

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 690**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 237/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/357</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/165</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/166</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4035</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4402</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/17</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4406</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/216</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/27</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/451</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/277</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/351</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2010 PCT/JP2010/065918**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2011 WO11034078**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2010 E 10817191 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2479165**

54 Título: **Compuesto de glicina**

30 Prioridad:

**16.09.2009 JP 2009214991**

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

**29.01.2018**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIHARA, KOUSEI;  
SUZUKI, DAISUKE;  
YAMAKI, SUSUMU;  
KOGA, YUJI;  
SEKI, NORIO;  
FUJIYASU, JIRO y  
NEYA, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 651 690 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 glicina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de glicina que es útil como un 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 (que se abreviará en lo sucesivo en el presente documento como VAP-1).

10

**Antecedentes de la técnica**

VAP-1 es una oxidasa amina (amino oxidasa sensible a semicarbazida, SSAO por sus siglas en inglés) que es abundante en el plasma humano (Documento No de Patente 1) y muestra una expresión notablemente aumentada en el endotelio vascular y el músculo liso vascular de la región inflamatoria. Aunque el papel fisiológico de VAP-1 no se ha aclarado hasta hace poco, el gen VAP-1 se clonó en 1998 y se ha notificado que VAP-1 es una proteína de membrana que regula la rodadura y la migración de linfocitos y células NK como una molécula de adhesión con la regulación de la expresión por citocinas inflamatorias. Aunque la amina como sustrato es desconocida, se considera que es metilamina generada en cualquier parte del cuerpo biológico. También se sabe que el peróxido de hidrógeno y los aldehídos producidos debido a la actividad de la amino oxidasa en la molécula son factores importantes de la actividad de adhesión.

15

20

Un informe reciente ha documentado 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 notable en los pacientes con diabetes mellitus que padecen complicaciones de retinopatía (Documentos No de Patente 2 y 3).

25

Además, se ha notificado que VAP-1 se relaciona con las siguientes enfermedades:

(1) cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes mellitus y artrosis (Documentos de Patente 1 y 2);

30

(2) daño del endotelio (en diabetes mellitus, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus y la uremia, dolor relacionado con la gota y la artritis, y retinopatía (en pacientes con diabetes mellitus) (Documento de Patente 3);

35

(3) enfermedades o afecciones inflamatorias (del tejido conectivo) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinófila, 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 inflamatorias pulmonares (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o afecciones inflamatorias de la piel (crónicas) (psoriasis, lesiones alérgicas, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y pityriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono (diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus) incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares (arteriosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autónoma), úlceras en los pies, problemas en las articulaciones y aumento de riesgo de infección); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arteriosclerosis ateromatosa, arteriosclerosis no ateromatosa, cardiopatía isquémica 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);

40

45

50

55

(4) diabetes mellitus (Documento de Patente 7);

(5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) y complicaciones vasculares (ataque al corazón, angina, ictus, amputaciones, ceguera e insuficiencia renal)] y edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético) (Documentos de Patente 8 y 11); y

60

(6) hepatitis, trasplante y similares.

En las circunstancias actuales, se ha demandado un fármaco para el tratamiento o la prevención de las enfermedades anteriores.

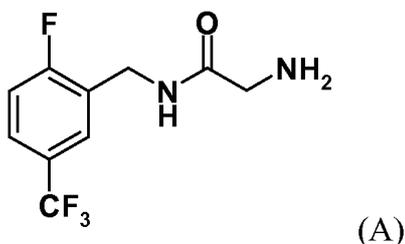
65

Además, el Documento de Patente 9 desvela composiciones y métodos para la inhibición de la amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO), también conocida como proteína-1 de adhesión vascular (VAP-1). Los

compuestos desvelados son compuestos que contienen amina y que contienen amida. Los compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de enfermedades, incluyendo la inflamación, enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes. En particular, el Documento de Patente 9 desvela que un compuesto representado por la fórmula (A) tiene actividad inhibidora de VAP-1.

5

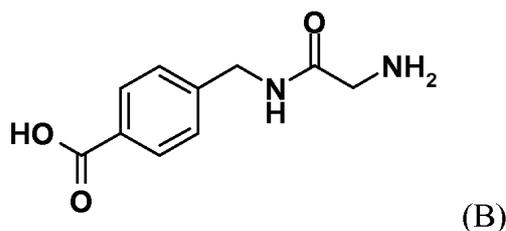
[Quím. 10]



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

10

[Quím. 11]



El Documento de Patente 12 se refiere a inhibidores de amino oxidasas que contienen cobre (E.C. 1.4.3.6), incluyendo la amino oxidasa sensible a semicarbazida (SSAO; también conocida como proteína de adhesión vascular 1, VAP-1) y a su uso terapéutico en enfermedades inflamatorias, diabetes y sus complicaciones asociadas, aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, obesidad, hipertensión y cáncer.

15

#### Técnica relacionada

20 Documento de Patente

[Documento de Patente 1] JP-A-61-239891

[Documento de Patente 2] Patente de los EE.UU. N.º 4.888.283

25 [Documento de Patente 3] Folleto de Publicación Internacional WO 93/23023

[Documento de patente 4] Folleto de Publicación Internacional WO 02/02090

[Documento de patente 5] Folleto de Publicación Internacional WO 02/02541

[Documento de Patente 6] Publicación de los EE.UU. N.º 2002/0173521

[Documento de Patente 7] Folleto de Publicación Internacional WO 02/38152

[Documento de patente 8] Folleto de Publicación Internacional WO 02/38153

30 [Documento de Patente 9] Folleto de Publicación Internacional WO 05/082343

[Documento de Patente 10] Folleto de Publicación Internacional WO 09/055002

[Documento de Patente 11] Folleto de Publicación Internacional WO 04/067521

[Documento de patente 12] Publicación de los EE.UU. N.º 2007/066646

35 Documento No de Patente

[Documento No de Patente 1] *Neural Transm*, Vol. 114, págs. 747-749, 2007[Documento No de Patente 2] *Diabetologia*, Vol. 42, págs. 233-237, 1999[Documento No de Patente 3] *Diabetic Medicine*, Vol. 16, págs. 514-521, 199940 [Documento No de Patente 4] *Diabetologia*, Vol. 40, págs. 1243-1250, 1997[Documento No de Patente 5] *J Neural Transm*, vol. 114, págs. 841-843, 2007

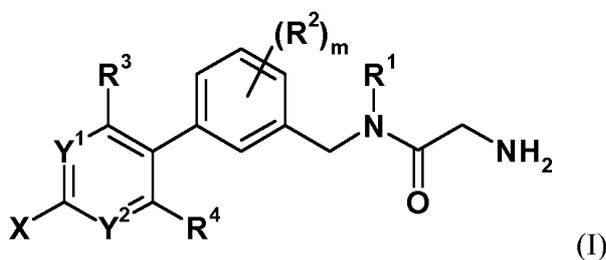
**Divulgación de la invención**

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

Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos acerca de un compuesto que tiene una actividad inhibitora de VAP-1 y, como resultado, han descubierto que un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo presenta una excelente actividad inhibitora de VAP-1 y es útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, en particular, nefropatía diabética o edema macular diabético, completando de este modo la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

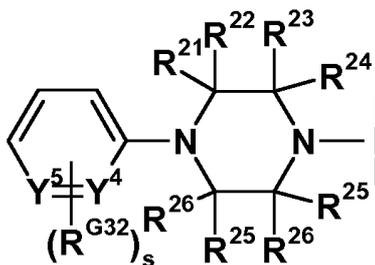
[Quím. 12]



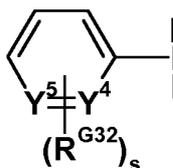
(en la que

- R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con halógeno,
- R<sup>2</sup> es halógeno,
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H o halógeno,
- m es 0, 1, 2, 3 o 4,
- Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son los dos N,
- X es Z-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>n</sub>-,
- n es 0,
- Z es

[Quím. 7]



- R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son H
- Y<sup>4</sup> es N o CR<sup>Y41</sup>,
- Y<sup>5</sup> es N o CR<sup>Y51</sup>
- R<sup>Y41</sup>, R<sup>Y51</sup> y R<sup>G32</sup> son H, halógeno, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sustituido con 1 a 3 grupos OH, halógeno, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos -COOH) o arilo), -CHO, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), -CO-cicloalquilo (en el que cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más grupos -O-alquilo C<sub>1-6</sub>), -CO-arilo, un grupo de hetero anillo saturado -CO-monocíclico, ciano, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub> (en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y s es 0, 1, 2 o 3).



- 5 puede ser 3-metilpiridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-cloro-piridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinil)-3-cloro-piridin-2-ilo, 4-carboxi-6-cloro-fenilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 3-cloro-piridin-2-ilo.  
 $R^1$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con halógeno,  
 $R^3$  y  $R^4$  pueden ser H,  
 $m$  puede ser 0.
- 10 El compuesto o sal del mismo de acuerdo con las fórmulas (I) puede ser N-metil-N-(3-{2-[4-(3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida,  
 ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico,  
 15 ácido 3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)propiónico,  
 ácido 5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}nicotínico,  
 ácido (2E)-3-(5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}piridin-3-il)acrílico,  
 ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico,  
 N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metilpiridin-3-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida, o  
 20 N-(3-{2-[4-(3-cloropiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)-N-metilglicinamida o una sal del mismo.
- El compuesto o sal del mismo de acuerdo con las fórmulas (I) pueden ser el ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico o una sal del mismo.
- El compuesto o sal del mismo de acuerdo con las fórmulas (I) puede ser el ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico o una sal del mismo.
- 25 El compuesto o sal del mismo de acuerdo con las fórmulas (I) puede ser N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metilpiridin-3-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida o una sal del mismo.
- 30 A menos que se especifique lo contrario, en el caso en el que los símbolos de las fórmulas químicas en la presente memoria descriptiva también se usen en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos indican los mismos significados.
- De acuerdo con la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende el compuesto fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.
- 35 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 incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.
- 40 De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético. De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un uso del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético. De acuerdo con la presente invención, también se proporciona el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético.
- 45 El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de VAP-1 y puede usarse como un 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:
- 55 (1) cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes mellitus y artrosis;  
 (2) daño del endotelio (en diabetes mellitus, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus y la uremia, dolor relacionado con la gota y la artritis, y retinopatía (en pacientes con diabetes mellitus);  
 60 (3) enfermedades o afecciones inflamatorias (del tejido conectivo) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome

de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinófila, 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-reperusión relacionada con el ictus isquémico); enfermedades o afecciones inflamatorias pulmonares (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o afecciones inflamatorias de la piel (crónicas) (psoriasis, lesiones alérgicas, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y pityriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono (diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus) incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares (arteriosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autónoma), úlceras en los pies, problemas en las articulaciones y aumento de riesgo de infección); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arteriosclerosis ateromatosa, arteriosclerosis no ateromatosa, cardiopatía isquémica incluyendo infarto de miocardio y oclusión arterial periférica, enfermedad y fenómeno de Raynaud y tromboangeítis ocluyente (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedades inflamatorias intestinales; y dermatosis de la piel;

(4) diabetes mellitus;

(5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) y complicaciones vasculares (ataque al corazón, angina, ictus, amputaciones, ceguera e insuficiencia renal)] y edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético); y

(6) hepatitis, trasplante y similares.

#### Realizaciones para realizar la invención

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

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

El "alqueno C<sub>2-6</sub>" se refiere a alqueno C<sub>2-6</sub> 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, es alqueno C<sub>2-4</sub>, y en otra realización más, alqueno C<sub>2-3</sub>.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado C<sub>3-10</sub>, que puede tener un puente. Es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo o similares. En otra realización, es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y en otra realización más, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

El "arilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo aromático de monocíclico a tricíclico C<sub>6-14</sub>, e incluye un grupo de anillo condensado con cicloalqueno C<sub>5-8</sub> en su sitio de enlace doble. Es, por ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo o similares. En una realización, es fenilo.

El "hetero anillo saturado monocíclico" significa un grupo de anillo seleccionado entre i) un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros, y en otra realización, hetero anillo saturado de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El átomo de anillo, azufre o nitrógeno, puede estar oxidado para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del "grupo de hetero anillo saturado monocíclico" incluyen las siguientes realizaciones:

(1)

(a) las que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, hexametilénimino, homopiperazinilo y similares;

(b) las 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 y similares;

(c) las que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tetrahidropiranilo y similares;

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

(e) las que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y similares;

Además, la expresión "grupo heterocíclico saturado monocíclico" en el punto (1) anterior se describe como un grupo monovalente, pero esto puede representar un grupo divalente o superior en algunos casos.

