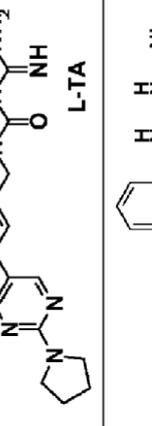
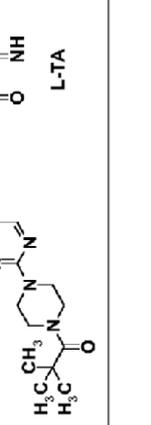
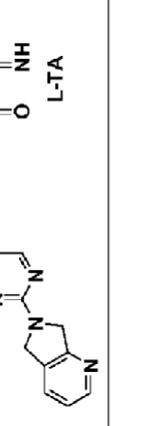
[Tabla 101]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C317	317		C318	318	
C319	319		C320	319	
C321	319		C322	319	
C323	319		C324	319	
C325	328		C326	328	

C327	328		C328	328	
C329	318		C330	318	
C331	318		C332	318	

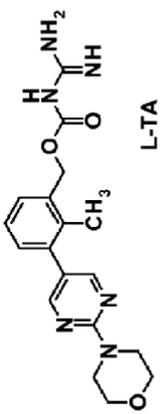
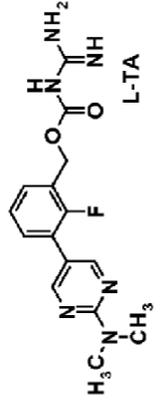
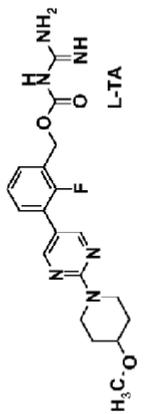
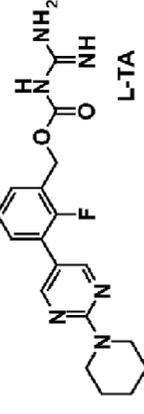
[Tabla 102]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C333	318		C334	318	
C335	318		C336	318	
C337	318		C338	318	

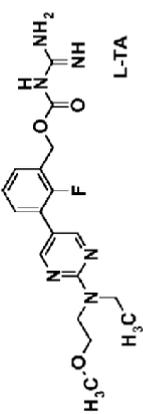
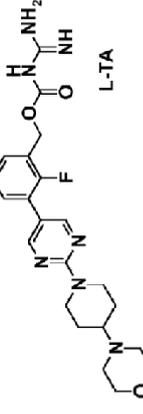
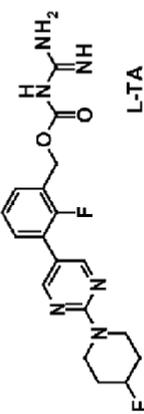
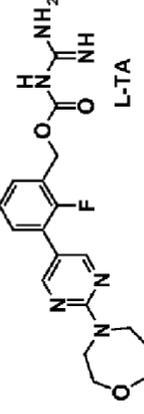
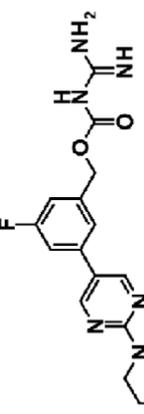
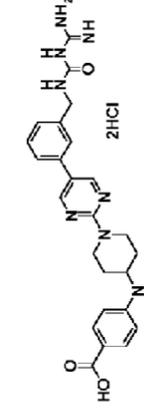
C339	318		C340	344	
C341	344		C342	318	
C343	344		C344	344	
C345	345		C346	347	
C347	347		C348	347	
C349	347		C350	347	

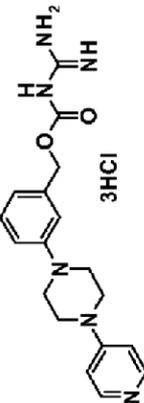
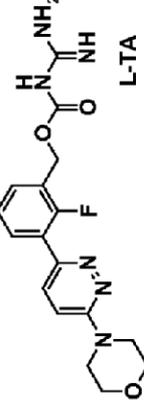
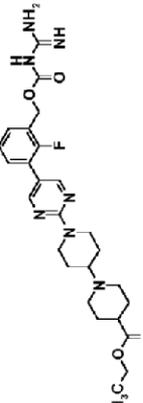
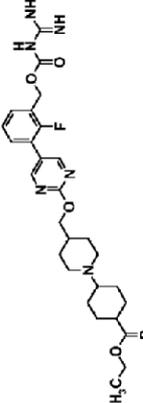
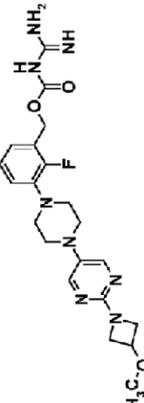
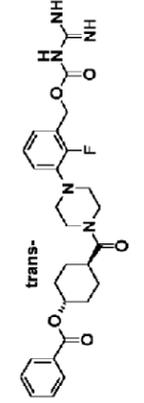
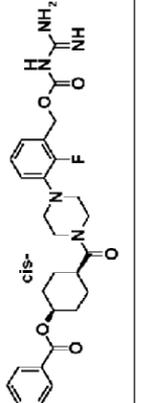
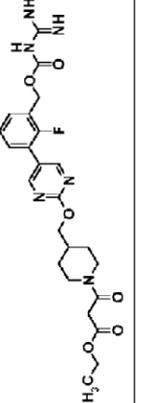
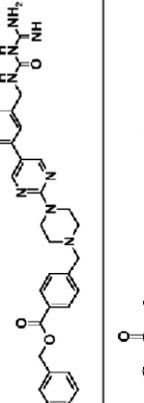
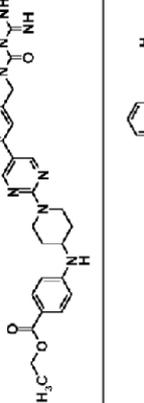
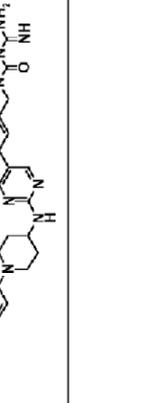
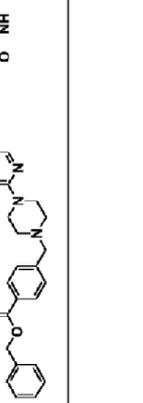
[Tabla 103]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C351	347		C352	347	
C353	347		C354	347	
C355	347		C356	347	
C357	347		C358	347	
C359	347		C360	347	
C361	347		C362	347	

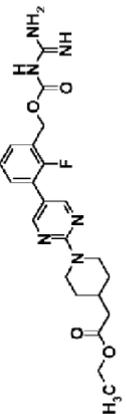
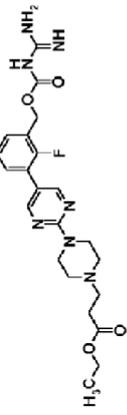
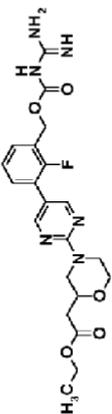
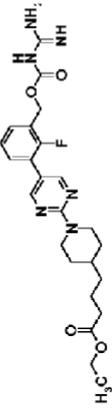
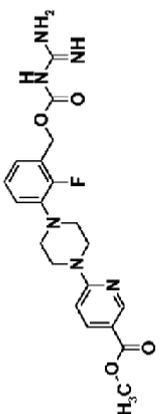
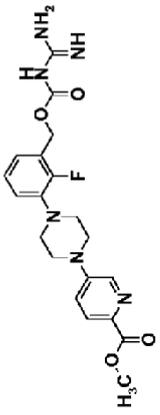
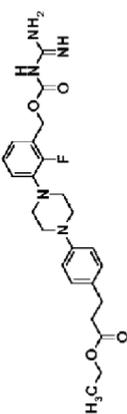
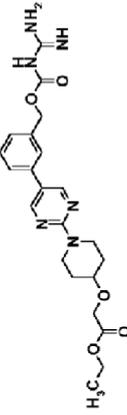
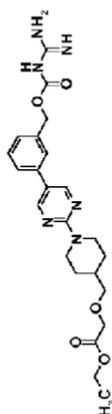
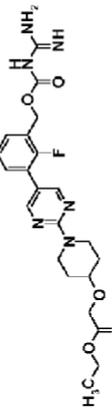
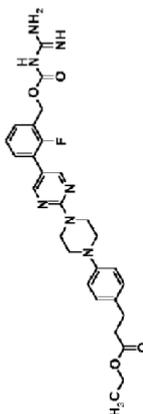
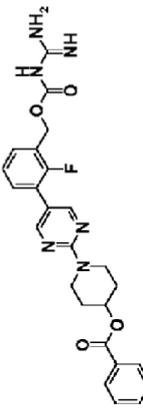
C363	347		C364	347	
C365	347		C366	347	

[Tabla 104]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C367	347		C368	347	
C369	347		C370	347	
C371	347		C372	318	

C373	23		C374	112	
C375	3		C376	3	
C377	3		C378	3	
C379	3		C380	3	
C381	3		C382	3	
C383	3		C384	3	

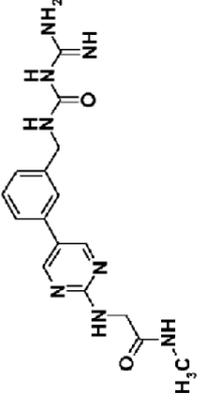
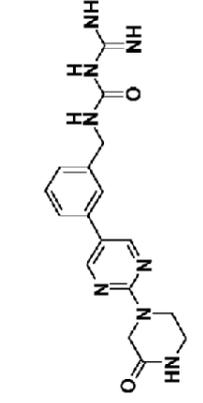
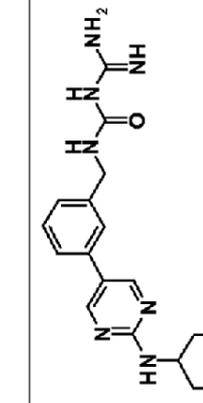
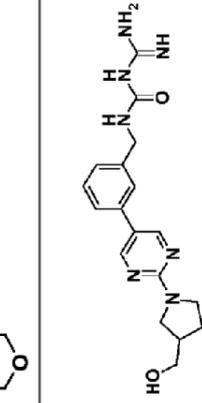
[Tabla 105]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C385	3		C386	3	
C387	3		C388	3	
C389	3		C390	3	
C391	3		C392	3	
C393	3		C394	3	
C395	3		C396	3	

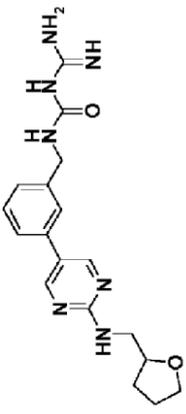
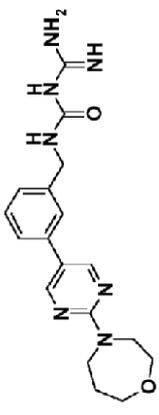
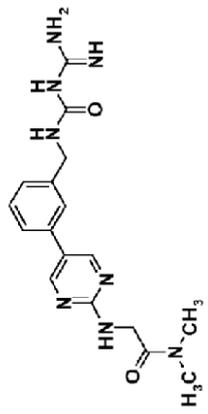
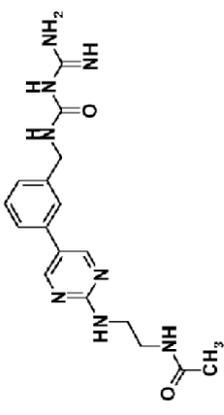
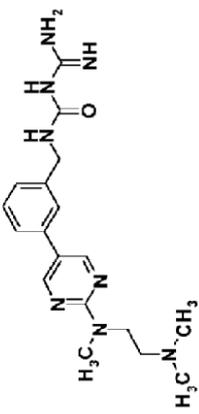
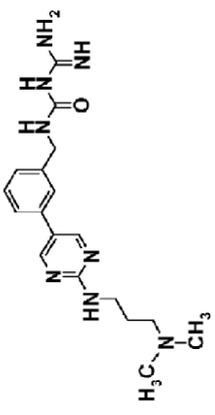
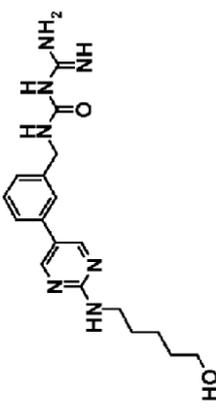
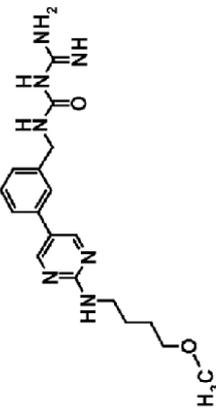
C397	397		C398	398	
C399	546		C400	546	

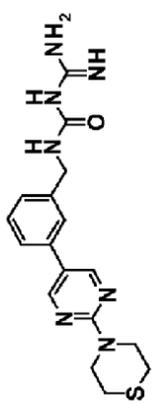
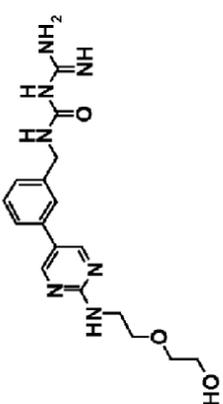
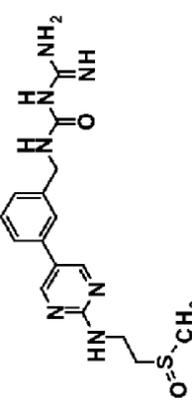
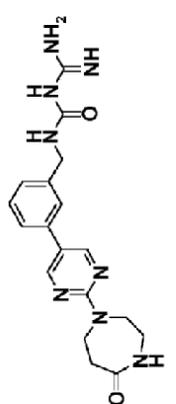
[Tabla 106]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C401	546		C402	546	
C403	546		C404	546	
C405	546		C406	546	

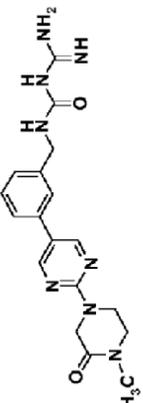
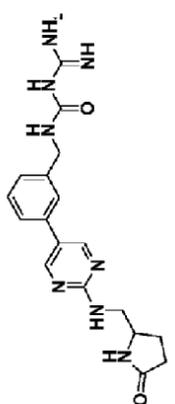
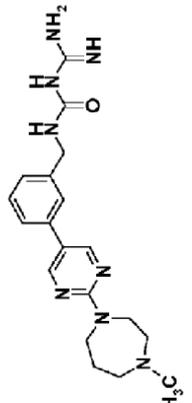
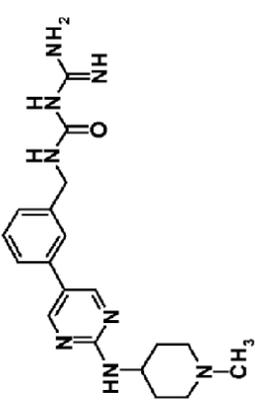
C407	546	C408	546	
C409	546	C410	546	
C411	546	C412	546	
C413	546	C414	546	

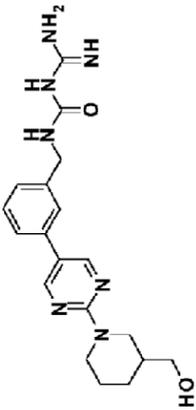
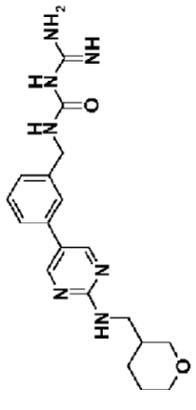
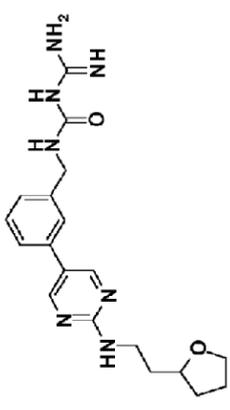
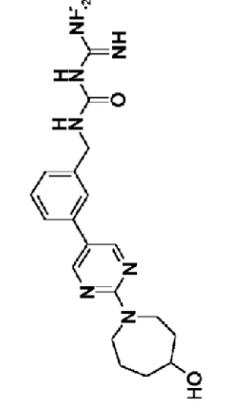
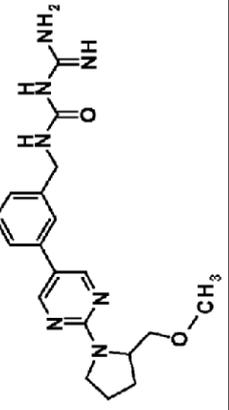
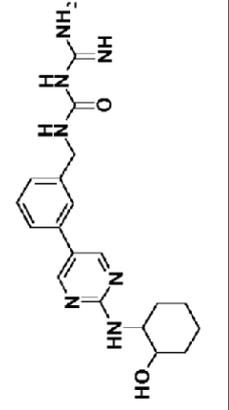
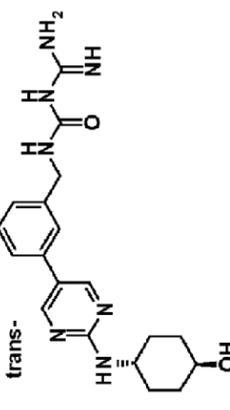
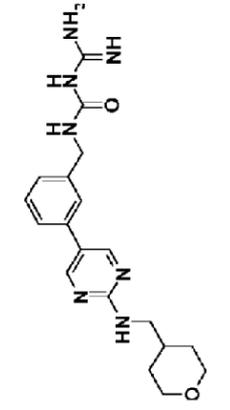
[Tabla 107]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C415	546		C416	546	
C417	546		C418	546	
C419	546		C420	546	
C421	546		C422	546	

C423	546		C424	546	
C425	546		C426	546	

[Tabla 108]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C427	546		C428	546	
C429	546		C430	546	

C431	546		C432	546	
C433	546		C434	546	
C435	546		C436	546	
C437	546		C438	546	

[Tabla 109]

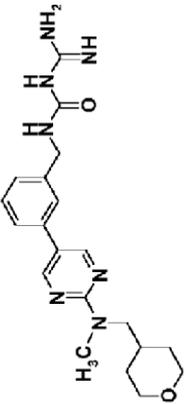
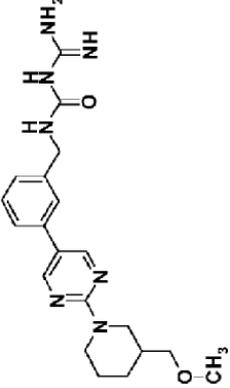
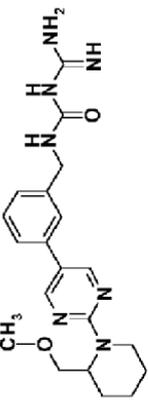
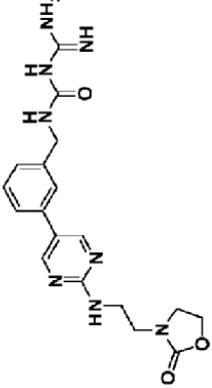
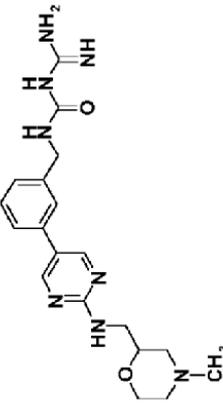
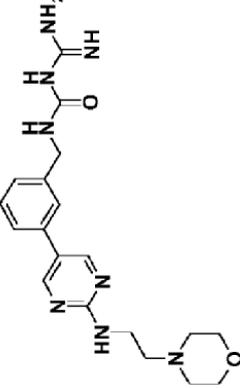
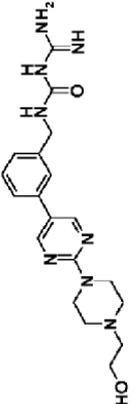
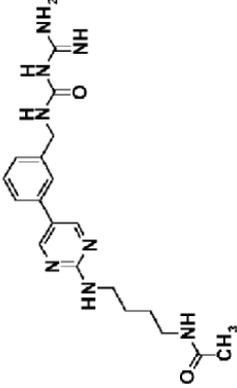
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C439	546		C440	546	
C441	546		C442	546	
C443	546		C444	546	
C445	546		C446	546	

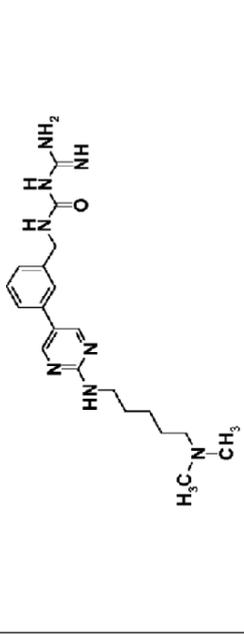
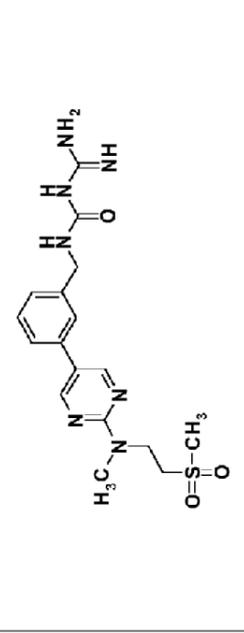
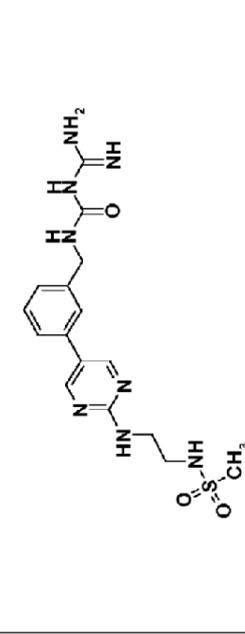
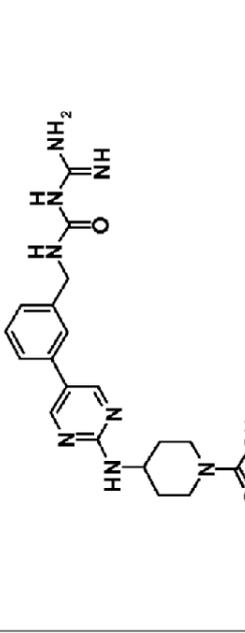
C447	546		C448	546	
C449	546		C450	546	

[Tabla 110]

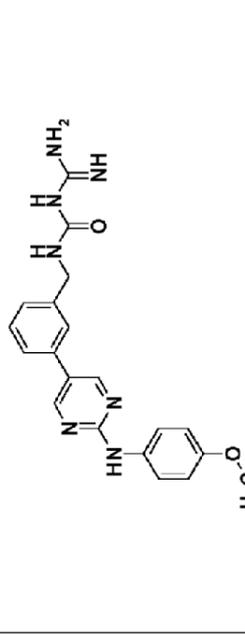
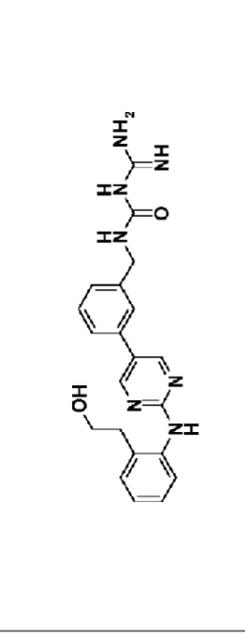
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C451	546		C452	546	
C453	546		C454	546	

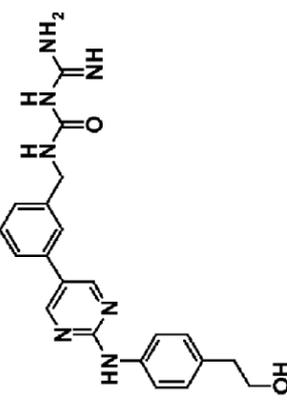
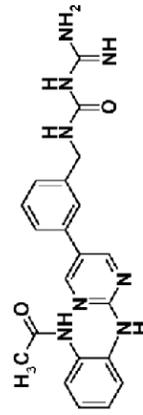
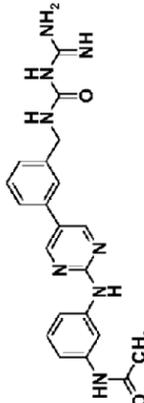
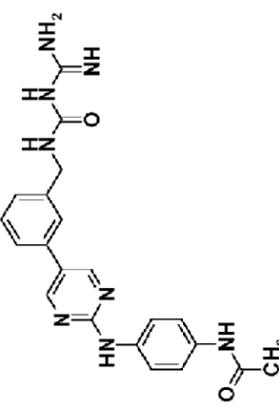
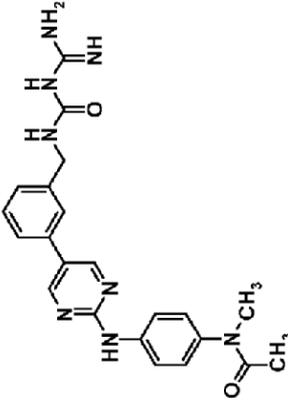
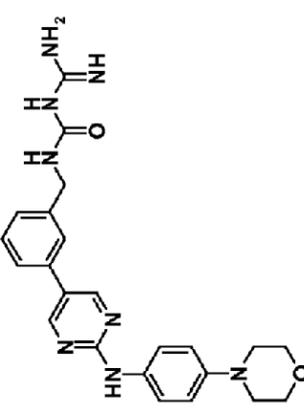
[Tabla 111]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C463	546		C464	546	
C465	546		C466	546	
C467	546		C468	546	
C469	546		C470	546	