5 La expresión "grupo de hetero anillo saturado monocíclico" se refiere a un grupo de hetero anillo saturado que tiene una estructura de anillo no condensado con otros anillos.

10 La expresión "grupo de hetero anillo que contiene nitrógeno" se refiere a uno que contiene al menos un átomo de nitrógeno, como en los puntos (1)(a), (1)(b) y similares, entre los "grupos de hetero anillo saturados monocíclicos" anteriores.

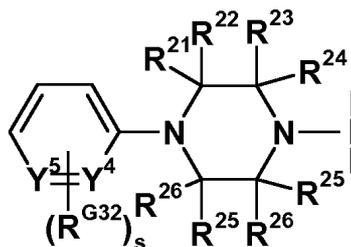
El "halógeno" significa F, Cl, Br o I, y preferentemente F.

15 La expresión "que puede estar sustituido" representa la no sustitución o la sustitución con de 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Las realizaciones del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

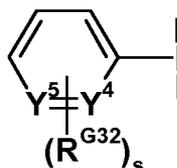
- 20 (1) El compuesto, en el que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con halógeno.  
 (2) El compuesto, en el que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo o isopropilo.  
 (3) El compuesto, en el que Z es

[Quím. 25]



25  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son H, y

[Quím. 26]



30 es 3-metilpiridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinil)-3-metil-piridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)-3-metil-piridin-2-ilo, 5-carboxi-3-cloro-piridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinilo)-3-cloro-piridin-2-ilo, 4-carboxi-6-cloro-fenilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 3-cloro-piridin-2-ilo.

(4) El compuesto, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H.

(5) El compuesto, en el que m es 0.

35 Además, otras realizaciones del compuesto (I) de la presente invención incluyen los compuestos o sales de los mismos que incluyen las combinaciones de dos o más de los grupos como se describen en los puntos (1) a (5), y, específicamente, los siguientes compuestos o sales de los mismos.

40 (6) El compuesto como se describe en el punto (3), en el que m es 0.

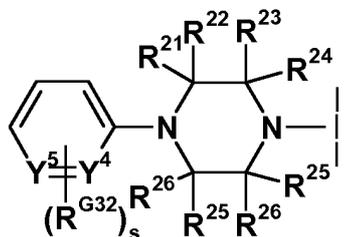
(7) El compuesto como se describe en el punto (3), en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H.

(8) El compuesto como se describe en el punto (3), en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H, y m es 0.

Se muestran a continuación más realizaciones adicionales del compuesto de la presente invención.

(9) El compuesto, en el que Z es

[Quím. 27]

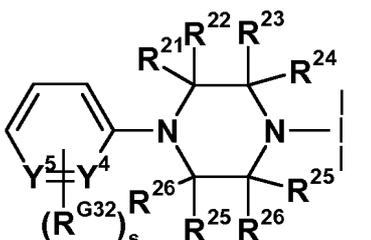


5 el que Y<sup>4</sup> es N o CR<sup>Y41</sup>, Y<sup>5</sup> es N o CR<sup>Y51</sup>, R<sup>Y41</sup>, R<sup>Y51</sup> y R<sup>G32</sup> son H, halógeno, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o alqueno C<sub>2-6</sub> que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y s es 0, 1, 2 o 3.

(10) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que Y<sup>4</sup> es N o CR<sup>Y41</sup>, Y<sup>5</sup> es N o CR<sup>Y51</sup>, R<sup>Y41</sup>, R<sup>Y51</sup> y R<sup>G32</sup> son H, F, Cl, Br, metilo, metoxi, -COOH, etoxicarbonilo, 2-carboxietilo o ciano.

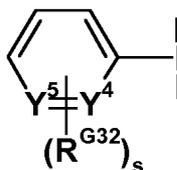
10 (11) El compuesto, en el que Z es

[Quím. 28]



15 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son H, y

[Quím. 29]



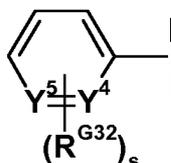
20 es fenilo, 4-carboxifenilo, 4-carboxi-6-cloro-fenilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 3-ciano-6-metilpiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-cloropiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-3-cloropiridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxipiridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-etoxicarbonilpiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3-cloropiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-piridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)piridin-2-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo, 5-etoxicarbonilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-carboxipiridin-3-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 6-cloropirimidin-3-ilo o pirimidin-3-ilo.

(12) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que Y<sup>4</sup> es CR<sup>Y41</sup>, Y<sup>5</sup> es CR<sup>Y51</sup>, R<sup>Y41</sup>, R<sup>Y51</sup> y R<sup>G32</sup> son H, halógeno, -COOH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> o .COO.alquilo C<sub>1-6</sub>, y s es 0, 1, 2 o 3.

(13) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que Y<sup>4</sup> es CR<sup>Y41</sup>, Y<sup>5</sup> es CR<sup>Y51</sup>, R<sup>Y41</sup>, R<sup>Y51</sup>, y R<sup>G32</sup> son H, F, Cl, metilo, metoxi o -COOH, - y s es 0, 1, 2 o 3.

(14) El compuesto como se describe en el punto (11), en el que

[Quím. 30]



es fenilo, 4-carboxifenilo, 4-carboxi-6-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2,4-difluorofenilo o 2-metoxifenilo.

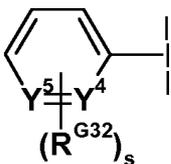
5 (15) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es N,  $Y^5$  es  $CR^{Y51}$ ,  $R^{Y51}$  y  $R^{G32}$  son H, halógeno, -O-alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 grupos OH, halógeno, -O-alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con uno o más grupos -COOH) o arilo), ciano, -COOH, -COO-alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y s es 0, 1, 2 o 3.

10 (16) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es N,  $Y^5$  es  $CR^{Y51}$ ,  $R^{Y51}$  y  $R^{G32}$  son H, halógeno, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, -COOH, -COO-alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , o alqueno  $C_{2-6}$  que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y s es 0, 1, 2 o 3.

15 (17) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es N,  $Y^5$  es  $CR^{Y51}$ ,  $R^{Y51}$  y  $R^{G32}$  son H, F, Cl, Br, metoxi, ciano, -COOH, etoxicarbonilo, 2-carboxietilo o 2-carboxivinilo, y s es 0, 1, 2 o 3.

(18) El compuesto como se describe en el punto (11), en el que

[Quím. 31]



20 es 3-metilpiridin-2-ilo, 3-ciano-6-metilpiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-cloropiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-3-cloropiridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxipiridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-etoxicarbonilpiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 3-cianopiridin-2-ilo, 3-cloropiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 3-metoxipiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 5-[(E)-2-carboxivinil]-piridin-2-ilo o 5-(2-carboxietil)piridin-2-ilo.

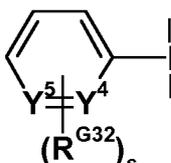
25 (19) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es  $CR^{Y41}$ ,  $Y^5$  es N,  $R^{Y41}$  y  $R^{G32}$  son H, halógeno, ciano, -COOH, -COO-alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), o alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y s es 0, 1, 2 o 3.

(20) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es  $CR^{Y41}$ ,  $Y^5$  es N,  $R^{Y41}$  y  $R^{G32}$  son H, halógeno, ciano, -COOH, -COO-alquilo  $C_{1-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$ , y s es 0, 1, 2 o 3.

30 (21) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es  $CR^{Y41}$ ,  $Y^5$  es N,  $R^{Y41}$  y  $R^{G32}$  son H, cloro, ciano, -COOH, etoxicarbonilo o metilo, y s es 0, 1, 2 o 3.

(22) El compuesto como se describe en el punto (11), en el que

[Quím. 32]

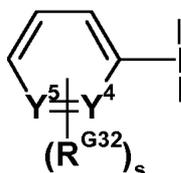


35 es 6-cloropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo, 5-etoxicarbonilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 5-carboxipiridin-3-ilo, o 6-cianopiridin-3-ilo.

(23) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es N,  $Y^5$  es N,  $R^{G32}$  es H, halógeno, y s es 0, 1, 2 o 3.

- (24) El compuesto como se describe en el punto (9), en el que  $Y^4$  es N,  $Y^5$  es N,  $R^{G32}$  es H, Cl y s es 0, 1, 2, o 3.  
 (25) El compuesto como se describe en el punto (11), en el que

[Quím. 33]



- 5 es 6-cloropirimidin-3-ilo o pirimidin-3-ilo.  
 (26) El compuesto como se describe en los puntos (6) a (8), o los puntos (9) a (25), en el que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido.  
 (27) El compuesto como se describe en los puntos (6) a (8), o los puntos (9) a (25), en el que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo o isopropilo.  
 (28) El compuesto como se describe en los puntos (9) a (27), en el que m es 0.  
 (29) El compuesto como se describe en los puntos (9) a (28), en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H.  
 (30) El compuesto como se describe en los puntos (9) a (29), en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H, y m es 0.
- 15 Los ejemplos específicos del compuesto incluido en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos.

N-metil-N-(3-{2-[4-(3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida,  
 ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico,  
 ácido 3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)propiónico,  
 ácido 5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}nicotínico,  
 ácido (2E)-3-(5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}piridin-3-il)acrílico,  
 ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico, o  
 N-(3-{2-[4-(3-cloropiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)-N-metilglicinamida

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en una sola forma de isómero, sin embargo, la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

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

[eliminado]

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácido 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 ditoliltartárico, 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 aminoácidos tales como acetilleucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Métodos de preparación)

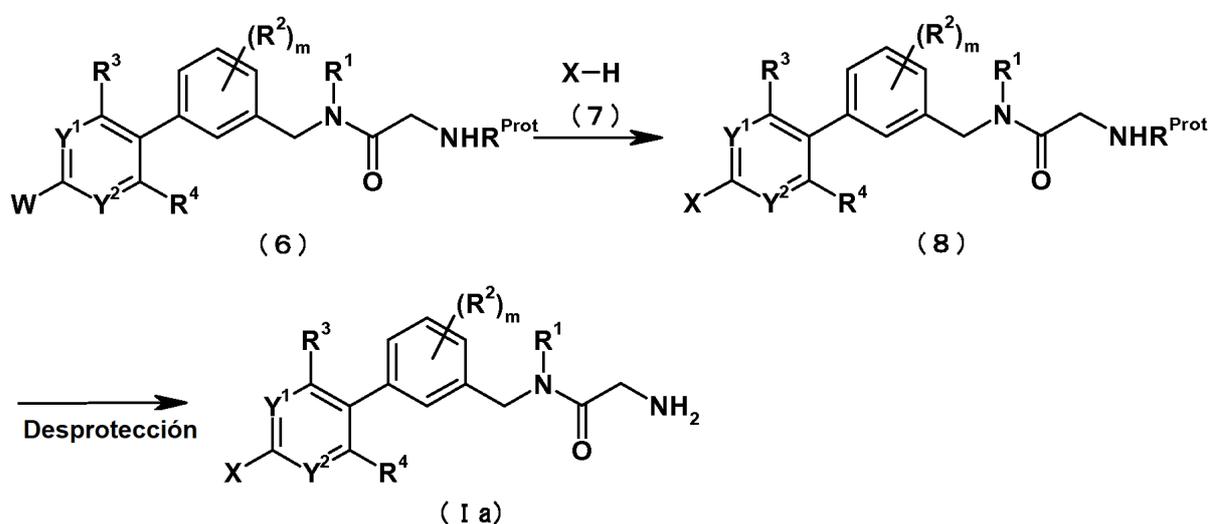
El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de los mismos y mediante la aplicación de diversos métodos de síntesis

conocidos. Durante la preparación, reemplazar el grupo funcional pertinente con un grupo protector adecuado (un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional correspondiente) en la etapa a partir de material de partida a un intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para un grupo funcional de este tipo puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª Ed., 2006), P.G.M. Wuts y T.W. Greene, y uno de ellos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, un compuesto deseado puede obtenerse mediante la introducción del grupo protector, mediante la realización de la reacción y mediante la eliminación del grupo protector según sea necesario.

10 A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también puede realizarse con referencia a las Referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestra a continuación.

15 (Proceso de Producción 1)

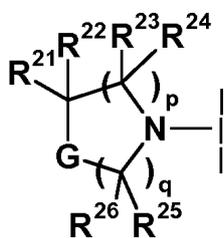
[Quím. 34]



(en el que W representa un grupo saliente y R<sup>Prot</sup> representa un grupo protector).

20 Cuando X es R<sup>Z1</sup>R<sup>Z2</sup>N-, R<sup>Z3</sup>O-, o

[Quím. 35]



25 el compuesto (Ia) de la presente invención puede obtenerse por reacción de un compuesto (6) con X-H (7), seguida de una reacción de desprotección. En este caso, los ejemplos del grupo saliente W incluyen halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y similares, y los ejemplos del grupo protector R<sup>Prot</sup> incluyen un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y similares.

30 En primer lugar, el compuesto (8) puede obtenerse por la reacción del compuesto (6) con X-H (7).

En esta reacción, una mezcla del compuesto (6) y el compuesto (7) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso se agita en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y calentamiento a reflujo, y preferentemente de

0 °C a 80 °C, por lo general durante 0,1 horas a 5 días en un disolvente que es inerte a la reacción o sin disolvente. El disolvente utilizado 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 dietil éter, 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. Puede ser ventajoso en algunos casos para el buen progreso de la reacción para 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 carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

Además, la reacción puede realizarse usando un catalizador que no está particularmente limitado, pero incluye catalizadores utilizados para una reacción de Ullmann, una reacción de Buchwald-Hartwig o similares. El catalizador como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, sino que puede usarse una combinación adecuada de tris(dibencilidenacetona)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'-trisisopropil-bifenilo (XPhos) y similares.

A continuación, la reacción de desprotección del compuesto (8) puede realizarse con referencia, por ejemplo, al método como se describe en "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*" (4ª Ed., 2006) anteriormente.

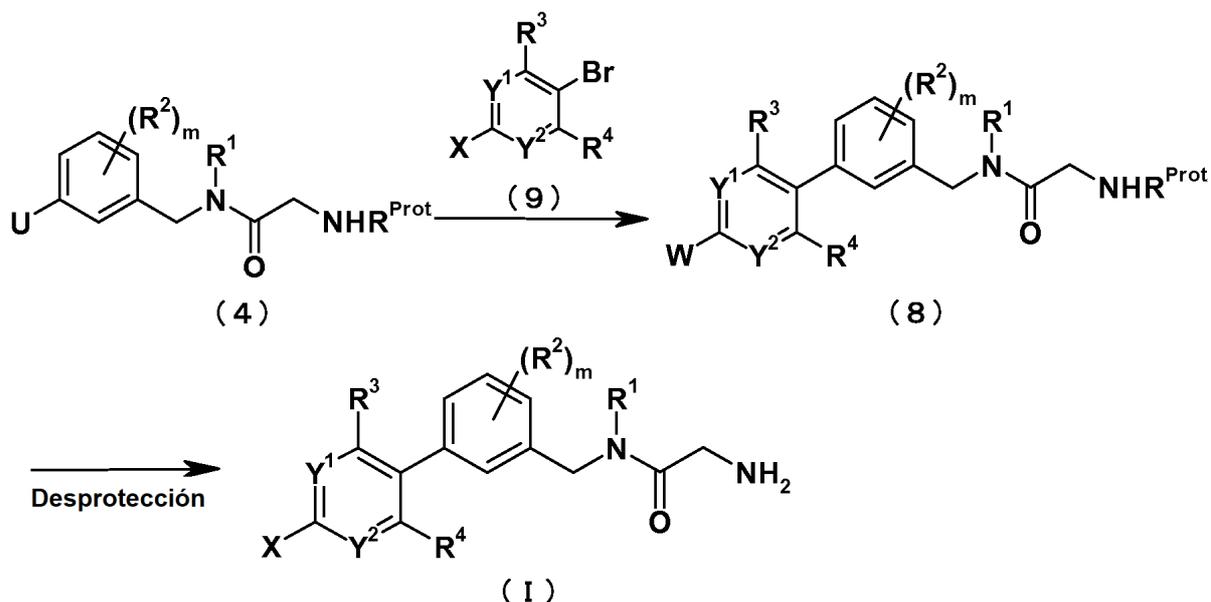
[Documento]

*Synthesis* 2006, 4, 629-632

(Proceso de Producción 2)

25

[Quím. 36]



(en el que U representa un sustituyente éster bórico).

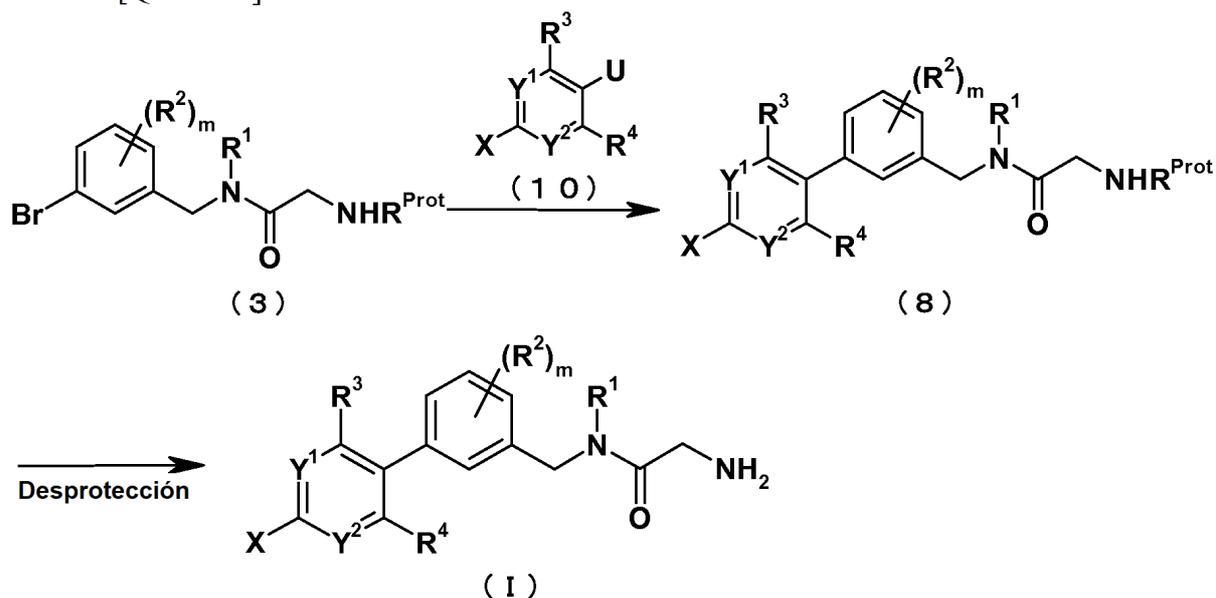
El compuesto (I) de la presente invención pueden obtenerse por la reacción de acoplamiento de un compuesto (4) con un compuesto (9), seguido de una reacción de desprotección.

La presente reacción puede realizarse en la misma condición de reacción en cuanto a la reacción de acoplamiento descrita en (Síntesis de Material de Partida 1) como se describe más adelante.

35

(Proceso de Producción 3)

[Quím. 37]



El compuesto (8) puede obtenerse por la reacción de acoplamiento de un compuesto (3) con un compuesto (10), seguido de una reacción de desprotección.

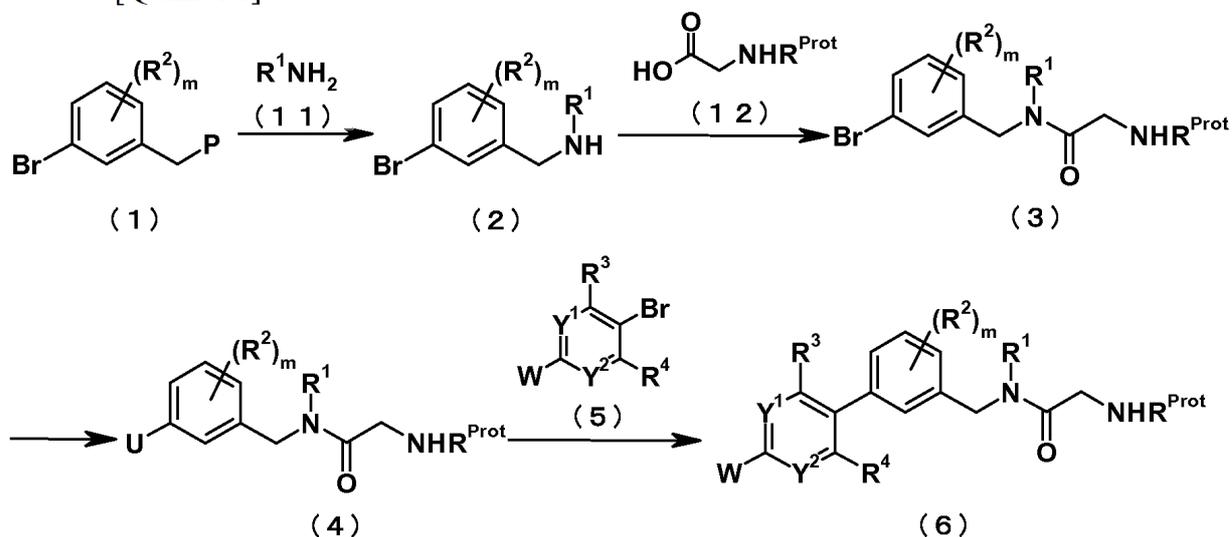
5

La presente reacción puede realizarse en la misma condición de reacción en cuanto a la reacción de acoplamiento descrita en (Síntesis de Material de Partida 1) como se describe más adelante.

(Síntesis de Material de Partida 1)

10

[Quím. 38]



(en la que P representa un grupo saliente.)

15 El compuesto (6) puede prepararse mediante el compuesto (1). En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente P incluyen halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y similares.

En primer lugar, el compuesto (2) puede obtenerse por la reacción del compuesto (1) con aminas (11). La presente reacción puede realizarse en la misma condición de reacción que para el método de preparación (Proceso de Producción 1).

20

A continuación, el compuesto (3) puede obtenerse por la reacción de condensación entre el compuesto (2) y el ácido carboxílico (12).

En el caso en el que se usa el ácido carboxílico (12) como el derivado de ácido carboxílico, la etapa se realiza usando el compuesto (2) con el ácido carboxílico (12) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso, y agitando la mezcla de los mismos en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferentemente a una temperatura de -20 °C a 60 °C, por lo general durante aproximadamente 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El disolvente como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo se incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo o agua y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, difenilfosfonil azida y oxicluro de fósforo. A veces puede ser preferible para la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). A veces es ventajoso para el buen progreso 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 carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

Además, también es posible usar un método en el que se use un derivado reactivo del ácido carboxílico (12) y se haga reaccionar con el compuesto (2). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido que pueden obtenerse por la reacción con un agente halogenante tal como oxicluro de fósforo, cloruro de tionilo y similares, anhídridos de ácido mixtos que pueden obtenerse por la reacción con cloroformiato de isobutilo o similar, ésteres activos que pueden obtenerse por condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar, etc. La reacción del derivado reactivo con el derivado de bencil amina (2) puede realizarse en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y, preferentemente, de -20 °C a 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

Además, el compuesto (4) puede prepararse sometiendo el compuesto (3) a una reacción de esterificación de ácido borónico.

En esta reacción, una mezcla del compuesto (3) y un reactivo de éster bórico en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso se agita en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y, preferentemente, de -20 °C a 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en presencia de un compuesto metálico orgánico. El disolvente como 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 o cloroformo y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del reactivo de esterificación de ácido borónico incluyen borato de triisopropilo, borato de tributilo y similares. Los ejemplos del compuesto de metal orgánico utilizado en la presente reacción incluyen compuestos de litio orgánicos tales como n-butil litio y similar.

A continuación, el compuesto (6) puede obtenerse sometiendo el compuesto (4) a una reacción de acoplamiento.

En esta reacción, una mezcla del compuesto (4) y el compuesto (5) en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso se agita en un intervalo de enfriamiento a calentamiento a reflujo y, preferentemente, de 0 °C a 80 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin un disolvente, por lo general durante 0,1 horas a 5 días. El disolvente como 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 dimetil éter, dietil éter, 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. A veces es ventajoso para un buen progreso de la reacción realizar la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

Además, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura también puede realizarse usando, por ejemplo, un catalizador utilizado para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, pero no se limita a ello. El catalizador como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, sino que puede ser tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfenilfosfina)ferroceno]paladio(II), cloruro de bistrifenilfosfina paladio(II) o similares. Además, la reacción de acoplamiento también puede realizarse usando paladio(0) metálico.