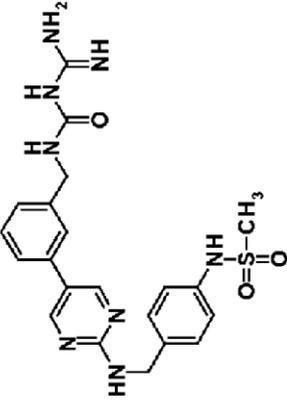
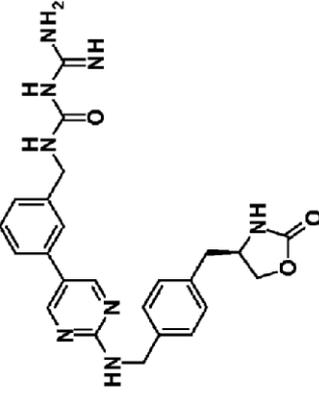
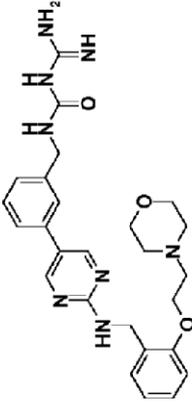
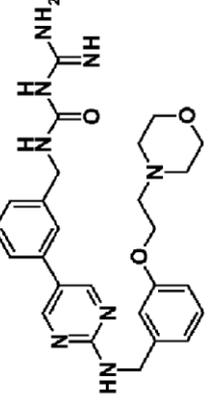
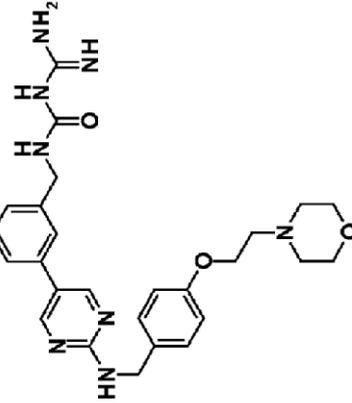
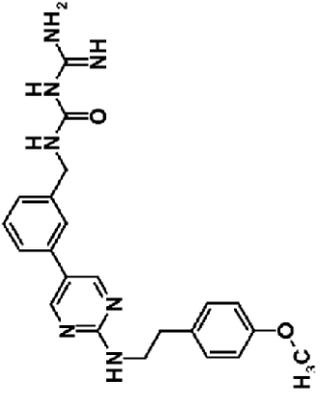
C471	546		C472	546	
C473	546		C474	546	

[Tabla 112]

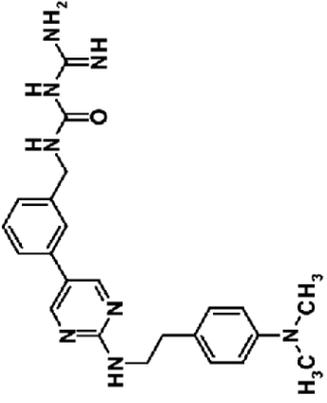
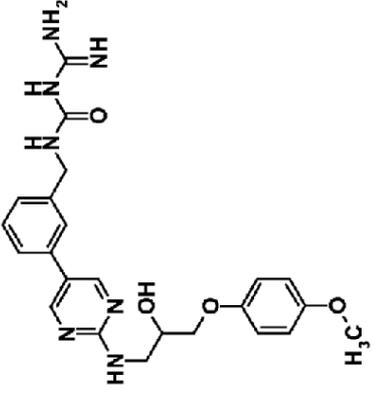
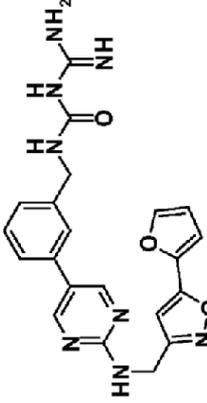
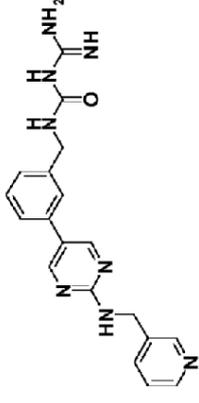
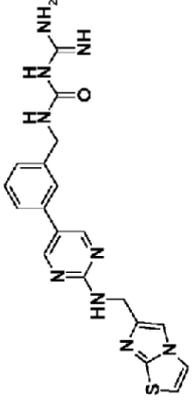
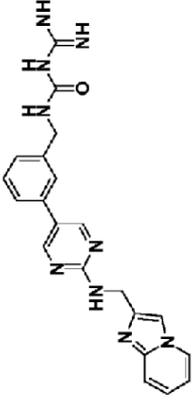
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C475	546		C476	546	

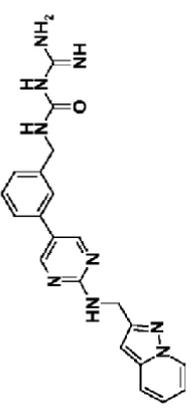
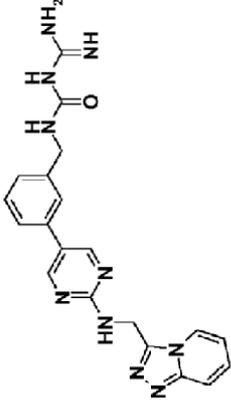
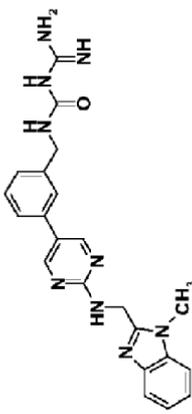
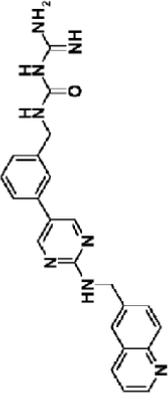
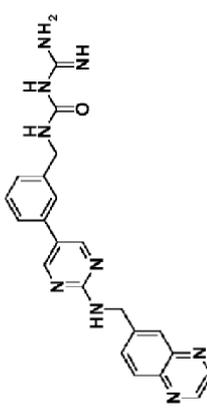
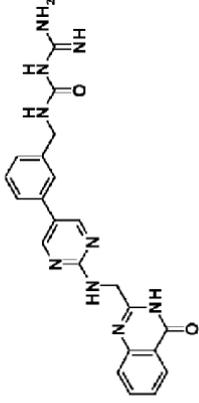
<p>C477</p>	<p>546</p>		<p>C478</p>	<p>546</p>	
<p>C479</p>	<p>546</p>		<p>C480</p>	<p>546</p>	
<p>C481</p>	<p>546</p>		<p>C482</p>	<p>546</p>	

[Tabla 113]					
Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C483	546		C484	546	
C485	546		C486	546	
C487	546		C488	546	

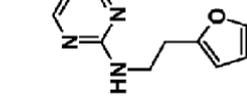
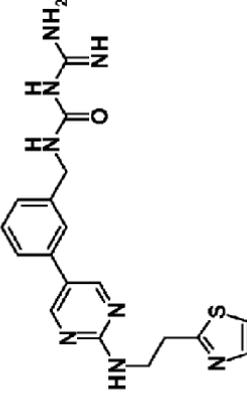
C489	546		C490	546	
C491	546		C492	546	
C493	546		C494	546	

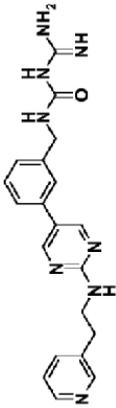
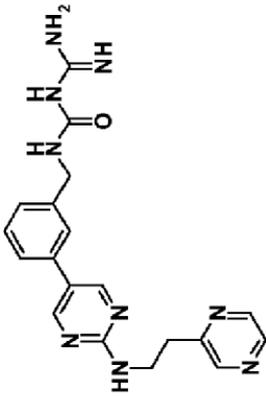
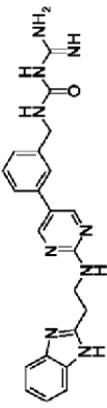
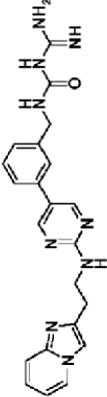
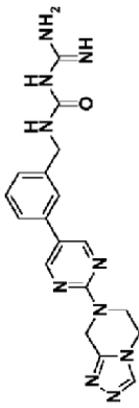
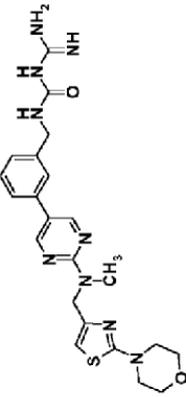
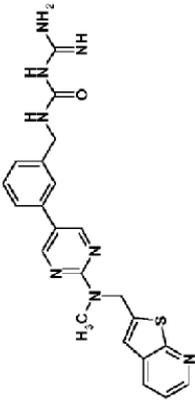
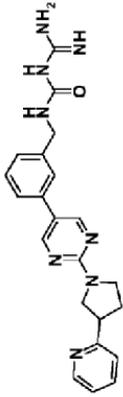
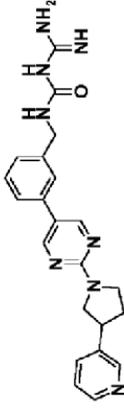
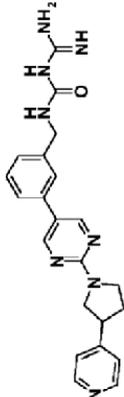
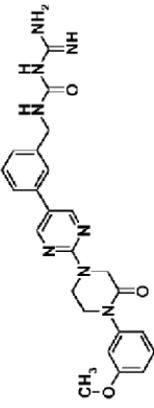
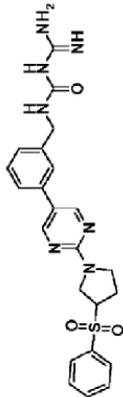
[Tabla 114]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C495	546		C496	546	
C497	546		C498	546	
C499	546		C500	546	

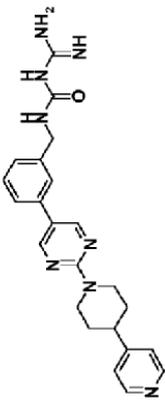
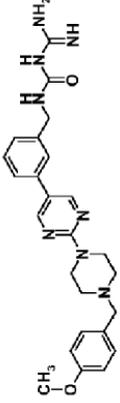
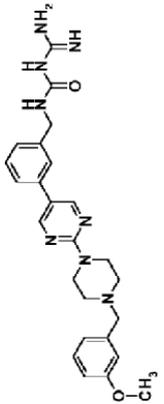
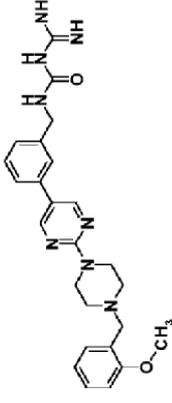
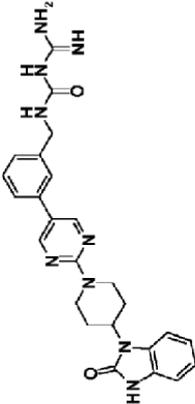
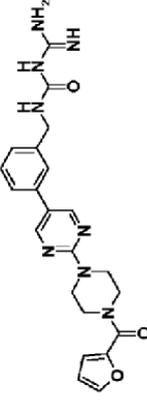
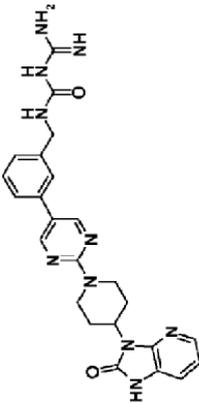
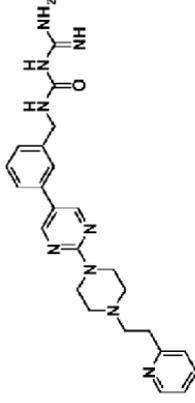
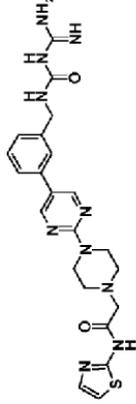
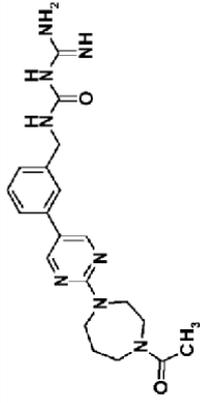
C501	546		C502	546	
C503	546		C504	546	
C505	546		C506	546	

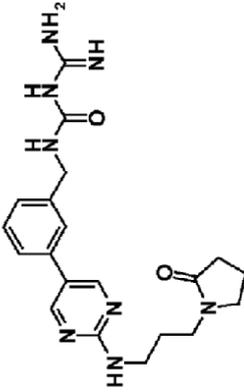
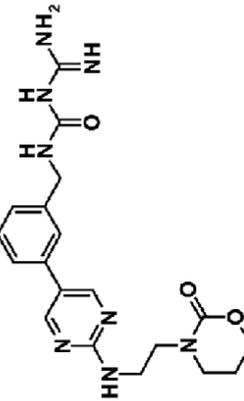
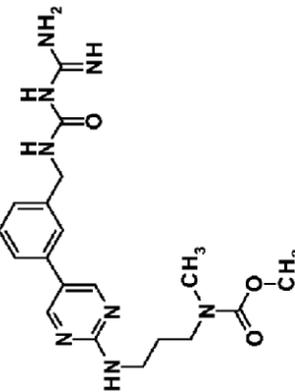
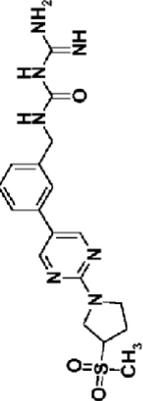
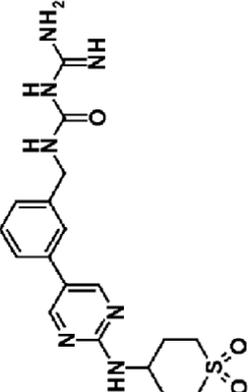
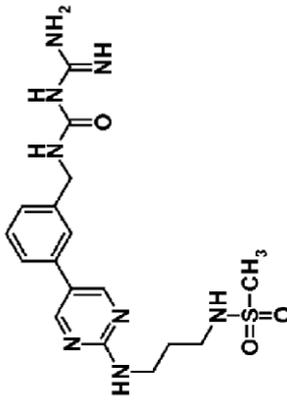
[Tabla 115]