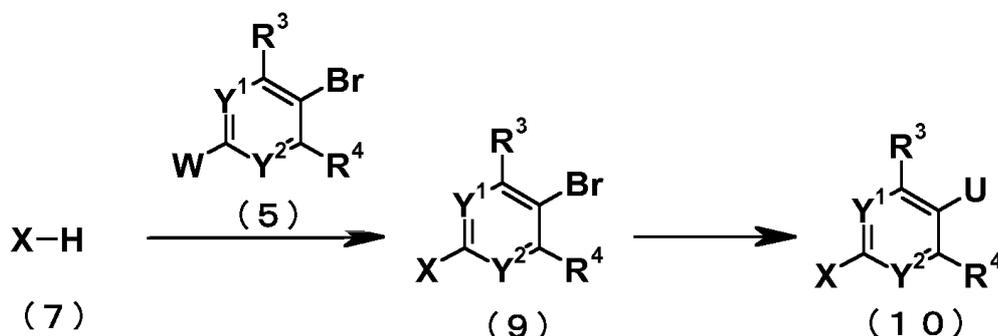
[Documento]

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

La Sociedad Química de Japón, "Courses in Experimental Chemistry" (quinta edición) Vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Síntesis de Material de Partida 2)

[Quím. 39]



El compuesto (10) pueden prepararse por la reacción de un compuesto (7) con un compuesto (5), seguida de una reacción de esterificación de ácido borónico.

5

La presente reacción puede realizarse por el método como en Síntesis de Material de Partida 1, como se ha descrito anteriormente.

10

Los compuestos de 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 fórmula (I) pueden prepararse realizando el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

15

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

20

Pueden prepararse diversos isómeros mediante la selección de un compuesto de partida apropiado o pueden separarse mediante el uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para el diseño de la resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para la inducción de sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares y otros) y, además, los isómeros pueden prepararse también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

25

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se confirmó mediante los ensayos que se muestran a continuación.

Ejemplo de Ensayo 1: Efecto inhibitor del compuesto sobre la actividad enzimática de VAP-1 (SSAO) humana

30

Se midió una actividad enzimática de VAP-1 (SSAO) humana mediante un ensayo de radioquímica-enzimática usando  $^{14}\text{C}$ -bencilamina como sustrato artificial. Una suspensión de enzima preparada a partir de células CHO (ovario de hámster chino) que expresan de manera estable una enzima VAP-1 (SSAO) humana se preincubó con el compuesto de la presente invención en una microplaca de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la suspensión de enzima se incubó con  $^{14}\text{C}$ -bencilamina (una concentración final de  $1 \times 10^{-5}$  mol/l) hasta un volumen final de 50 ml a  $37^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La reacción enzimática se detuvo por la adición de 2 mol/l (50  $\mu\text{l}$ ) de ácido cítrico. Los productos de oxidación se extrajeron directamente en un contador de centelleo de tolueno de 200  $\mu\text{l}$  y la radiactividad se midió con un espectrómetro de centelleo.

35

Ejemplo de Ensayo 2: Efecto inhibitor del compuesto sobre la actividad enzimática de VAP-1 (SSAO) de rata

40

Se midió una actividad enzimática de VAP-1 (SSAO) de rata mediante un ensayo de radioquímica-enzimática usando  $^{14}\text{C}$ -bencilamina como sustrato artificial. Una suspensión de enzima preparada a partir de células CHO (ovario de hámster chino) que expresan de manera estable una enzima VAP-1 (SSAO) de rata se preincubó con el compuesto de la presente invención en una microplaca de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la suspensión de enzima se incubó con  $^{14}\text{C}$ -bencilamina (una concentración final de  $1 \times 10^{-5}$  mol/l) hasta un volumen final de 50 ml a  $37^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La reacción enzimática se detuvo por la adición de 2 mol/l (50  $\mu\text{l}$ ) de ácido cítrico. Los productos de oxidación se extrajeron directamente en un contador de centelleo de tolueno de 200  $\mu\text{l}$  y la radiactividad se midió con un espectrómetro de centelleo.

45

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Además, la actividad inhibitora se expresa en  $\text{CI}_{50}$  (nmol/l).

50

[Tabla 1]

Ej	Humana (nM)	De rata (nM)
3	32	22
C16	49	7,4
19	6,9	6,9
32	18	10
33	31	21
C51	48	21
66	9,4	5,2
C69	32	9,8
C75	49	3,6
C78	61	61
C79	66	34
C80	81	39
C84	140	15
91	18	12
C95	11	5,8
C102	20	12
147	72	44
C190	23	19
C191	7	14
261	17	21
C216	90	40
263	25	15

en las Tablas anteriores, la "C" adyacente al Número de Ejemplo indica que el Ejemplo es un Ejemplo Comparativo.

5 A partir de estos ensayos, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitora muy alta sobre la VAP-1 humana y de rata. Además, algunos de los compuestos de la presente invención se evaluaron para determinar su actividad inhibitora sobre la MAO de plaqueta humana, pero se hizo evidente que no inhiben la enzima.

10 Ejemplo de Ensayo 3:

Se mantuvieron en ayunas ratas macho Wistar de ocho semanas a doce semanas durante 20 horas y se administró por vía oral con un fármaco de ensayo (1 mg/1 kg). Se realizó una obtención de sangre con heparina de la vena de la cola inmediatamente antes de la administración y 1 h, 3 h, 6 h y 12 h después de la administración. La sangre resultante se sometió a centrifugación a 14.000 rpm durante 5 minutos para separar el plasma y se midió la actividad enzimática de VAP-1 en el plasma resultante por un método de ensayo de radio-enzimático.

15 Para el método de ensayo radio-enzimático, se hizo reaccionar <sup>14</sup>C-bencilamina que es un sustrato sintético (10 µM) con el plasma resultante a 37 °C y el metabolito resultante se extrajo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo. La radiactividad se midió y se tomó como una actividad enzimática de VAP-1 en el plasma. El efecto del fármaco de ensayo se calculó a partir de la relación (%) de la actividad de VAP-1 después de la administración del fármaco de ensayo con respecto a la actividad de VAP-1 en el plasma inmediatamente antes de la administración (100 %).

20 Documento de Referencia: *Diabetologia* (1997) 40 1243-1250

25

[Tabla 2]

Ej	Relación de Inhibición (%)			
	1 h	3 h	6 h	12 h
3	65	77	71	47
C16	83	83	53	42
19	84	79	75	63
32	68	70	58	45
33	84	87	97	83
C51	30	37	43	32
66	78	81	74	67

C69	72	56	39	24
C75	78	58	38	24
C78	31	18	3	-4
C79	24	21	15	14
C80	48	43	26	21
C84	16	20	17	NT
91	68	68	68	44
C95	70	67	71	21
C102	65	62	71	40
147	70	79	75	66
C190	42	48	41	11
C191	35	43	48	20
C216	25	-7	15	25
261	36	44	45	32
263	97	95	80	75

En las tablas anteriores, la "C" adyacente al Número de Ejemplo indica que el Ejemplo es un Ejemplo Comparativo.

Ejemplo de ensayo 4:

5

Efecto sobre la albuminuria en ratas con diabetes

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

10

15 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, la recogida de orina de 24 horas se realizó usando jaulas metabólicas.

Ejemplo de ensayo 5:

20

Efecto sobre la permeabilidad del ojo en ratas con diabetes

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

25

30 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, la permeabilidad vascular del ojo se examinó después de 24 horas desde la fecha de la administración final. La permeabilidad del ojo se examinó sobre la base de la fuga de colorante dentro del cuerpo vítreo en el ojo después de 30 minutos desde la administración en la vena de la cola de 40 mg/ml/kg de una solución de fluoresceína de sodio. La permeabilidad como un índice de la evaluación se expresó en la concentración intravítrea/concentración plasmática de la fluoresceína. La medición de la fluoresceína se realizó usando un lector de placa fluorescente.

35

Después del resultado de los ensayos anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) presenta constantemente una actividad de VAP-1 en sangre incluso en el ensayo de administración oral con ratas. Por tanto, el compuesto puede usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1 o similares.

40

Una composición farmacéutica que contiene uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo puede prepararse usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para la preparación farmacéutica, vehículos para la preparación farmacéutica y similares de acuerdo con los métodos utilizados habitualmente.

45

La administración puede realizarse ya sea por administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas,

gránulos, polvos, soluciones y similares, o por administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosa, inhaladores y similares.

5 La composición sólida para su uso en la administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En una composición sólida de este tipo, uno o más principios activos se mezclan 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 adyuvante para la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrica o entérica.

15 La composición líquida para la administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también contiene diluyentes inertes utilizados en general, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes auxiliares, tales como un agente adyuvante para la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, saborizantes, aromas o antisépticos.

20 Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas o no acuosas. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizante o un coadyuvante de solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por mezcla de un bactericida o por irradiación. Además, éstos también pueden usarse mediante la preparación de una composición sólida estéril y la disolución o suspensión de la misma en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

30 El agente para su uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, geles, cataplasmas, pulverizaciones, lociones, colirios, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares, utilizadas en general.

35 Como los agentes transmucosa tales como un inhalador, un agente transnasal y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido y pueden prepararse de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, un excipiente conocido y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un agente espesante o similares pueden añadirse adecuadamente a los mismos. Para su administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalar o soplar. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse 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 pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para su uso en administración única o múltiple y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, éste puede estar en una forma tal como una pulverización en aerosol a presión que usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares.

45 En la administración oral, la dosis diaria es en general 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 sola porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosa se administra 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 apropiadamente en respuesta a cada caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo, y similares.

55 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para el tratamiento de las enfermedades para las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es eficaz. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente o por separado y de forma continua o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administran simultáneamente pueden ser una mezcla o pueden prepararse de forma individual.

### 60 Ejemplos

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

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

- 5 Rf: Ejemplo de Preparación N.º,  
Ej: Ejemplo N.º,  
Datos: datos fisicoquímicos,  
IEN+: que representa valores de m/z en IEN-EM (iones positivos) y que representa picos [M+H]<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
IEN-: que representa valores de m/z en IEN-EM (iones negativos) y que representa pico [M-H]<sup>-</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
10 IQPA+: que representa valores de m/z en IQPA-EM (iones positivos) y que representa picos [M+H]<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
IQPA-: que representa valores de m/z en IQPA-EM (iones negativos) y que representa picos [M-H]<sup>-</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
15 BAR+: que representa valores de m/z en BAR-EM (iones positivos) y que representa picos [M+H]<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
BAR-: que representa valores de m/z en BAR-EM (iones negativos) y que representa picos [M-H]<sup>-</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
20 EI+: que representa valores de m/z en EI-EM (iones positivos) y que representa picos [M]<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario,  
EI-: que representa valores de m/z en EI-EM (iones negativos) y que representa picos [M]<sup>-</sup> a menos a menos que se especifique lo contrario,  
RMN-DMSO-d<sub>6</sub>: δ (ppm) en RMN-<sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>,  
RMN-CDCl<sub>3</sub>: δ (ppm) en RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>,  
25 Curva de difracción de rayos X de polvo usando rayos Cu-Kα: medida con la condición del uso de MAC Science MXP18TAHF22, tubo: Cu, corriente del tubo: 200 mA, voltaje del tubo: 40 kV intervalo de muestreo: 0,020 °, velocidad de barrido: 3 °/min, longitud de onda: 1,54056 Angstrom, intervalo de ángulos de difracción de la medición (2θ): de 3 a 40 °, o el uso de RIGAKU RINT-TTRII, tubo: Cu, corriente del tubo: 50 mA, voltaje del tubo: 300 kV,  
30 intervalo de muestreo:0,020 °, velocidad de barrido: 4 °/min, longitud de onda: 1,54056 Angstrom, intervalo de ángulos de difracción de la medición (2θ): de 2,5 a 40 °,  
Estructura: fórmula estructural,  
35 Sí: método de preparación (en el que el número muestra que el compuesto se prepara mediante el mismo método de preparación que el compuesto que tiene el Ejemplo N.º, el Ejemplo Comparativo N.º y la R como prefijo antes del número muestra que el compuesto se prepara mediante el mismo método de preparación que el compuesto que tiene el Ejemplo de Preparación N.º),  
40 Ácido: que indica que el compuesto representado por una fórmula estructural forma una sal con un ácido como se ha descrito y el número antes del ácido significa la relación del ácido. Por ejemplo, 1/2FA significa formación de un hemifumarato y 2HCl significa formación de diclorhidrato,  
L-TA: ácido L-tartárico,  
45 OA: ácido oxálico,  
FA: ácido fumárico,  
1/2FA: ácido hemifumárico,  
SA: ácido succínico,  
AA: ácido acético,  
HCl: ácido clorhídrico,  
50 HBr: ácido bromhídrico,  
Boc: grupo terc-butoxicarbonilo,  
DMSO: dimetilsulfóxido,  
THF: tetrahidrofurano,  
EtOAc: acetato de etilo,  
55 MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio anhidro,  
DMF: N,N-dimetilformamida,  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio anhidro,  
MeOH: metanol,  
EtOH: etanol  
60 CHCl<sub>3</sub>: cloroformo,  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de potasio,  
NaH: hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60 %),  
NMP: N-metil-2-pirrolidona,  
WSC: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,  
65 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol,  
TEA: trietilamina,

DIPEA: diisopropiletilamina,  
 MeCN: acetonitrilo,  
 TFA: ácido trifluoroacético,  
 DME: 1,2-dimetoxietano,  
 M: mol/l.