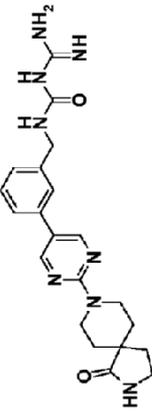
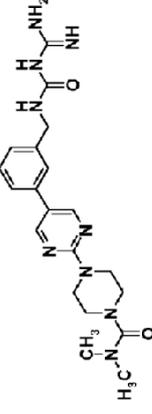
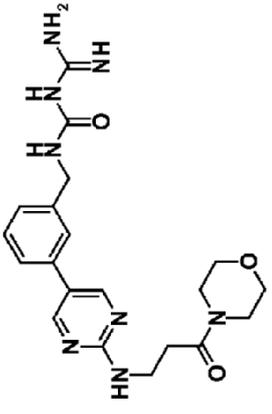
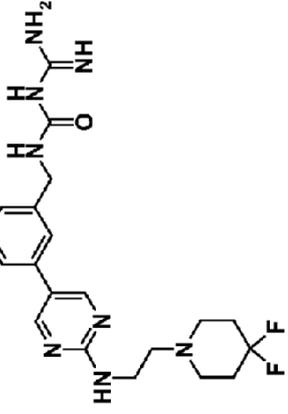
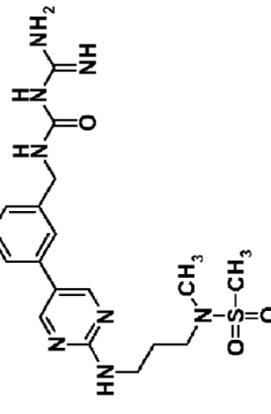
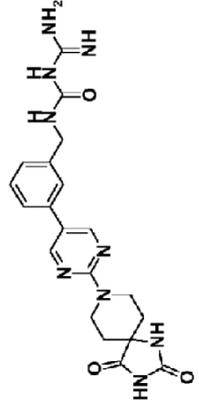
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C507	546		C508	546	

C509	546		C510	546	
C511	546		C512	546	
C513	546		C514	546	
C515	546		C516	546	
C517	546		C518	546	
C519	546		C520	546	

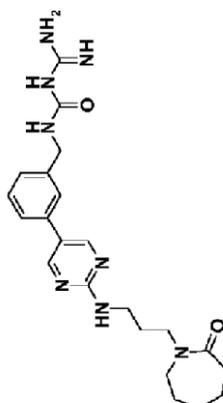
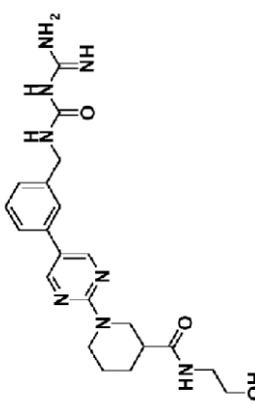
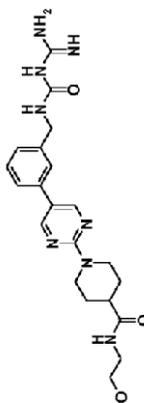
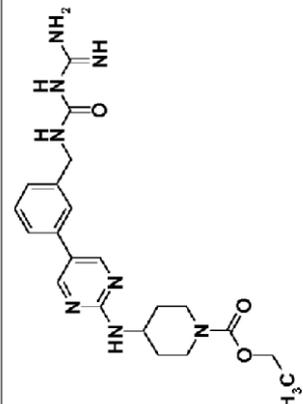
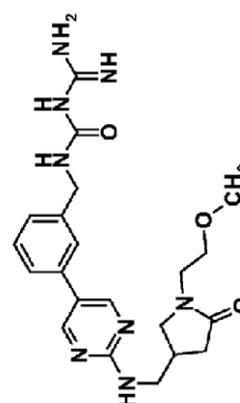
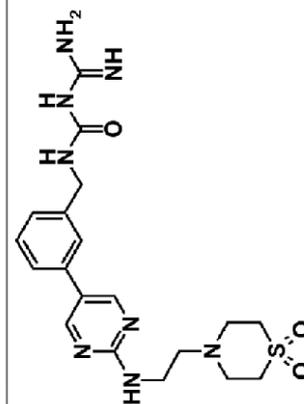
[Tabla 116]

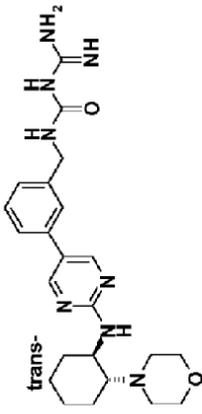
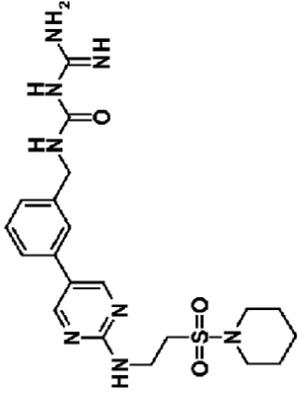
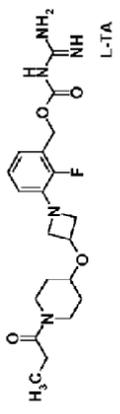
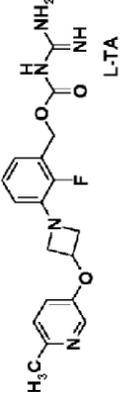
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C521	546		C522	546	
C523	546		C524	546	
C525	546		C526	546	
C527	546		C528	546	
C529	546		C530	546	

C531	546		C532	546	
[Tabla 117]					
Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C533	546		C534	546	
C535	546		C536	546	

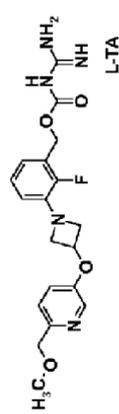
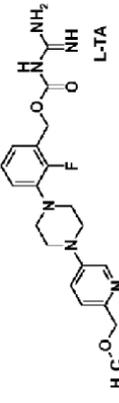
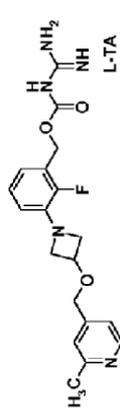
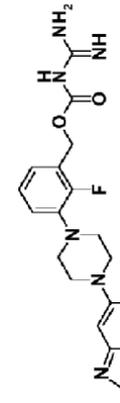
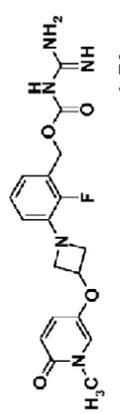
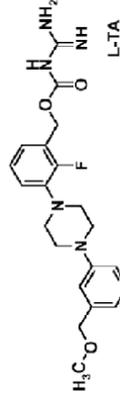
C537	546		C538	546	
C539	546		C540	546	
C541	546		C542	546	

[Tabla 118]

Ej	Sin.	Estructura	Ej	Sin.	Estructura
C543	546		C544	546	
C545	546		C546	546	
C547	546		C548	546	

C549	546		C550	546	
551	112		552	112	

[Tabla 119]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
553	112		C554	112	
555	112		C556	112	
557	112		C558	112	

[Tabla 120]

Ej	Datos
C1	IEN+: 384
C2	IEN+: 401
C3	IEN+: 388
C4	IEN+: 417
C5	IEN+: 418
C6	IEN+: 426
C7	IEN+: 430
C8	IEN+: 443
C9	IEN+: 431
C10	IEN+: 487 RMN-DMSO-d ₆ : 1,37-1,50 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 3,21-3,50 (14H, m), 4,06-4,18 (2H, m), 5,29 (2H, s), 7,08-7,22 (3H, m), 8,49 (2H, s)
C11	IEN+: 445 RMN-DMSO-d ₆ : 1,06-1,34 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,14 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,36-4,46 (1H, m), 5,37 (2H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,55-7,63 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 8,78-8,83 (2H, m)
C12	IEN+: 475
C13	IEN+: 390
C14	IEN+: 390
C15	IEN+: 440
C16	IEN+: 430
C17	IEN+: 430
C18	IEN+: 430
C19	IEN+: 401
C20	IEN+: 401
C21	IEN+: 401
C22	IEN+: 507
C23	IEN+: 459 RMN-DMSO-d ₆ : 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,03-1,32 (2H, m), 1,71-1,87 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,32 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,50-2,62 (1H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 6,25 Hz), 4,38-4,48 (1H, m), 5,37 (2H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,55-7,62 (1H, m), 7,64-7,71 (1H, m), 8,77-8,83 (2H, m)
C24	IEN+: 473

[Tabla 121]

Ej	Datos
C25	IEN+: 503
C26	IEN+: 489
C27	IEN+: 489
C28	IEN+: 508
C29	IEN+: 508
C30	IEN+: 508
C31	IEN+: 474
C32	IEN+: 461
C33	IEN+: 507
C34	IEN+: 481
C35	IEN+: 495
C36	IEN+: 474
C37	IEN+: 502
C38	IEN+: 486
C39	IEN+: 488
C40	IEN+: 488
C41	IEN+: 362
C42	IEN+: 362
C43	IEN+: 354
C44	IEN+: 441
C45	IEN+: 369
C46	IEN+: 416 RMN-DMSO-d ₆ : 2,06 (3H, s), 3,54-3,56 (4H, m), 3,77-3,86 (4H, m), 5,35 (2H, s), 7,33-7,37 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 8,61 (2H, s)
C47	IEN+: 404

C48	IEN+: 416
C49	IEN+: 412
C50	IEN+: 355
C51	IEN+: 355 RMN-DMSO-d ₆ : 3,36-3,38 (4H, m), 3,59-3,62 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06-7,08 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 9,0,5,4 Hz), 8,15-8,18 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,53 (1H, d)

[Tabla 122]

Ej	Datos
C52	IEN+: 372 RMN-DMSO-d ₆ : 1,88-2,01 (4H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,49-3,52 (2H, m), 5,28 (2H, s), 7,08-7,12 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 8,08-8,09 (2H, m), 8,87-8,88 (2H, m)
C53	IEN+: 373 RMN-DMSO-d ₆ : 3,17-3,19 (4H, m), 3,85-3,88 (4H, m), 5,29 (2H, s), 7,11-7,20 (3H, m), 7,27-7,28 (2H, m), 8,27-8,30 (2H, m)
C54	IEN+: 459
C55	IEN+: 416
C56	IEN+: 430
C57	IEN+: 402
C58	IEN+: 372
C59	IEN+: 449
C60	IEN+: 391, 393
C61	IEN+: 397
C62	IEN+: 421
C63	IEN+: 375 RMN-DMSO-d ₆ : 3,27 (3H, s), 3,89-3,95 (2H, m), 4,27-4,39 (3H, m), 5,35 (2H, s), 7,31-7,38 (1H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 8,53-8,58 (2H, m)
C64	IEN+: 403 RMN-DMSO-d ₆ : 1,17 (3H, s), 1,41-1,60 (4H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 5,35 (2H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 8,53-8,58 (2H, m)
C65	IEN+: 389
C66	IEN+: 403
C67	IEN+: 403
C68	IEN+: 445
C69	IEN+: 493
C70	IEN+: 494
C71	IEN+: 473
C72	IEN+: 499
C73	IEN+: 487

[Tabla 123]

Ej	Datos
C74	IEN+: 471 RMN-DMSO-d ₆ : 0,61-0,78 (4H, m), 1,00-1,35 (2H, m), 1,66-1,91 (2H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,53-2,69 (1H, m), 3,00-3,21 (1H, m), 4,15-4,48 (4H, m), 5,37 (2H, s), 7,33-7,43 (1H, m), 7,52-7,63 (1H, m), 7,63-7,72 (1H, m), 8,74-8,84 (2H, m)
C75	IEN+: 483
C76	IEN+: 490
C77	IEN+: 464
C78	IEN+: 478
C79	IEN+: 417
C80	IEN+: 427
C81	IEN+: 375 RMN-DMSO-d ₆ : 3,67-3,71 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 5,35 (2H, s), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,49-7,53 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,59-8,60 (2H, m)
C82	IEN+: 375
C83	IEN+: 361
C84	IEN+: 509
C85	IEN+: 510
C86	IEN+: 362
C87	IEN+: 402
C88	IEN+: 403