5

## Ejemplo de Preparación 1

10 A etilamina al 80 %/MeOH (1,1 g) se le añadió 1-bromo-3-(bromometil)benzoceno (1 g) en cinco porciones divididas a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a separación de líquidos con cloroformo y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sílice NH, MeOH al 3 %/ $\text{CHCl}_3$ ) para obtener N-(3-bromobencil)etanamina (610 mg) en forma de un aceite incoloro.

15

## Ejemplo de Preparación 2

20 A una solución de 1-(3-bromofenil)-N-metilmetanamina (12,0 g) y N-(terc-butoxicarbonil)glicina (11,5 g) en dicloroetano (80 ml) se le añadieron HOBt (9,7 g) y clorhidrato de WSC (13,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La mezcla se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH) para obtener {2-[(3-bromobencil)metilamino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (21,3 g).

25

## Ejemplo de Preparación 7

30 A una solución de {2-[(3-bromobencil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (1,0 g) y bis(pinacolato)diboro (777 mg) en dioxano (15 ml) se le añadieron acetato de potasio (858 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (102 mg), seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc = de 10/1 a 1/9) para obtener (2-oxo-2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]amino]etil)carbamato de terc-butilo (1,06 g) en forma de un aceite incoloro.

35

## Ejemplo de Preparación 10

40 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron {2-[(3-bromobencil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (237 mg) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina (275 mg) en DME (3 ml) y agua (1,5 ml) y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (23 mg) y carbonato de sodio (210 mg) a los mismos, seguido de agitación a 90 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a separación de líquidos con  $\text{CHCl}_3$  y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/ $\text{CHCl}_3$ ) para obtener (2-{metil[3-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (260 mg) en forma de un aceite incoloro.

45

## Ejemplo de Preparación 16

50 En una atmósfera de argón, se disolvieron (4-bromofenil)metanol (3,0 g) y bis(pinacolato)diboro (4,5 g) en dioxano (35 ml) y se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (567 mg) y acetato de potasio (4,7 g) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DME (35 ml) y agua (18 ml) y se añadió {2-[(3-bromobencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (3,5 g) a los mismos en una atmósfera de argón. Además, se añadieron carbonato de sodio (3,1 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (339 mg) a los mismos, seguido de agitación a 70 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {2-[[4'-(hidroximetil)bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (2,8 g).

60

## Ejemplo de Preparación 50

65 Se disolvió (2-[[3-(2-cloro-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (250 mg) en DMF (5 ml) y se añadieron 4-piperidin-4-ilmorfolina (218 mg) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (265 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc y después se

secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % al 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener [2-(metil{3-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (285 mg).

#### 5 Ejemplo de Preparación 91

Se disolvió [2-(metil{3-[2-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (460 mg) en EtOAc (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2,5 ml) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de 1-(2-fluoroetilo)piperazina (406 mg).

#### Ejemplo de Preparación 94

Se disolvieron 3-bromo-2-metilpiridina (500 mg) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg) en tolueno (7,5 ml) y se añadieron (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona\_paladio (3:2) (40 mg), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (18 mg) y sodio 2-metilpropan-2-ol (391 mg) a los mismos en este orden en una atmósfera de nitrógeno, seguido de calentamiento a 100 °C y agitación durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y agua, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub> a MeOH al 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener 4-(2-metil-piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (790 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

#### Ejemplo de Preparación 107

En una atmósfera de argón, se disolvieron piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g) y 2-bromo-3-metilpiridina en tolueno (150 ml) y se añadieron tri (dibencilidenacetona)dipaladio (1,25 g), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (2,5 g) y sodio 2-metilpropan-2-ol (6,5 g) a los mismos, seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en MeOH y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc a la misma. El sólido obtenido se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de 1-(3-metilpiridin-2-il)piperazina (8,3 g).

#### 35 Ejemplo de Preparación 111

Se disolvió 5-bromo-2-fluoropiridina (3,0 g) en DMF (18 ml) y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,31 g) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,76 g) a los mismos, seguido de agitación a 130 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,21 g).

#### Ejemplo de Preparación 112

Se disolvieron 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (1,07 g) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) en DMF (10 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en MeOH (16 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió EtOAc a los mismos y el sólido se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de 1-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (858 mg).

#### Ejemplo de Preparación 123

Se disolvió ácido 6-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]nicotínico (934 mg) en dioxano (12 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (7 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de ácido 6-piperazin-1-il nicotínico (850 mg).

#### Ejemplo de Preparación 143

Se disolvió 4-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-metilpiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (305 mg) en EtOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se suspendió en DMF

(4 ml) y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636 mg) y (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)encil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (300 mg) a la misma, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener (2E)-3-[6-(4-{5-[3-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il]-5-metilpiridin-3-il]acrilato (451 mg).

#### Ejemplo de Preparación 145

Se disolvió 3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (606 mg) en MeOH (15 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (6 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se suspendió en DMF (8 ml) y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 g) y 5-bromo-2-fluoropiridina (400 mg) a la misma, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-2,1':4',3"-terpiridina (170 mg).

#### Ejemplo de Preparación 146

Se disolvió 4-piridin-3-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg) en MeOH (15 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (6,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (20 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g) y después se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (910 mg). Después de agitar a 60 °C durante la noche, se añadió agua a los mismos, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-piridin-3-ilpiperazina (173 mg).

#### Ejemplo de Preparación 147

Se disolvieron piperazina (1,13 g) y 2-cloro-6-metilnicotinonitrilo (500 mg) en DMF (15 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,36 g) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 6-metil-2-piperazin-1-ilnicotinonitrilo (628 mg).

#### Ejemplo de Preparación 159

Se disolvió 5-bromo-2-cloropirimidina (400 mg) en DMF (4 ml) y se añadieron 1,1-dióxido de tiomorfolina (308 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (857 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 1,1-dióxido de 4-(5-bromopirimidin-2-il)tiomorfolina (191 mg).

#### Ejemplo de Preparación 160

En una atmósfera de argón, a una solución de 4-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (993 mg) y bis(pinacolato)diboro (813 mg) en dioxano (20 ml) se le añadieron acetato de potasio (1,03 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (102 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg).

#### Ejemplo de Preparación 162

Se pusieron {2-[(3-bromobencil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (274 mg), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina (222 mg), carbonato de sodio (81 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (88 mg), DME (5 ml) y agua (2,5 ml) en un matraz de recuperación de 50 ml, seguido de agitación a 80 °C durante 10 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener (2-{metil[(4'-morfolin-4-ilbifenilo-3-il)metil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (270 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

#### Ejemplo de Preparación 171

5 Se disolvieron rel-(2R,6S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (118 mg) y (2-{metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (175 mg) en DME (2 ml) y agua (1 ml) y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (15 mg) y carbonato de sodio (137 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante 24 horas. El residuo obtenido se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener rel-{2-[(3-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]pirimidin-5-il)bencil}(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (190 mg) en forma de un aceite incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 200

20 Se disolvieron (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y cloronicotinato de etilo (169 mg) en NMP (4 ml) y se añadió N,N-dibutilbutan-1-amina (252 mg) a los mismos, seguido de agitación a 100 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub> del 0 % a 8 %/MeOH) para obtener 6-(4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino}metil)fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)nicotinato de etilo (100 mg).

#### Ejemplo de Preparación 215

30 Se suspendieron ácido 1-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino}metil)fenil]pirimidin-2-il}piperidina-4-carboxílico (200 mg) y N-metilciclohexanamina (94 mg) en cloruro de metileno (4 ml) y se añadieron clorhidrato de WSC (159 mg) y HOBt (112 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener (2-{[3-(2-{4-[ciclohexil(metil)carbamoil]piperidin-1-il}pirimidin-5-il)bencil](metil)amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (169 mg).

#### Ejemplo de Preparación 228

40 Se disolvió (2-{[(4'-aminobifenil-3-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (300 mg) en DMF (6 ml) y se añadieron ácido nicotínico (150 mg), clorhidrato de WSC (233 mg) y HOBt (165 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a los mismos, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) para obtener {2-[metil({4'-[piridin-3-ilcarbonil]amino}bifenil-3-il)metil]amino}-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (328 mg).

#### Ejemplo de Preparación 233

50 Se disolvieron (2-{[(4'-aminobifenil-3-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y piridina (64 mg) en cloruro de metileno (6 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (64 mg) a los mismos, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener {2-[(4'-[(dimetilcarbamoil)amino]bifenil-3-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (220 mg) en forma de un aceite incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 235

60 A una mezcla de 2-(metilamino)etanol (41 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (166 mg), ácido acético (9 mg) y diclorometano (4 ml) se le añadió (2-{[(4'-formilbifenil-3-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg), seguido de agitación durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió CHCl<sub>3</sub>-solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 3 %/cloroformo) para obtener (2-{[(4'-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]metil]bifenil-3-il)metil](metil)amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (230 mg) en forma de un aceite incoloro.

## Ejemplo de Preparación 240

Se disolvieron (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y TEA (92 mg) en diclorometano, seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió clorocarbonato de isopropilo (83 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a los mismos, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazina-1-carboxilato de isopropilo (155 mg).

## 10 Ejemplo de Preparación 254

Se disolvió 4-(4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)benzoato de etilo (451 mg) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) y se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (2 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la neutralización con ácido clorhídrico 1 M (2 ml), se añadió agua a los mismos, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener ácido 4-(4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)benzoico (269 mg).

## 20 Ejemplo de Preparación 256

Se disolvió 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) en DMF (4 ml) y se añadieron acrilato de etilo (368 mg), acetato de paladio (II) (27 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (290 mg) y DIPEA (1,26 g) a los mismos, seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc a la misma. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (790 mg).

## 30 Ejemplo de Preparación 257

Se disolvió (2-[[4'-cianobifenil-3-il]metil](metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,3 g) en MeOH (20 ml) y se añadió una solución de amoníaco acuoso al 28 % (2 ml) a los mismos. Después, se añadió níquel Raney (205 mg) en una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm (101,325 kPa). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y después el filtrado se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 a 10 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener {2-[[4'-(aminometil)bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (900 mg).

## 40 Ejemplo de Preparación 258

En una atmósfera de argón, se disolvieron 1-(4-yodofenil)azepano (200 mg) y borato de triisopropilo (162 mg) en THF (2 ml), seguido de enfriamiento a -78 °C. Se añadió una solución 1,59 M de butil-litio/hexano (0,5 ml), seguido de elevación de la temperatura a 0 °C durante 1 hora y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener ácido (4-azepan-1-il-fenil)borónico (52 mg).

## 50 Ejemplo de Preparación 259

En una atmósfera de argón, se mezclaron 1,4-diyodobenceno (2 g), azepano (1,2 g) y 2-(dimetilamino)etanol (5,3 g) y se añadieron fosfato tripotásico (2,8 g) y cobre (77 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-(4-yodofenil)azepano (300 mg).

## Ejemplo de Preparación 260

A una solución de {2-[[4'-(hidroximetil)bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (1,4 g) en 1,2 dicloroetano (15 ml) se le añadió TEA (472 mg), seguido de enfriamiento a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (518 mg) gota a gota, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3'-({[N-(terc-

butoxicarbonil)glicil](metilamino)amino)metil)bifenil-4-il]metilmetanosulfonato (1,0 g).

#### Ejemplo de Preparación 264

- 5 En una atmósfera de argón, se disolvieron (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y 6-bromonicotinonitrilo (124 mg) en tolueno (6 ml) y se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (124 mg), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (169 mg) y carbonato de cesio (222 mg) a los mismos, seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 7 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener {2-[(3-{2-[4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de
- 10 terc-butilo (122 mg).

#### Ejemplo de Preparación 268

- 15 Se disolvió ácido 6-cloronicotínico en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y se añadieron piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) y DIPEA (1,6 g) a los mismos, seguido de agitación a 130 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa de NaOH 1 M, seguido de lavado con CHCl<sub>3</sub>. El pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 6 a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener ácido 6-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]nicotínico (934 mg).
- 20

#### Ejemplo de Preparación 270

- 25 Se disolvió ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (1 g) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y se añadieron piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g) y DIPEA (1,9 g) a los mismos, seguido de agitación a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M a la misma, seguido de lavado con EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 6 a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato del ácido 3-cloro-4-piperazin-1-il-benzoico (142 mg).
- 30

#### 35 Ejemplo de Preparación 271

- Con enfriamiento con hielo, se mezclaron ácido 6-(4-{5-[3-({N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-5-cloronicotínico (303 mg), THF (9 ml) y TEA (65 mg) y se añadió clorocarbonato de isobutilo (77 mg) a los mismos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de borohidruro de sodio (77 mg) en agua (1,1 ml), seguido de calentamiento a 0 °C y agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A presión reducida, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH) para obtener (2-[[3-(2-{4-[3-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-il)bencil](metil)amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (296 mg).
- 40
- 45

#### Ejemplo de Preparación 272

- Se disolvió (2-[[3-(2-{4-[3-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-il)bencil](metil)amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (288 mg) en diclorometano (8 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,16 g) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió dióxido de manganeso (220 mg) a los mismos, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100/0 a 96/4) para obtener (2-[[3-(2-{4-(3-cloro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-5-il)bencil](metil)amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (235 mg).
- 50
- 55

#### Ejemplo de Preparación 275

- Se disolvió (dietilfosforil)acetato de etilo (471 mg) en THF (15 ml) y se añadió NaH (98 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de 4-(5-formil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (493 mg) en THF (5 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 4-{5-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-metilpiridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (305 mg).
- 60
- 65

## Ejemplo de Preparación 276

Se disolvió 4-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (25 mg) a los mismos, seguido de agitación durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración usando Celite como adyuvante de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en MeOH y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (3,8 ml) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg) y después se añadió (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (200 mg) a los mismos. Después de agitar a 60 °C durante la noche, se añadió agua a los mismos, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % al 8 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener 2-[[3-(2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (228 mg).

## 15 Ejemplo de Preparación 277

Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg) y 3-bromopiridina (226 mg) en DMF (4 ml) y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (536 mg) y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)-diclorometano, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para obtener 3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (249 mg).

## 25 Ejemplo de Preparación 283

Se disolvió (2E)-3-[6-(4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]acrilato de etilo (250 mg) en EtOH (4 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (80 mg) a los mismos en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm (101,325 kPa), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró usando Celite como adyuvante de filtración para retirar el catalizador y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-[6-(4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]propanoato de etilo (163 mg).

## 35 Ejemplo de Preparación 285

Se disolvió 4-pirimidin-2-il-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (233 mg) en EtOH (5 ml) y se añadió Pd al 10 %/C a los mismos, seguido de agitación durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). La sustancia oleosa obtenida se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2,2 ml) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (8 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg) y después se añadió (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (269 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener [2-(metil{3-[2-(4-pirimidin-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (361 mg).

## 50 Ejemplo de Preparación 286

Se disolvió 3',6'-dihidro-4,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (213 mg) en EtOH (4 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a los mismos, seguido de agitación durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en MeOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y DMF (4 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (904 mg) y después se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (432 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-bromo-2-(4-piridinilpiperidin-1-il)piridina (121 mg).

## 65 Ejemplo de Preparación 287

Se suspendió NaH (230 mg) en DMF (10 ml) y se añadieron una solución de 5-bromopiridin-2-amina en DMF (5 ml)

y una solución de isocianato de ciclohexilo (791 mg) en DMF (5 ml) gota a gota a los mismos, en este orden enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con dietil éter para obtener 1-(5-bromopirimidin-2-il)-3-ciclohexilurea (1,47 g).

#### 5 Ejemplo de Preparación 289

Se disolvió 2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (2,35 g) en DMF (50 ml) y se añadió piperazina a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 10 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (1,8 g).

#### 15 Ejemplo de Preparación 296

Se disolvió 2-[[4-(4'-aminobifenil-3-il)metil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (240 mg) en una solución mixta de EtOAc (10 ml)/solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Una solución de cloruro de ciclohexanocarbonilo (142 mg) en EtOAc (5 ml) se añadió a los mismos gota a gota. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se agitó durante 24 hora y después a la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano = 2/1) para obtener {2-[[4'-[(ciclohexilcarbonil)amino]bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (311 mg).

#### 25 Ejemplo de Preparación 301

Se disolvió 4-bromo-3-cloroanilina (500 mg) en DMF (10 ml) y se añadieron bis(2-bromoetil)éter (1,12 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 g) y yoduro de potasio (80 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 % al 20 %/hexano) para obtener 4-(4-bromo-3-clorofenil)morfolina (263 mg).

#### Ejemplo de Preparación 302

35 Se disolvió 1H-pirazol (460 mg) en DMF (10 ml) y se añadió NaH (118 mg) a los mismos. Después de 10 minutos, se añadió 4-[[4-(4-metilfenil)sulfonil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron varias gotas de agua, seguido de concentración a presión reducida. Se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en EtOH (15 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener diclorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)piperidina (148 mg).

#### 45 Ejemplo de Preparación 303

50 A una solución enfriada con hielo de 2-[[4-(4'-aminobifenil-3-il)metil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (200 mg) en diclorometano (4 ml) se le añadió isocianato de 2-propilo (55 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de agitación y la capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener {2-[[4'-[(isopropilcarbamoil)amino]bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (240 mg) en forma de un aceite incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 305

55 A una mezcla de 3'-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]acetil](metil)amino]metil]bifenil-4-il]carbamato de 4-nitrofenilo (150 mg), DIPEA (36 mg) y diclorometano (3 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (28 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub>-agua y la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener (2-{metil-[[4'-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]amino]bifenil-3-il]metil]amino}-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (132 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

#### Ejemplo de Preparación 306

65 Se disolvió piridin-4-ilmetanol (112 mg) en DMF (4 ml) y se añadió NaH (45 mg) a los mismos con enfriamiento con

hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil(metil)amino]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (200 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 7 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener [2-(metil{3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)pirimidin-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (237 mg).

#### Ejemplo de Preparación 309

Se disolvió 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (1 g) en DMF (20 ml), y se añadieron piperazina-1-carboxilato e terc-butilo (939 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,90 g) a los mismos, seguido de agitación a 70 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 % a 5 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener 4-(2-fluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (463 mg).

#### Ejemplo de Preparación 313

Una mezcla de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (550 mg), piridina-3-carbotioamida (273 mg) y EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el cristal precipitado se recogió por filtración. Éste se lavó con EtOH para obtener clorhidrato de 3-[4-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]piridina (450 mg) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

#### Ejemplo de Preparación 314

Se disolvió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en NMP (10 ml) y se añadieron 4-cloro-2-metilpiridina (685 mg) y tri-n-butilamina (498 mg) a los mismos, seguido de agitación a 150 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(2-metilpiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (667 mg).

#### Ejemplo de Preparación 315

En una atmósfera de argón, a una mezcla de 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,82 g), ácido piridin-4-il borónico (473 mg) y DME (35 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (317 mg), carbonato de cesio (5,37 g) y agua (9 ml), seguido de agitación a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,6-dihidro-4,4'-bipiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,28 g).

#### Ejemplo de Preparación 317

A una mezcla de 4-(5-bromo-3-formilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y MeOH (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (153 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-[5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (922 mg).

#### Ejemplo de Preparación 318

Se disolvió 4-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en EtOH (8 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (40 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió TEA (129 mg) y se filtró usando Celite como adyuvante de filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 10 % al 80 %/hexano) para obtener 4-(5-metilpirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (255 mg).

#### Ejemplo de Preparación 322

Se disolvió (2-(metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) en DMF (4 ml), y se añadieron dihidrofurano-2,5-diona (50 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M a los mismos, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener ácido 4-(4-[5-[3-((N-(terc-butoxicarbonil)glicil)(metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoico (168 mg).

## Ejemplo de Preparación 324

Se disolvió 4-(2-hidroxiethyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en THF (5 ml) y se añadió NaH (174 mg) a los mismos con enfriamiento con hielo y, posteriormente, se añadió yoduro de etilo (680 mg) a los mismos, seguido de elevación de la temperatura a temperatura ambiente y agitación durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 5 % al 20 %/hexano) para obtener 4-(2-etoxiethyl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (496 mg).

## 10 Ejemplo de Preparación 325

Se disolvió (2-{metil[(4'-piperazin-1-ilbifenilo-3-il)metil]amino}-2-oxoethyl)carbamato de terc-butilo (180 mg) en diclorometano (3,6 ml) y se añadió TEA (125 mg) a los mismos con enfriamiento con hielo. Posteriormente, se añadió yoduro de etilo (128 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para obtener {2-[[4'-(4-ethylpiperazin-1-il)bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoethyl}carbamato de terc-butilo (137 mg).

## 20 Ejemplo de Preparación 326

En una atmósfera de argón, una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (5,5 ml) se enfrió a -78 °C y una solución de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (2,5 g) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, una solución de morfolina-4-carbaldehído (1,26 g) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a los mismos, seguido de elevación de la temperatura a 0 °C durante 30 minutos, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-bromo-5-metil nicotina aldehído (1,42 g).

## 30 Ejemplo de Preparación 327

Se disolvió 4-(3-formilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g) en ácido acético (20 ml) y se añadió bromo (1,03 g) gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a separación de líquidos mediante la adición de CHCl<sub>3</sub> y una solución acuosa de NaOH 1 M. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-(5-bromo-3-formilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 g).

## 40 Ejemplo de Preparación 328

Se disolvió glicolato de etilo (116 mg) en DMF (4 ml) y se añadió NaH (73 mg) a los mismos con enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, una solución de 4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (340 mg) en DMF (3 ml) se añadió a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4-{5-[3-fenil({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]pirimidin-2-il}piperazina-1-carboxilato de 2-etoxi-2-oxoetilo (35 mg).

## 50 Ejemplo de Preparación 329

Se disolvió (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)encil]amino}-2-oxoethyl)carbamato de terc-butilo (2,18 g) en dioxano (50 ml), y una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 1 M (19,8 ml) se añadió a los mismos. Se añadió 4-nitrofenilclorocarbonato (1,10 g) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después la capa orgánica se extrajo mediante la adición de CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-{5-[3-({[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il}piperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (2,89 g).

## 60 Ejemplo de Preparación 330

En una atmósfera de argón, una solución de 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en THF (8 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió n-butil litio 1,63 M (0,9 ml) gota a gota a los mismos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se puso hielo seco triturado en otro matraz y se vertió THF (30 ml) en el mismo. La mezcla a la que se había añadido n-BuLi gota a gota inmediatamente antes se añadió a los

mismos, seguido de agitación como estaba durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M y el pH de la capa acuosa se ajustó a aproximadamente 5,0. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) para obtener ácido 6-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotínico (169 mg).

## Ejemplo de Preparación 336

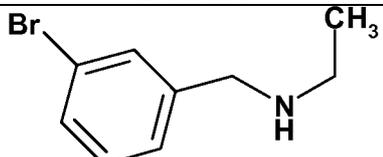
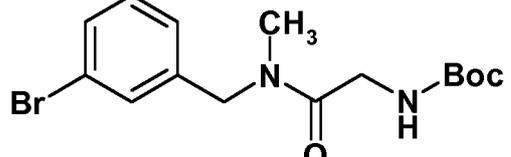
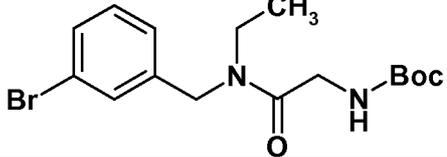
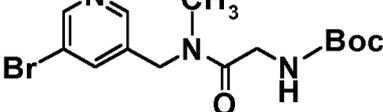
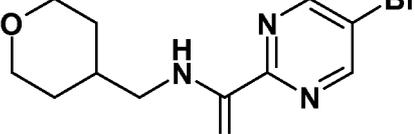
Se disolvió 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (2,1 g) en DMF (80 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (1,4 g) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a separación de líquidos mediante la adición de  $\text{CHCl}_3$  y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-(4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (2,3 g).