ES 2 628 850 T3

C89	IEN+: 419
C90	IEN+: 402
C91	IEN+: 473
C92	IEN+: 428
C93	IEN+: 458
C94	IEN+: 396
C95	IEN+: 387
C96	IEN+: 374
C97	IEN+: 387
C98	IEN+: 387
C99	IEN+: 465
C100	IEN+: 419
C101	IEN+: 457

[Tabla 124]

Ej	Datos
C102	IEN+: 441
C103	IEN+: 432
C104	IEN+: 426
C105	IEN+: 444 RMN-DMSO-d ₆ : 1,09-1,18 (1H, m), 1,22-1,32 (1H, m), 1,78 (2H, t, J = 16 Hz), 2,00 (3H, s), 2,01-2,11 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 14 Hz), 4,09 (2H, s), 4,24 (2H, d, J = 6 Hz), 4,40-4,42 (3H, m), 7,31 (1H, t, J = 7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7 Hz), 8,78-8,79 (2H, m)
C106	IEN+: 470 RMN-DMSO-d ₆ : 0,62-0,75 (4H, m), 1,08-1,34 (2H, m), 1,72-1,89 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 3,05-3,17 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,20-4,45 (6H, m), 7,31 (1H, t, J = 7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7 Hz), 8,78-8,79 (2H, m)
C107	IEN+: 413
C108	IEN+: 415
C109	IEN+: 459
C110	IEN+: 487
C111	IEN+: 458
C112	FAB+: 428
C113	IEN+: 503 RMN-DMSO-d ₆ : 3,10-3,19 (8H, m), 3,25 (3H, s), 3,42-3,55 (4H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 4,12-4,21 (3H, m), 4,35-4,43 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,98-7,15 (3H, m), 8,25 (2H, s)
C114	IEN+: 459
C115	IEN+: 446
C116	IEN+: 443
C117	IEN+: 487
C118	IEN+: 461
C119	IEN+: 461
C120	IEN+: 458
C121	IEN+: 479
C122	IEN+: 473
C123	IEN+: 500
C124	IEN+: 441

[Tabla 125]

Ej	Datos
C125	IEN+: 447
C126	IEN+: 404
C127	IEN+: 367
C128	IEN+: 382
C129	IEN+: 408
C130	IEN+: 338
C131	IEN+: 297
C132	IEN+: 474
C133	IEN+: 404
C134	IEN+: 366
C135	IEN+: 394
C136	IEN+: 334
C137	IEN+: 449

C138	IEN+: 436
C139	IEN+: 411
C140	EI: 431
C141	IEN+: 433
C142	IEN+: 450
C143	IEN+: 464
C144	IEN+: 450 RMN-DMSO-d ₆ : 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,51 (4H, m), 1,59-1,73 (2H, m), 1,77-1,88 (2H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,88-3,04 (4H, m), 3,39 (2H, c, J = 7 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,55-3,70 (4H, m), 4,21 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,97-7,05 (2H, m), 7,05-7,13 (1H, m)
C145	IEN+: 464
C146	IEN+: 297
C147	IEN+: 341
C148	IEN+: 422
C149	IEN+: 352
C150	IEN+: 414
C151	IEN+: 400
C152	IEN+: 436
C153	IEN+: 436
C154	IEN+: 489

[Tabla 126]

Ej	Datos
C155	IEN+: 487
C156	IEN+: 374
C157	IEN+: 388
C158	IEN+: 400
C159	IEN+: 402
C160	IEN+: 402
C161	IEN+: 442
C162	IEN+: 421
C163	IEN+: 449
C164	IEN+: 403
C165	IEN+: 431
C166	IEN+: 443
C167	IEN+: 529
C168	IEN+: 555
C169	IEN+: 445
C170	IEN+: 458
C171	IEN+: 466
C172	IEN+: 493
C173	IEN+: 371
C174	IEN+: 362
C175	IEN+: 358
C176	IEN+: 371
C177	IEN+: 385
C178	IEN+: 359
C179	IEN+: 341
C180	IEN+: 431
C181	IEN+: 405
C182	IEN+: 458
C183	IEN+: 458 RMN-DMSO-d ₆ : 1,76-1,92 (4H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 2,87-2,98 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,10-4,18 (2H, m), 4,24 (1H, s), 4,25-4,31 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,13-7,21 (1H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,22 (2H, s)
C184	IEN+: 458

[Tabla 127]

Ej	Datos
C185	IEN+: 458
C186	IEN+: 374
C187	IEN+: 374

C188	IEN+: 474
C189	IEN+: 474
C190	IEN+: 474
C191	IEN+: 380
C192	IEN+: 473
C193	IEN+: 473
C194	IEN+: 420
C195	IEN+: 483
C196	IEN+: 483
C197	IEN+: 364
C198	IEN+: 320
C199	IEN+: 390
C200	IEN+: 431
C201	IEN+: 363
C202	IEN+: 461
C203	IEN+: 460
C204	IEN+: 325
C205	IEN+: 408
C206	IEN+: 406
C207	IEN+: 490
C208	IEN+: 422
C209	IEN+: 420
C210	IEN+: 383
C211	IEN+: 403
C212	IEN+: 453
C213	IEN+: 467
C214	IEN+: 433
C215	IEN+: 447
C216	IEN+: 448
C217	IEN+: 450

[Tabla 128]

Ej	Datos
C218	IEN+: 450
C219	IEN+: 409
C220	IEN+: 436
C221	IEN+: 409
222	IEN+: 422
C223	IEN+: 381
C224	IEN+: 407
225	IEN+: 408
226	IEN+: 458
227	IEN+: 478
C228	IEN+: 422
C229	IEN+: 462
C230	IEN+: 388
C231	IEN+: 388
232	IEN+: 360
233	IEN+: 374
234	IEN+: 374
C235	IEN+: 402
C236	IEN+: 416
237	IEN+: 374 RMN-DMSO-d ₆ : 2,39 (3H, s), 3,84-3,92 (2H, m), 4,21 (1H, s), 4,40-4,48 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,12-5,21 (1H, m), 6,56-6,64 (1H, m), 6,75-6,82 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 8,02-8,08 (1H, m)

238	IEN+: 388
C239	IEN+: 445
C240	IEN+: 514
C241	IEN+: 460 RMN-DMSO-d ₆ : 2,63 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,24 (3H, s), 3,57-3,60 (6H, m), 3,76-3,85 (4H, m), 5,14 (2H, s), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 8,59-8,60 (2H, m)
C242	IEN+: 460
C243	IEN+: 390

[Tabla 129]

Ej	Datos
C244	IEN+: 374 RMN-DMSO-d ₆ : 3,67-3,70 (4H, m), 3,74-3,78 (4H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,58-7,59 (2H, m)
C245	IEN+: 382
C246	IEN+: 362
C247	IEN+: 375
C248	IEN+: 402
C249	IEN+: 393
C250	IEN+: 458
C251	IEN+: 389
C252	IEN+: 405
C253	IEN+: 418
C254	IEN+: 492
C255	IEN+: 459
C256	IEN+: 464
C257	IEN+: 459
C258	IEN+: 423
C259	IEN+: 423
C260	IEN+: 486
C261	IEN+: 486
C262	IEN+: 458
C263	IEN+: 488
C264	IEN+: 487
C265	IEN+: 487
C266	IEN+: 474
C267	IEN+: 496
C268	IEN+: 429
C269	IEN+: 455
C270	IEN+: 410
C271	IEN+: 412
C272	IEN+: 422
C273	IEN+: 422
C274	IEN+: 436
C275	IEN+: 394

[Tabla 130]

Ej	Datos
C276	IEN+: 431
C277	IEN+: 431
C278	IEN+: 450
C279	IEN+: 476
C280	IEN+: 410
C281	IEN+: 436
C282	IEN+: 461
C283	IEN+: 422
C284	IEN+: 396
C285	IEN+: 422
C286	IEN+: 382
C287	IEN+: 473
C288	IEN+: 381
C289	IEN+: 408
C290	IEN+: 428

ES 2 628 850 T3

C291	IEN+: 394
C292	IEN+: 408
C293	IEN+: 373 RMN-DMSO-d ₆ : 3,15-3,17 (4H, m), 3,35-3,37 (4H, m), 5,07 (2H, s), 7,01-7,14 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 4,6, 8,4 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 1,3, 4,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,8 Hz)
C294	IEN+: 373
C295	IEN+: 387 RMN-DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s), 3,14-3,17 (4H, m), 3,28-3,30 (4H, m), 5,06 (2H, s), 7,01-7,14 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,9 Hz)
C296	IEN+: 387
C297	IEN+: 527
C298	IEN+: 435
C299	IEN+: 387
C300	IEN+: 387 RMN-DMSO-d ₆ : 2,37 (3H, s), 3,14-3,17 (4H, m), 3,28-3,30 (4H, m), 5,06 (2H, s), 7,01-7,14 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,9 Hz)
C301	IEN+: 379
C302	IEN+: 387

[Tabla 131]

Ej	Datos
C303	IEN+: 430
C304	IEN+: 387
C305	IEN+: 374
C306	IEN+: 401
C307	IEN+: 398
C308	IEN+: 400
C309	IEN+: 370
C310	IEN+: 384
C311	IEN+: 372
C312	IEN+: 386
C313	IEN+: 388
C314	IEN+: 374
C315	IEN+: 473
C316	IEN+: 459 RMN-DMSO-d ₆ : 3,20-3,29 (8H, m), 3,30-3,39 (3H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,28-4,37 (3H, m), 5,29 (2H, s), 7,09-7,22 (3H, m), 8,48 (2H, s)
C317	IEN+: 457
C318	IEN+: 509
C319	IEN+: 357 RMN-DMSO-d ₆ : 3,67-3,70 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, s), 8,71 (2H, s)
C320	IEN+: 355
C321	IEN+: 370
C322	IEN+: 356 RMN-DMSO-d ₆ : 3,64-3,71 (4H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 4,02 (1H, s), 4,27-4,38 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,70 (2H, s)
C323	IEN+: 354
C324	FAB+: 446
C325	IEN+: 500
C326	FAB+: 529
C327	IEN+: 417
C328	IEN+: 417
C329	IEN+: 489

[Tabla 132]

Ej	Datos
C330	IEN+: 412
C331	IEN+: 444
C332	IEN+: 398
C333	IEN+: 443
C334	IEN+: 447

ES 2 628 850 T3

C335	IEN+: 522 RMN-DMSO-d ₆ : 2,51-2,59 (3H, m), 2,77-2,86 (3H, m), 3,42-3,60 (4H, s a), 4,00-4,40 (4H, s a), 7,30-7,40 (3H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 8,65-8,70 (2H, m)
C336	IEN+: 489
C337	IEN+: 490
C338	IEN+: 431 RMN-DMSO-d ₆ : 1,09-1,20 (2H, m), 1,75-1,78 (2H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,20 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,92-2,99 (2H, m), 4,67-4,72 (2H, m), 4,84 y 5,35 (2H, s y s), 7,28-7,35 (1H, m), 7,48-7,62 (2H, m), 8,55-8,56 (2H, m)
C339	IEN+: 446
C340	IEN+: 422
C341	IEN+: 422
C342	IEN+: 489
C343	IEN+: 433
C344	IEN+: 459 RMN-DMSO-d ₆ : 1,00-1,11 (2H, m), 1,21-1,26 (2H, m), 1,51-1,59 (3H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,87-2,94 (2H, m), 4,68-4,73 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,27 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 8,53-8,54 (2H, m)
C345	IEN+: 389
C346	IEN+: 385
C347	IEN+: 384
C348	IEN+: 340
C349	IEN+: 439
C350	IEN+: 389
C351	IEN+: 432
C352	FAB+: 439
C353	IEN+: 384

[Tabla 133]

Ej	Datos
C354	IEN+: 359
C355	IEN+: 385
C356	IEN+: 399
C357	IEN+: 413
C358	IEN+: 433
C359	IEN+: 377
C360	IEN+: 377
C361	IEN+: 359
C362	IEN+: 373
C363	IEN+: 371
C364	IEN+: 333
C365	IEN+: 403 RMN-DMSO-d ₆ : 1,37-1,52 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,40-3,52 (3H, m), 4,16-4,27 (3H, m), 5,11 (2H, s), 7,23-7,32 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 8,52-8,57 (2H, m)
C366	IEN+: 373
C367	IEN+: 391
C368	IEN+: 458
C369	IEN+: 391
C370	IEN+: 389
C371	IEN+: 375
C372	IEN+: 489
C373	IEN+: 355
C374	IEN+: 375
C375	IEN+: 528
C376	IEN+: 557
C377	APCI/IEN+: 459
C378	APCI/IEN+: 526
C379	APCI/IEN+: 526
C380	APCI/IEN+: 517
C381	IEN+: 579
C382	IEN+: 517
C383	IEN+: 517
C384	IEN+: 580

[Tabla 134]

Ej	Datos
C385	IEN+: 459
C386	IEN+: 474
C387	IEN+: 461
C388	IEN+: 487
C389	IEN+: 431
C390	IEN+: 431
C391	IEN+: 472
C392	APCI/IEN+: 457
C393	APCI/IEN+: 471
C394	APCI/IEN+: 475
C395	APCI/IEN+: 550
C396	IEN+: 493
C397	IEN+: 523, 525
C398	IEN+: 426
C399	IEN+: 330
C400	IEN+: 342
C401	IEN+: 343
C402	IEN+: 344
C403	IEN+: 344
C404	IEN+: 356
C405	IEN+: 356
C406	IEN+: 356
C407	IEN+: 357
C408	IEN+: 357
C409	IEN+: 358
C410	IEN+: 369
C411	IEN+: 370
C412	IEN+: 370
C413	IEN+: 370
C414	IEN+: 370
C415	IEN+: 370
C416	IEN+: 370
C417	IEN+: 371

[Tabla 135]

Ej	Datos
C418	IEN+: 371
C419	IEN+: 371
C420	IEN+: 371
C421	IEN+: 372
C422	IEN+: 372
C423	IEN+: 372
C424	IEN+: 374
C425	IEN+: 376
C426	IEN+: 383
C427	IEN+: 383
C428	IEN+: 383

C429	IEN+: 383
C430	IEN+: 383
C431	IEN+: 384
C432	IEN+: 384
C433	IEN+: 384
C434	IEN+: 384
C435	IEN+: 384
C436	IEN+: 384
C437	IEN+: 384
C438	IEN+: 384
C439	IEN+: 384
C440	IEN+: 385
C441	IEN+: 385
C442	IEN+: 386
C443	IEN+: 386
C444	IEN+: 386
C445	IEN+: 386
C446	IEN+: 386
C447	IEN+: 388
C448	IEN+: 392
C449	IEN+: 393
C450	IEN+: 397

[Tabla 136]

Ej	Datos
C451	IEN+: 397
C452	IEN+: 397
C453	IEN+: 397
C454	IEN+: 397
C455	IEN+: 397
C456	IEN+: 398
C457	IEN+: 398
C458	IEN+: 398
C459	IEN+: 398
C460	IEN+: 398
C461	IEN+: 398
C462	IEN+: 398
C463	IEN+: 398
C464	IEN+: 398
C465	IEN+: 398
C466	IEN+: 399
C467	IEN+: 399
C468	IEN+: 399
C469	IEN+: 399
C470	IEN+: 399
C471	IEN+: 399
C472	IEN+: 406
C473	IEN+: 407
C474	IEN+: 411

C475	IEN+: 392
C476	IEN+: 406
C477	IEN+: 406
C478	IEN+: 419
C479	IEN+: 419
C480	IEN+: 419
C481	IEN+: 433
C482	IEN+: 447
C483	IEN+: 455

[Tabla 137]

Ej	Datos
C484	IEN+: 406
C485	IEN+: 433
C486	IEN+: 447
C487	IEN+: 454
C488	IEN+: 461
C489	IEN+: 469
C490	IEN+: 475
C491	IEN+: 505
C492	IEN+: 505
C493	IEN+: 505
C494	IEN+: 420
C495	IEN+: 433
C496	IEN+: 466
C497	IEN+: 433
C498	IEN+: 377
C499	IEN+: 422
C500	IEN+: 416
C501	IEN+: 416
C502	IEN+: 417
C503	IEN+: 430
C504	IEN+: 427
C505	IEN+: 428
C506	IEN+: 444
C507	IEN+: 380
C508	IEN+: 397
C509	IEN+: 391
C510	IEN+: 392
C511	IEN+: 430
C512	IEN+: 430
C513	IEN+: 393
C514	IEN+: 482
C515	IEN+: 447
C516	IEN+: 417

[Tabla 138]

Ej	Datos
C517	IEN+: 417
C518	IEN+: 417

C519	IEN+: 475
C520	IEN+: 480
C521	IEN+: 431
C522	IEN+: 475
C523	IEN+: 475
C524	IEN+: 475
C525	IEN+: 486
C526	IEN+: 449
C527	IEN+: 487
C528	IEN+: 460
C529	IEN+: 495
C530	IEN+: 411
C531	IEN+: 411
C532	IEN+: 413
C533	IEN+: 415
C534	IEN+: 418
C535	IEN+: 418
C536	IEN+: 421
C537	IEN+: 423
C538	IEN+: 426
C539	IEN+: 427
C540	IEN+: 433
C541	IEN+: 435
C542	IEN+: 438
C543	IEN+: 439
C544	IEN+: 441
C545	IEN+: 441
C546	IEN+: 441
C547	IEN+: 441
C548	IEN+: 447
C549	IEN+: 453
C550	IEN+: 461

[Tabla 139]

Ej	Datos
551	IEN+: 422 RMN-DMSO-d ₆ : 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27-1,50 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 2,35 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,03 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,19 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,57-3,80 (4H, m), 3,91-4,04 (1H, m), 4,19-4,27 (3H, m), 4,54-4,63 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,79 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,03 (tH, 1, J = 7,8 Hz).
552	IEN+: 374 RMN-DMSO-d ₆ : 2,40 (3H, s), 3,82-3,89 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,37-4,44 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,13-5,20 (1H, m), 6,55-6,61 (1H, m), 6,74-6,81 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz).
553	IEN+: 404 RMN-DMSO-d ₆ : 3,28 (3H, s), 3,84-3,91 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,38-4,45 (4H, m), 5,02 (2H, s), 5,18-5,24 (1H, m), 6,55-6,62 (1H, m), 6,75-6,80 (1H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 8,19-8,22 (1H, m).
C554	IEN+: 417 RMN-DMSO-d ₆ : 3,13-3,20 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,32-3,39 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,39 (2H, s), 5,07 (2H, s), 7,00-7,15 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,42 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz).
555	IEN+: 402 RMN-DMSO-d ₆ : 2,41 (6H, s), 3,72-3,78 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,46-4,51 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,50-6,56 (1H, m), 6,71-6,77 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m).
C556	IEN+: 412 RMN-DMSO-d ₆ : 3,12-3,20 (4H, m), 3,37-3,45 (4H, m), 4,06 (1H, s), 5,03 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,94-7,14 (4H, m), 7,42 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz).

557	IEN+: 390 RMN-DMSO-d ₆ : 3,39 (3H, s), 3,79-3,86 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,29-4,37 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,35-6,40 (1H, m), 6,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,29-7,35 (2H, m).
C558	IEN+: 417 RMN-DMSO-d ₆ : 3,13-3,19 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,33-3,40 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,41 (2H, s), 5,08 (2H, s), 7,01-7,15 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,7 Hz).

[Tabla 140]

Ej	Datos
559	IEN+: 392 RMN-DMSO-d ₆ : 0,81-1,09 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,39-2,52 (2H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,58-3,65 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,46-6,52 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
560	IEN+: 406 RMN-DMSO-d ₆ : 0,82-1,04 (5H, m), 1,59-1,78 (3H, m), 2,29 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,37-2,49 (2H, m), 2,89-2,99 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,34-4,43 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
561	IEN+: 418 RMN-DMSO-d ₆ : 0,63-0,75 (4H, m), 0,83-1,07 (2H, m), 1,56-1,80 (3H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,38-2,59 (2H, m), 2,99-3,11 (1H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 3,92-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,19-4,22 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,7 Hz).
562	IEN+: 422 RMN-DMSO-d ₆ : 0,85-1,09 (2H, m), 1,62-1,76 (3H, m), 2,38-2,59 (2H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,58-3,65 (2H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,93-4,11 (4H, m), 4,20 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,45-6,52 (1H, m), 6,68-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,7 Hz).
563	IEN+: 436 RMN-DMSO-d ₆ : 0,83-1,52 (2H, m), 1,60-1,75 (3H, m), 2,37-2,58 (5H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58-3,65 (2H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 4,98 (2H, s), 4,45-4,50 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
564	IEN+: 428 RMN-DMSO-d ₆ : 1,08-1,19 (2H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 2,41-2,51 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,53-3,65 (4H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,98 (1H, s), 6,44-6,52 (1H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).
C565	IEN+: 447 RMN-DMSO-d ₆ : 3,05-3,12 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,41-3,47 (4H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,59-6,63 (1H, m), 6,98-7,13 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 6,1 Hz).

[Tabla 141]

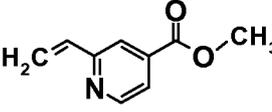
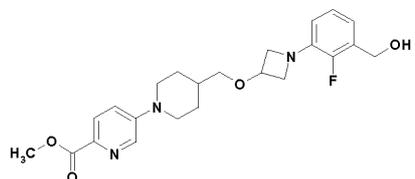
Ej	Datos
C566	IEN+: 417 RMN-DMSO-d ₆ : 3,10-3,15 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,49-3,55 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,39 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,82-6,86 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00-7,14 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 6,1 Hz).
567	IEN+: 392 RMN-DMSO-d ₆ : 0,81-1,09 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,39-2,52 (2H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,58-3,65 (2H, m), 3,77-3,85 (1H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,34-4,42 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,46-6,52 (1H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz).

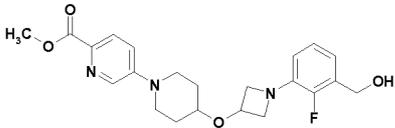
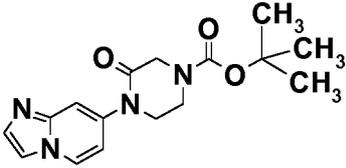
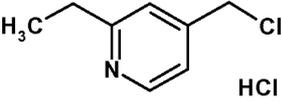
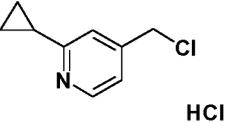
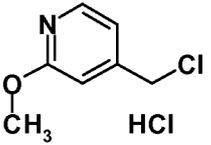
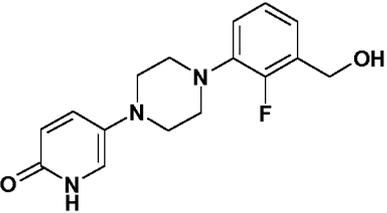
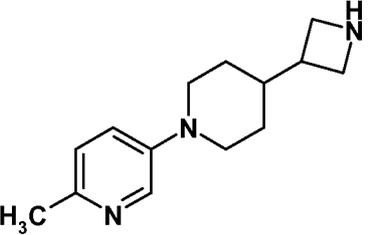
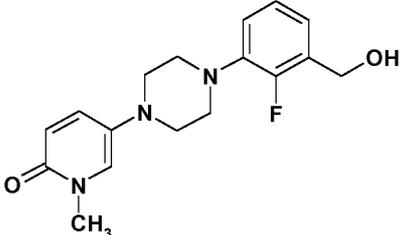
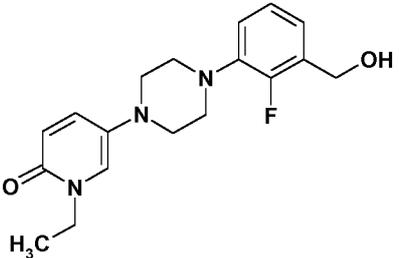
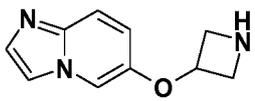
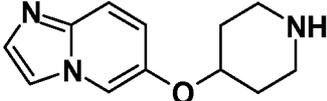
5

Los compuestos de los Ejemplos de Preparación mostrados en las tablas posteriores se prepararon usando los respectivos materiales de partida correspondientes de la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las tablas siguientes.