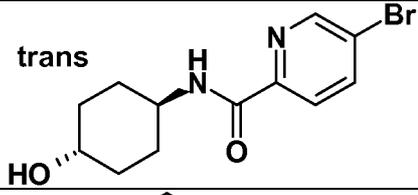
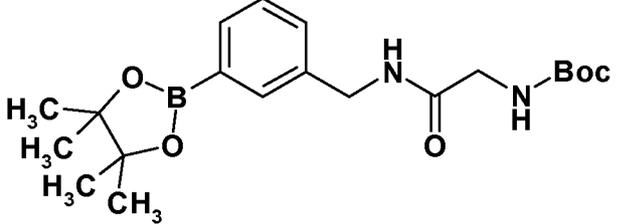
## Ejemplo de Preparación 338

Se disolvió 4-[3'-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]bifenil-4-il]piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,5 g) en una solución mixta de MeOH (15 ml) y THF (15 ml). Se añadió Pd al 10 %-C (150 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (2-{metil[(4'-piperazin-1-il]bifenilo-3-il)metil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (860 mg).

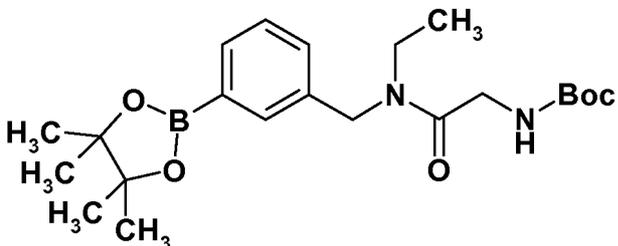
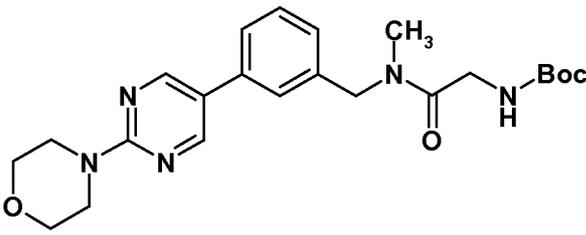
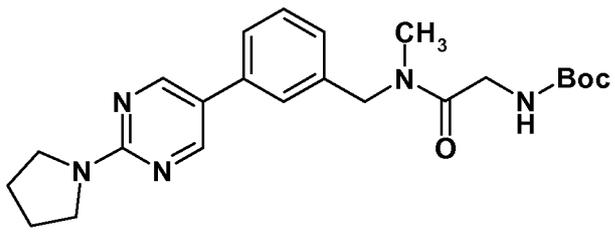
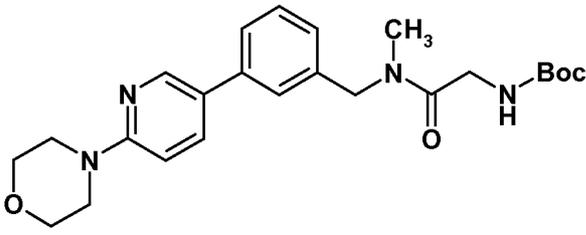
La Compuestos de Ejemplo de Preparación como se muestran en las Tablas a continuación se prepararon de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores, usando cada uno de los materiales de partida correspondientes. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los Compuestos de Ejemplo de Preparación se muestran en las Tablas a continuación.

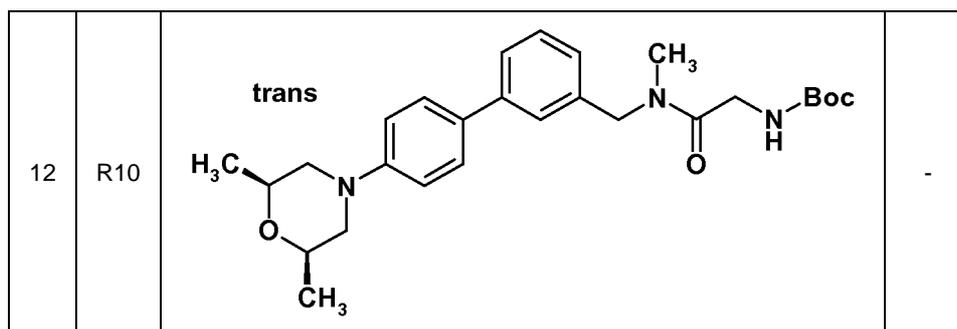
[Tabla 3]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
1	R1		-
2	R2		-
3	R2		-
4	R2		-
5	R2		-

6	R2		-
7	R7		-

[Tabla 4]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
8	R7		-
9	R7		-
10	R10		-
11	R10		-



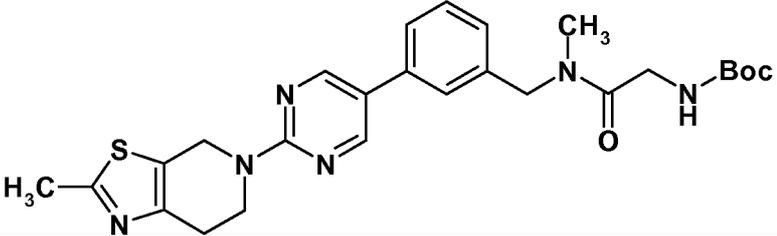
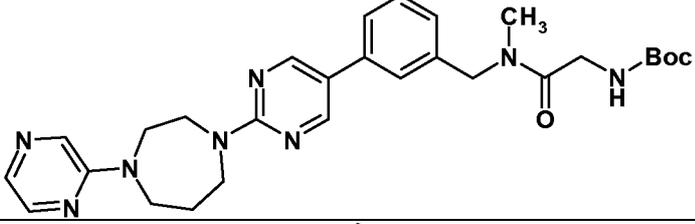
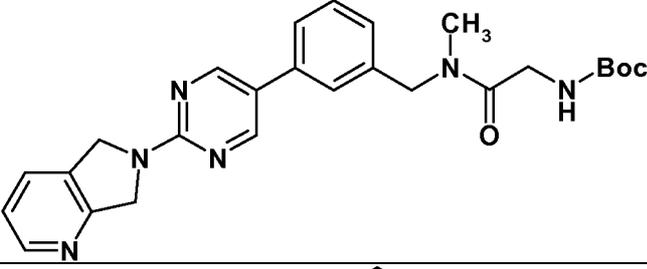
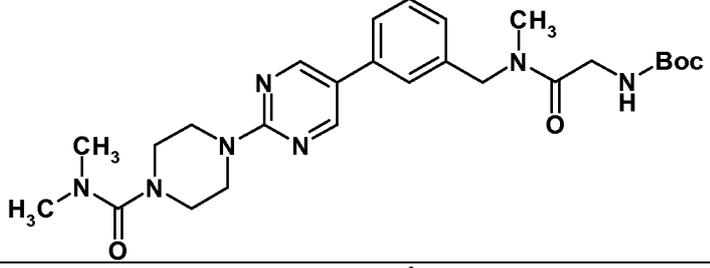
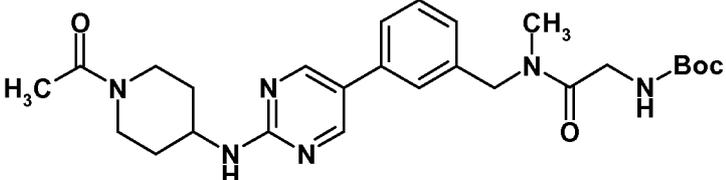
[Tabla 5]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
13	R10		-
14	R10		-
15	R10		-
16	R16		-
17	R17		-

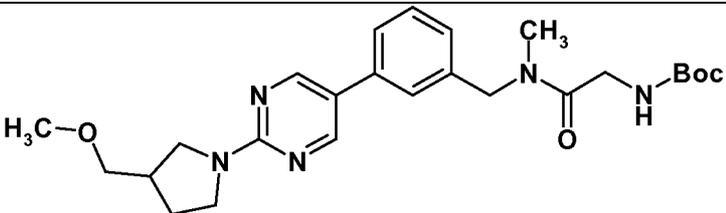
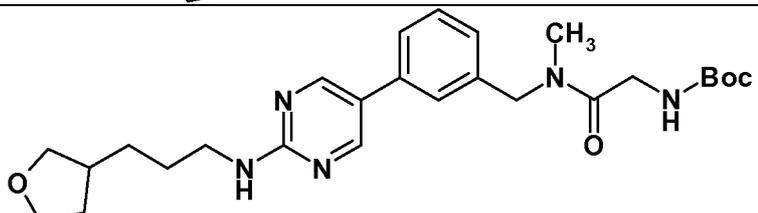
[Tabla 6]

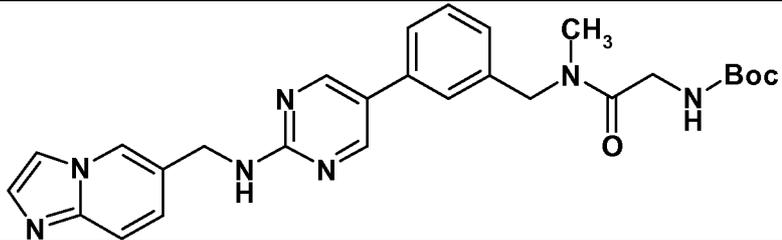
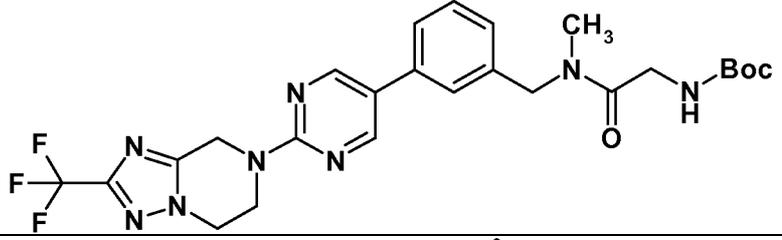
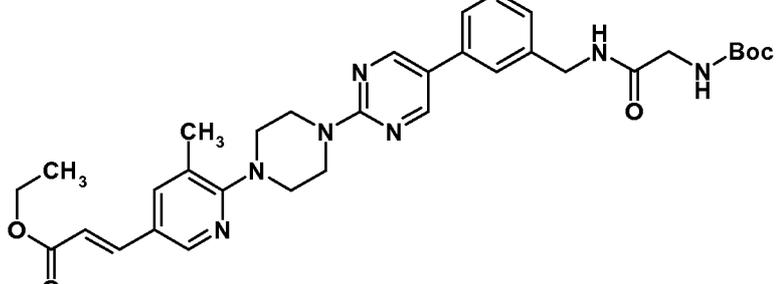
Rf	Sín	Estructura	Ácido
18	R17		-
19	R17		-
20	R17		-
21	R17		-
22	R17		-

[Tabla 7]

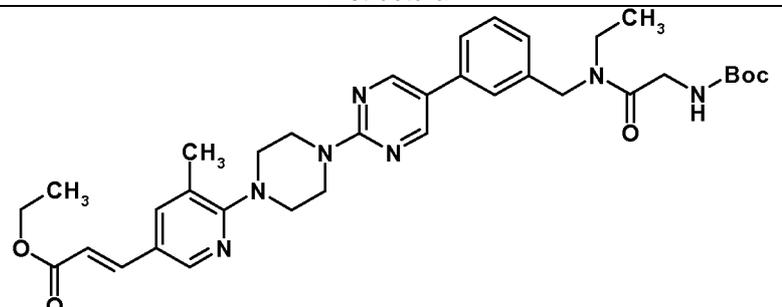
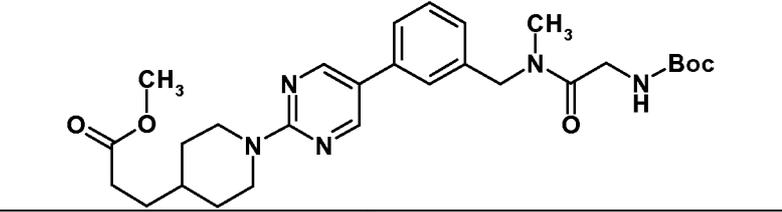
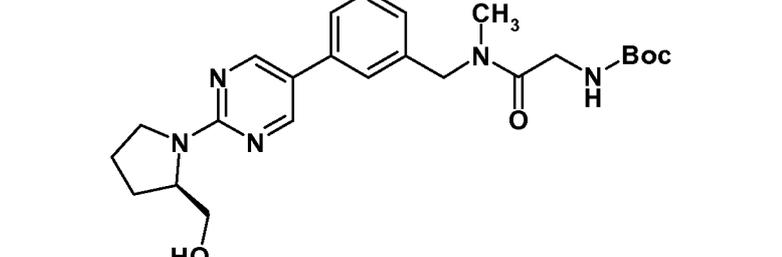
Rf	Sín	Estructura	Ácido
23	R17		-
24	R17		-
25	R17		-
26	R17		-
27	R17		-