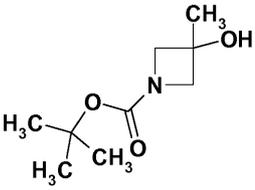
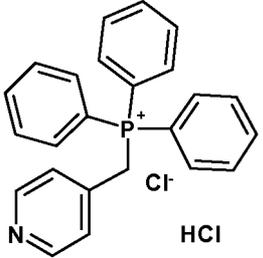
10

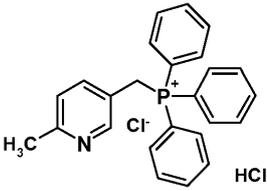
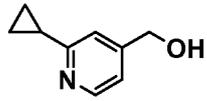
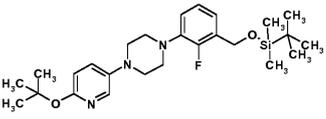
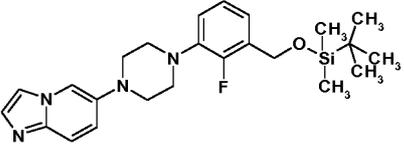
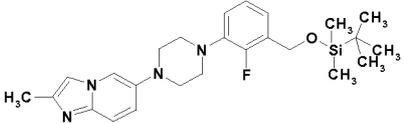
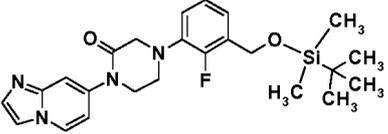
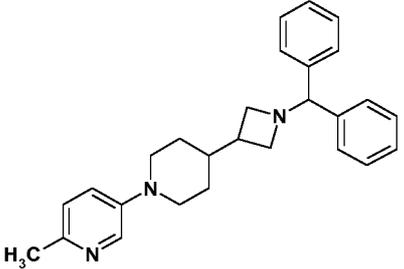
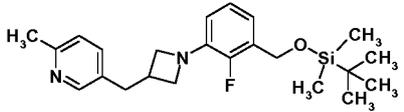
[Tabla 142]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
843	R12		844	R845	

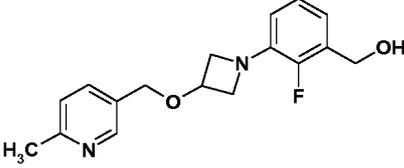
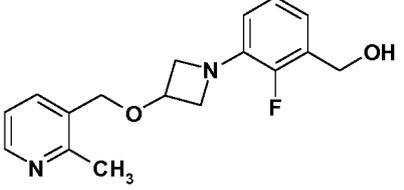
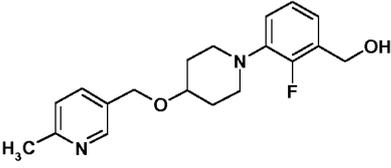
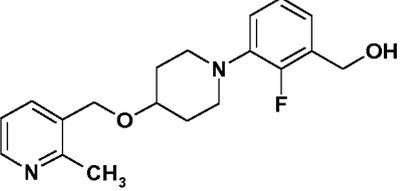
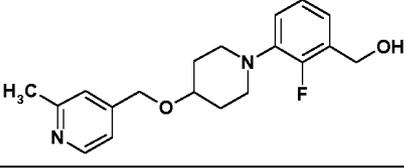
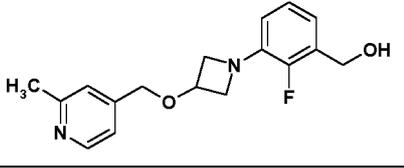
845	R845		846	R70	
847	R847		848	R806	
849	R806		850	R806	
851	R807		852	R809	
853	R853		854	R853	
855	R855		856	R855	

[Tabla 143]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
857	R857		858	R859	

859	R859		860	R860	
861	R228		862	R228	
863	R228		864	R228	
865	R228		866	R228	
867	R228		868	R228	

[Tabla 144]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
869	R285		870	R285	
871	R285		872	R285	
873	R285		874	R285	

875	R285		876	R285	
877	R285		878	R285	
879	R285		880	R285	
881	R285		882	R285	

[Tabla 145]

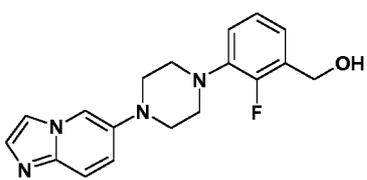
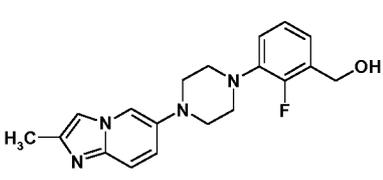
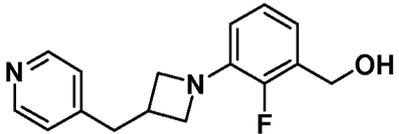
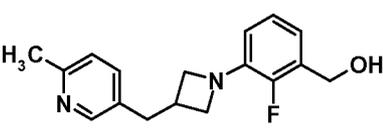
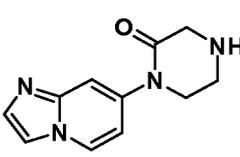
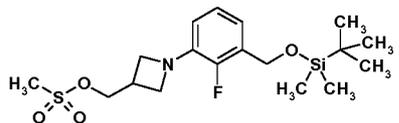
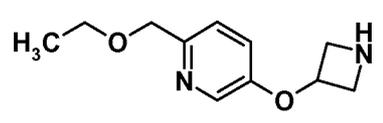
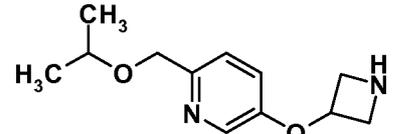
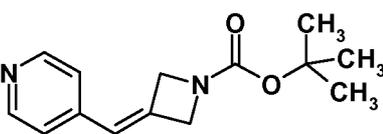
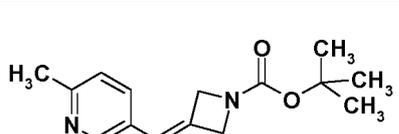
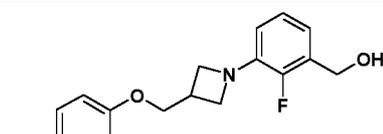
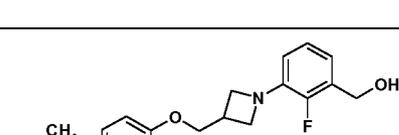
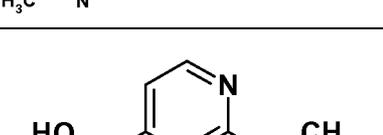
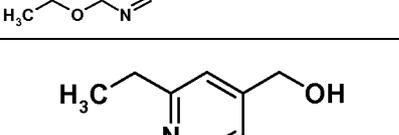
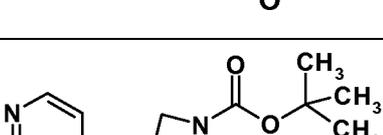
Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
883	R285		884	R285	
885	R285		886	R285	
887	R285		888	R285	
889	R285		890	R285	
891	R285		892	R285	
893	R893		894	R894	

895	R894		896	R821	
897	R821		898	R821	

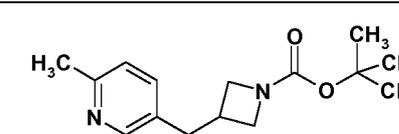
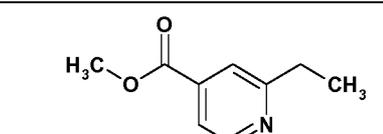
[Tabla 146]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
899	R821		900	R821	
901	R821		902	R821	
903	R821		904	R821	
905	R821		906	R821	
907	R821		908	R821	
909	R821		910	R821	
911	R343		912	R343	
913	R376		914	R376	

[Tabla 147]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
915	R376		916	R376	
917	R376		918	R376	
919	R478		920	R518	
921	R574		922	R922	
923	R922		924	R581	
925	R581		926	R926	
927	R926		928	R584	
929	R584		930	R603	

[Tabla 148]

Rf	Sín.	Estructura	Rf	Sín.	Estructura
931	R603		932	R663	

933	R677		934	R680	
935	R686		936	R712	
937	R712		938	R938	
939	R758		940	R758	
941	R772				

[Tabla 149]

Rf	Datos
843	IEN+: 164
844	IEN+: 430
845	IEN+: 416
846	APCI/IEN+: 317
847	IEN+: 265
848	IEN+: 156, 158
849	IEN+: 168, 170
850	IEN+: 158, 160
851	IEN+: 304
852	IEN+: 232
853	IEN+: 318
854	IEN+: 332
855	IEN+: 190
856	IEN+: 218
857	RMN-CDCl ₃ : 1,44 (9H, s), 1,51 (3H, s), 3,81-3,87 (4H, m)
858	APCI/IEN+: 354

859	APCI/IEN+: 368
860	IEN+: 150
861	IEN+: 474
862	IEN+: 403
863	IEN+: 441
864	IEN+: 455
865	APCI/IEN+: 455
866	APCI/IEN+: 387
867	IEN+: 398
868	APCI/IEN+: 401
869	IEN+: 303
870	IEN+: 303
871	IEN+: 331
872	IEN+: 331
873	IEN+: 331
874	IEN+: 303
875	IEN+: 317

[Tabla 150]

Rf	Datos
876	IEN+: 329
877	IEN+: 319
878	IEN+: 347
879	IEN+: 372
880	IEN+: 386
881	IEN+: 402
882	IEN+: 416
883	IEN+: 333
884	IEN+: 347
885	IEN+: 314
886	IEN+: 342
887	IEN+: 317
888	IEN+: 317
889	IEN+: 356
890	IEN+: 356
891	IEN+: 317
892	IEN+: 356
893	IEN+: 326
894	IEN+: 374
895	IEN+: 388
896	IEN+: 205
897	IEN+: 179
898	IEN+: 179
899	IEN+: 207
900	IEN+: 207
901	IEN+: 179
902	IEN+: 207
903	IEN+: 193
904	IEN+: 195

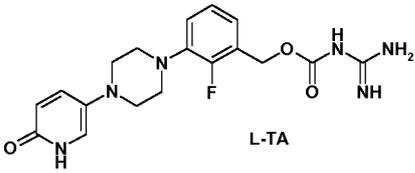
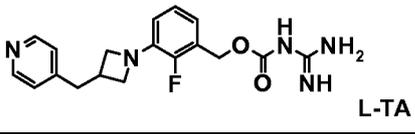
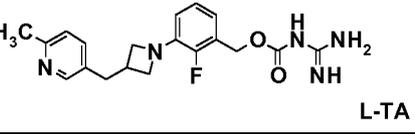
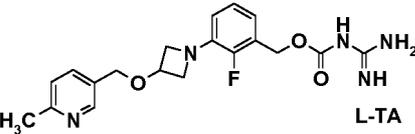
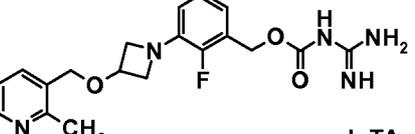
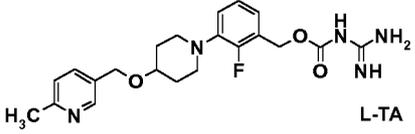
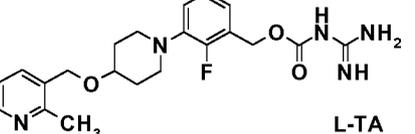
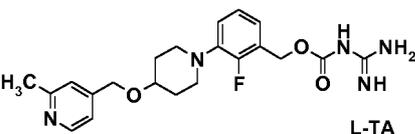
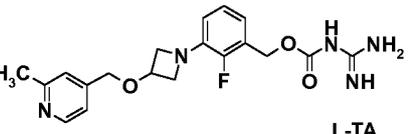
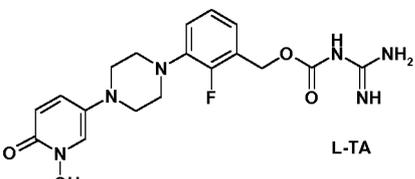
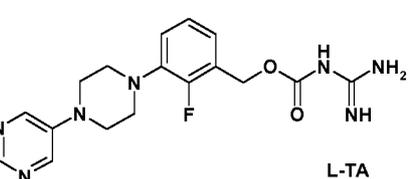
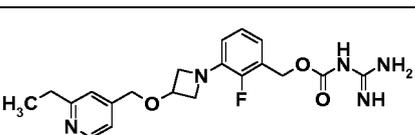
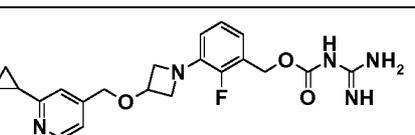
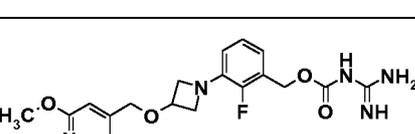
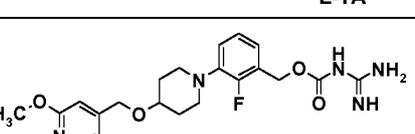
905	IEN+: 223
906	IEN+: 193
907	IEN+: 193
908	IEN+: 232
909	IEN+: 232

[Tabla 151]

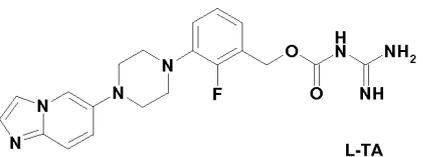
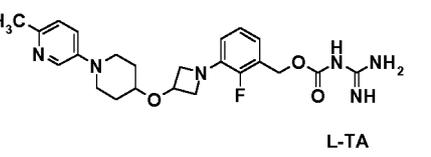
Rf	Datos
910	IEN+: 193
911	IEN+: 400
912	IEN+: 428
913	IEN+: 360
914	IEN+: 289
915	IEN+: 327
916	IEN+: 341
917	APCI/IEN+: 273
918	APCI/IEN+: 287
919	RMN-CDCl ₃ : 1,80 (1H, a), 3,26 (2H, t, J = 5 Hz), 3,73 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 5
920	APCI/IEN+: 341
921	IEN+: 404
922	IEN+: 209
923	IEN+: 223
924	APCI/IEN+: 247
925	APCI/IEN+: 261
926	IEN+: 303
927	IEN+: 361
928	IEN+: 140
929	IEN+: 138
930	APCI/IEN+: 249
931	APCI/IEN+: 263
932	IEN+: 166
933	IEN+: 336
934	IEN+: 335
935	IEN+: 337
936	APCI/IEN+: 149
937	APCI/IEN+: 163
938	IEN+: 319
939	IEN+: 388
940	IEN+: 402
941	IEN+: 369

5 Los compuestos los Ejemplos y Ejemplos Comparativos mostrados en las tablas posteriores se prepararon usando los respectivos materiales de partida correspondientes de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos para los compuestos de Ejemplos y Ejemplos Comparativos se muestran en las tablas siguientes. A continuación en el presente documento, un Ejemplo Comparativo se indica mediante la letra C antes del número de Ejemplo.

[Tabla 152]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C568	568	 L-TA	C569	3	 L-TA
570	112	 L-TA	571	112	 L-TA
572	112	 L-TA	573	112	 L-TA
C574	112	 L-TA	C575	112	 L-TA
C576	112	 L-TA	577	112	 L-TA
C578	112	 L-TA	C579	112	 L-TA
580	112	 L-TA	581	112	 L-TA
582	112	 L-TA	C583	112	 L-TA

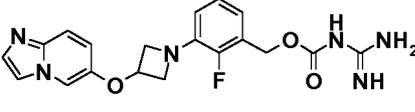
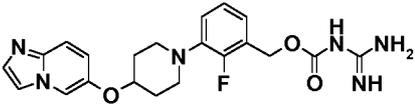
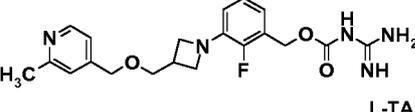
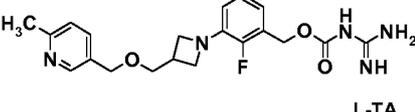
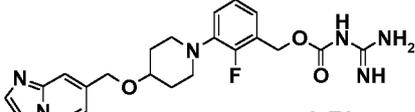
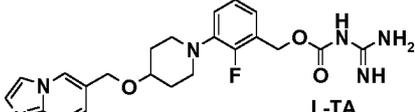
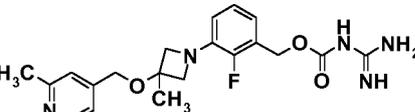
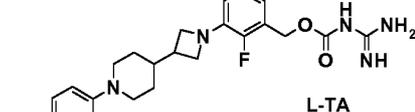
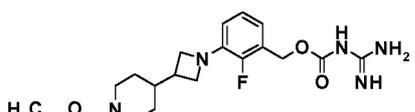
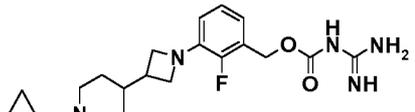
[Tabla 153]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C584	112	 L-TA	585	112	 L-TA

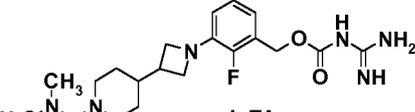
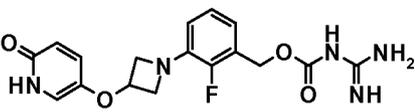
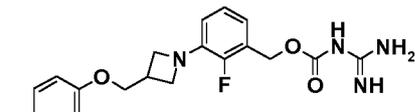
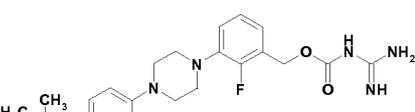
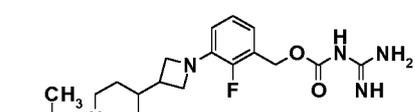
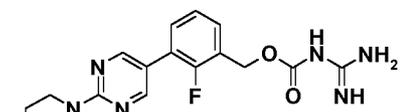
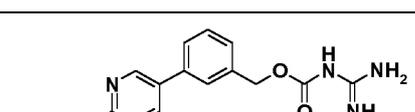
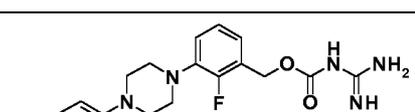
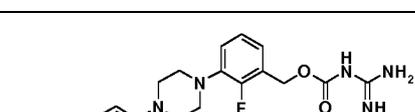
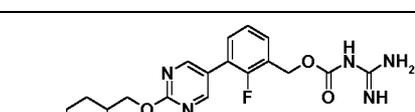
586	112		587	588	
588	588		589	112	
C590	112		591	112	
592	112		593	112	
594	112		C595	112	
C596	112		597	112	
598	112		599	112	

[Tabla 154]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
C600	112		C601	112	
C602	112		C603	112	

C604	112	 L-TA	C605	112	 L-TA
C606	112	 L-TA	C607	112	 L-TA
C608	112	 L-TA	C609	112	 L-TA
C610	112	 L-TA	611	112	 L-TA
612	112	 L-TA	613	112	 L-TA

[Tabla 155]

Ej	Sín.	Estructura	Ej	Sín.	Estructura
614	112	 L-TA	615	615	 L-TA
C616	615	 L-TA	C617	3	 L-TA
618	112	 L-TA	C619	619	 PA
C620	619	 PA	C621	619	 PA
C622	619	 PA	C623	619	 PA

[Tabla 156]

Ej	Datos
C568	IEN+: 389
C569	APCI/IEN+: 426
570	APCI/IEN+: 358
571	APCI/IEN+: 372
572	IEN+: 388
573	IEN+: 388
C574	IEN+: 416
C575	IEN+: 416
C576	IEN+: 416
577	IEN+: 388
C578	IEN+: 403
C579	IEN+: 374
580	IEN+: 402
581	IEN+: 414
582	IEN+: 404
C583	IEN+: 432
C584	IEN+: 412
585	IEN+: 457
586	IEN+: 471
587	IEN+: 487
588	IEN+: 501
589	IEN+: 485
C590	IEN+: 513
591	IEN+: 418
592	IEN+: 432
593	IEN+: 459
594	IEN+: 473
C595	IEN+: 487
C596	IEN+: 501
597	IEN+: 473
598	IEN+: 487
599	IEN+: 390
C600	IEN+: 426

[Tabla 157]

Ej	Datos
C601	IEN+: 417
C602	IEN+: 388
C603	IEN+: 404
C604	IEN+: 399
C605	IEN+: 427
C606	IEN+: 402
C607	IEN+: 402
C608	IEN+: 441
C609	IEN+: 441
C610	IEN+: 402
611	IEN+: 441
612	IEN+: 422
613	IEN+: 454
614	IEN+: 421
615	IEN+: 376

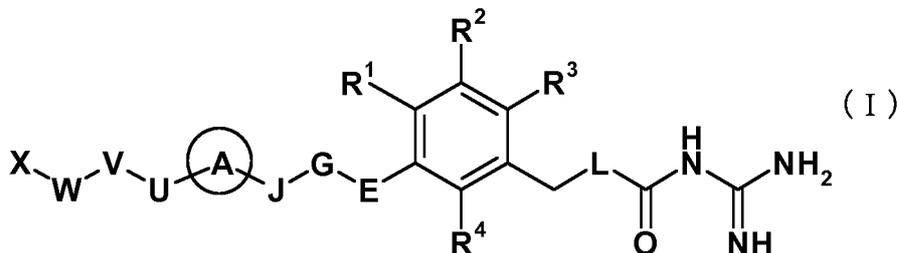
C616	IEN+: 390
C617	IEN+: 445
618	IEN+: 420
C619	IEN+: 375 temperatura de inicio endotérmico de DSC: 197,4 °C
C620	IEN+: 359 temperatura de inicio endotérmico de DSC: 184,7 °C
C621	IEN+: 387 temperatura de inicio endotérmico de DSC: 173,0 °C
C622	IEN+: 417 temperatura de inicio endotérmico de DSC: 207,8 °C
C623	IEN+: 445 temperatura de inicio endotérmico de DSC: 204,0 °C

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora sobre VAP-1 y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una del mismo:

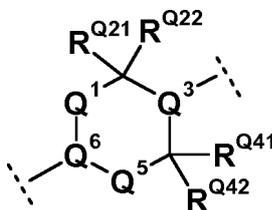


5

en la que

A es

10



en la que Q¹ es un enlace sencillo, Q³ es N, Q⁵ es un enlace sencillo y Q⁶ es CR^{Q61}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q41}, R^{Q42} y R^{Q61} son H,

15

R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y son H o halógeno,

E es un enlace sencillo,

G es un enlace sencillo,

J es un enlace sencillo,

L es O o NH,

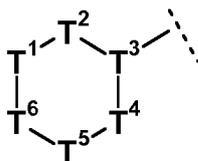
20

U es un enlace sencillo u O,

V es un enlace sencillo o alquileno C₁₋₆ que puede estar sustituido con oxo (=O),

W es un enlace sencillo,

X es

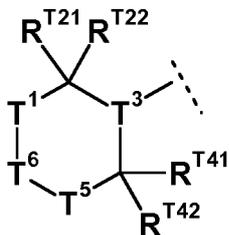


25

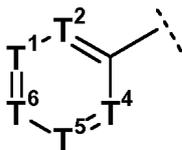
en la que T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T² es CR^{T21}R^{T22} o NR^{T23}, T³ es CR^{T31} o N, T⁴ es CR^{T41}R^{T42} o NR^{T43}, T⁵ es un enlace sencillo, (CR^{T51}R^{T52})_m o NR^{T53}, T⁶ es CR^{T61}R^{T62}, O o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo de anillo hetero que puede estar sustituido, O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido), NH(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido), N(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido)₂, NH(arilo que puede estar sustituido), N(arilo que puede estar sustituido)₂, SO₂-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido) o SO₂-(cicloalquilo que puede estar sustituido), o R^{T11} y R^{T61}, R^{T11} y R^{T63}, R^{T13} y R^{T61}, R^{T13} y R^{T63}, R^{T21} y R^{T31}, R^{T23} y R^{T41} y R^{T51}, R^{T43} y R^{T51}, R^{T41} y R^{T53}, o R^{T43} y R^{T53} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T11} y R^{T12}, R^{T21} y R^{T22}, R^{T41} y R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O) y m es 1 o 2.

35

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es

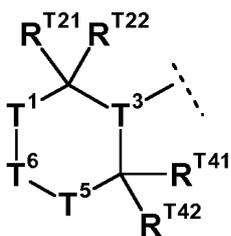


- 5 T¹ es un enlace sencillo, CR^{T11}R^{T12} o NR^{T13}, T³ es CR^{T31} o N, T⁵ es un enlace sencillo o CR^{T51}R^{T52}, T⁶ es un enlace sencillo, CR^{T61}R^{T62}, O o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son iguales o diferentes entre sí y son H, OH,
- 10 alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en O- (alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo); N(alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilo; uno o más grupos de hetero anillo que pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₆; y oxo (=O), O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)), un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
- 15 consiste en alquilo C₁₋₆, que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O), SO₂-(alquilo C₁₋₆) o SO₂-(cicloalquilo) o R^{T21} y R^{T31} o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o X es



- 25 T¹ es CR^{T12} o N, T² es CR^{T22} o N, T⁴ es CR^{T42} o N, T⁵ es CR^{T52} o N, T⁶ es CR^{T62} o N, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O), O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) o uno o más grupos de hetero anillo (en los que el grupo de hetero anillo puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))), NH-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)), cicloalquilo,
- 30 un grupo de hetero anillo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆) u oxo (=O); y O-(alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con O-(alquilo C₁₋₆)) o O-(grupo de hetero anillo).

- 35 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹, R² y R³ son H, R⁴ es halógeno, V es un enlace sencillo, L es O,
- 40 X es



- T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$ o NR^{T63} , R^{T11} , R^{T12} , R^{T13} , R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son iguales o diferentes entre sí y son H o alquilo C_{1-6} , o R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), R^{T63} es alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en
- 5 O-(alquilo C_{1-6}); N(alquilo C_{1-6})₂; ciclopropilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropiridilo; y oxo (=O).
1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , que puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),
 SO_2 -(alquilo C_{1-6}) o
- 10 SO_2 -(ciclopropilo),
 R^{T21} y R^{T31} o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.
4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que
U es O,
- 15 T^1 es NR^{T13} , T^3 es CR^{T31} , T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$ y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, R^{T21} , R^{T22} , R^{T31} , R^{T41} , R^{T42} , R^{T51} , R^{T52} , R^{T61} y R^{T62} son H,
 R^{T13} es H o alquilo C_{1-6} , o
 R^{T61} y R^{T62} pueden combinarse entre sí para formar oxo (=O), o
 R^{T21} y R^{T31} o R^{T41} y R^{T51} pueden combinarse entre sí para formar un nuevo enlace.
- 20
5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
25 carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 3-{3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-(1-propionilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}bencilo,
30 carbamimidoilcarbamato de 3-{3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}-2-fluorobencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo,
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo, y
carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]azetidín-1-il}bencilo;
o una de sus sales.
- 35
6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo o una sal del mismo.
- 40
7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es carbamimidoilcarbamato de 2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidín-1-il}bencilo o una sal del mismo.
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es carbamimidoilcarbamato de 3-{3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidín-1-il}-2-fluorobencilo o una sal del mismo.
- 45
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en la prevención y/o el
- 50 tratamiento de la nefropatía diabética o del edema macular diabético.