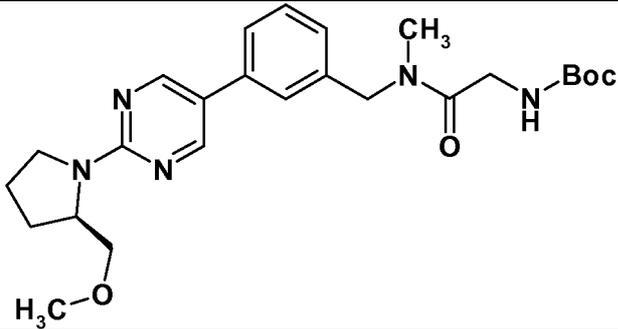
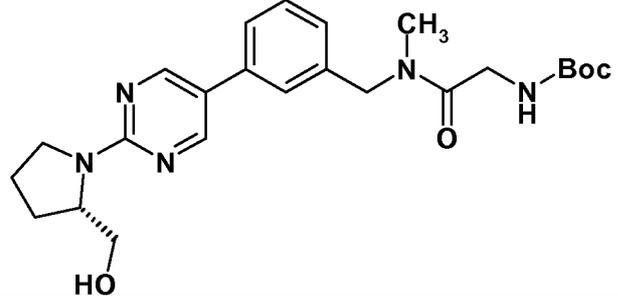
[Tabla 8]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
28	R17		-
29	R17		-

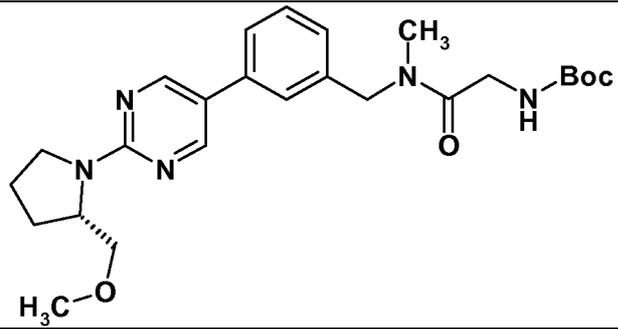
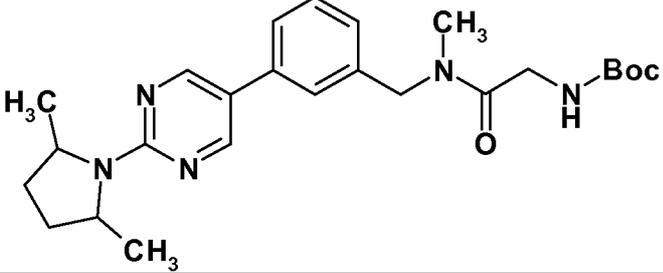
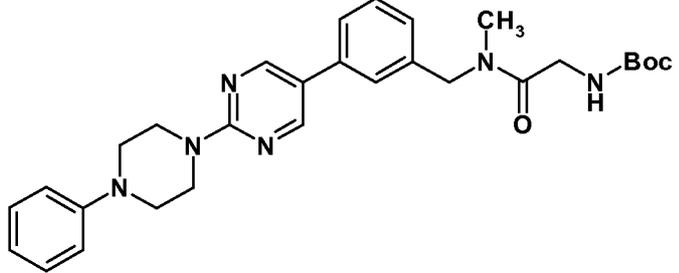
30	R17		-
31	R17		-
32	R17		-

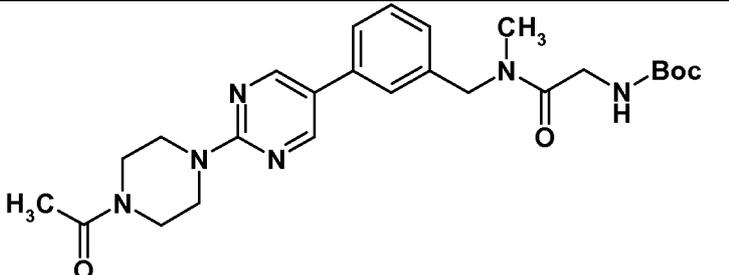
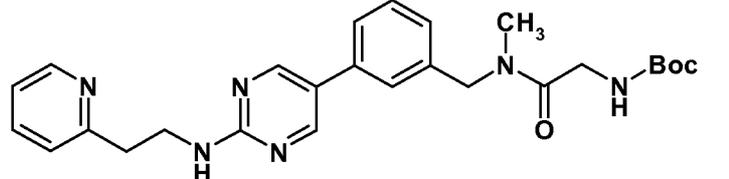
[Tabla 9]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
33	R17		-
34	R17		-
35	R17		-

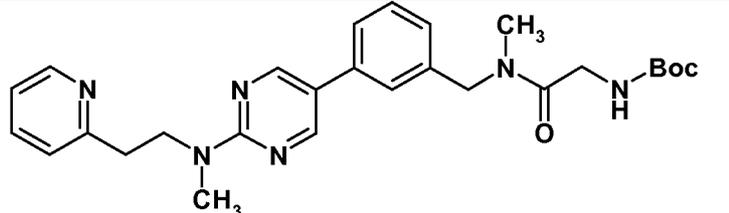
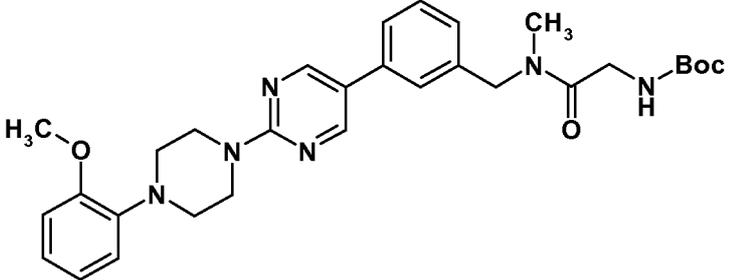
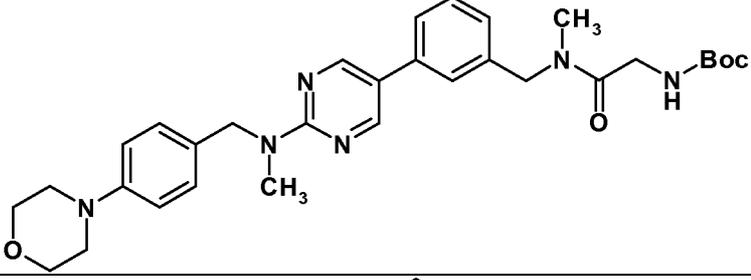
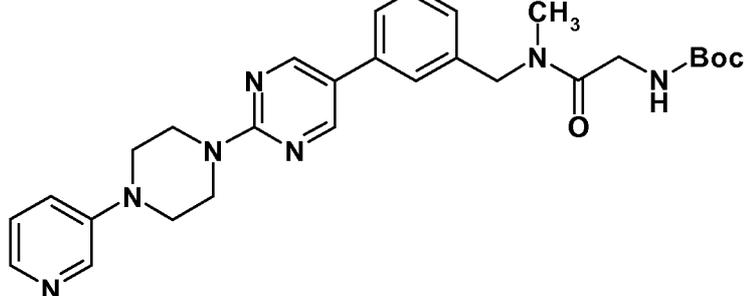
36	R17		-
37	R17		-

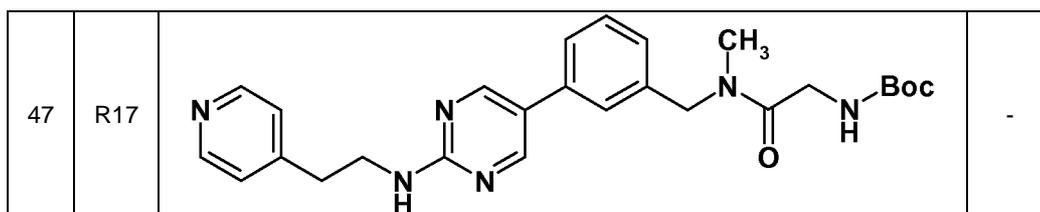
[Tabla 10]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
38	R17		-
39	R17		-
40	R17		-

41	R17		-
42	R17		-

[Tabla 11]

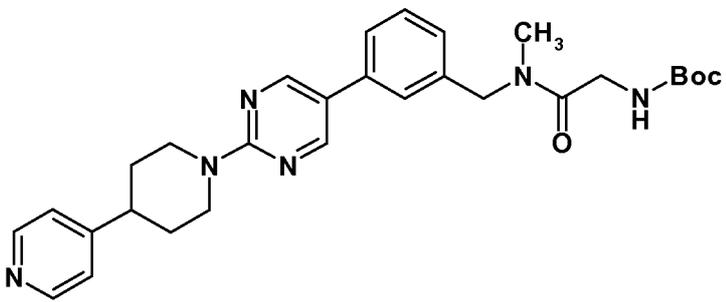
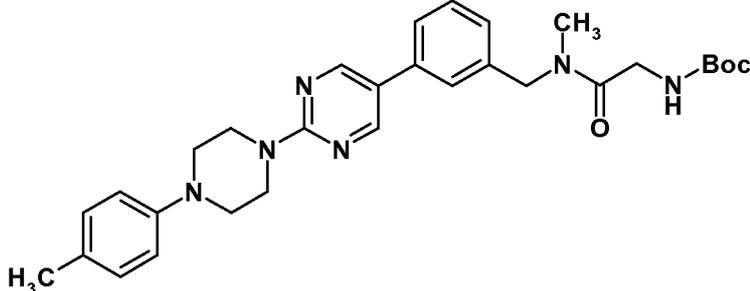
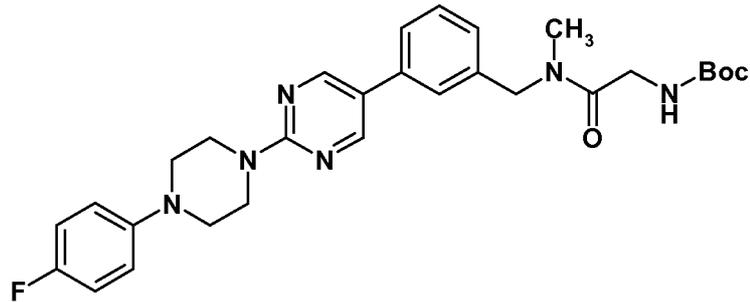
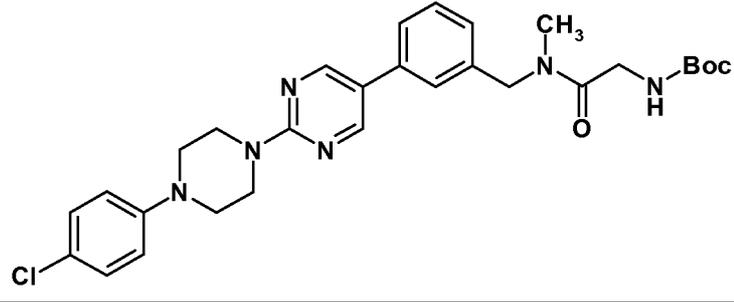
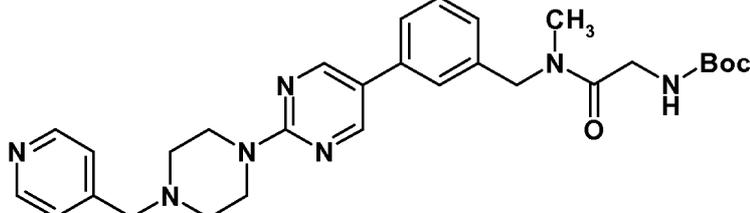
Rf	Sín	Estructura	Ácido
43	R17		-
44	R17		-
45	R17		-
46	R17		-



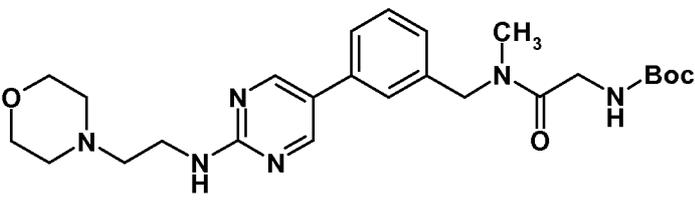
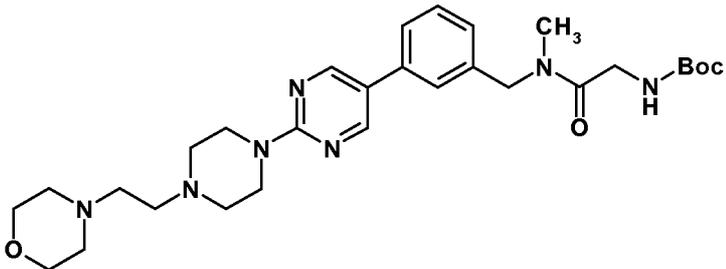
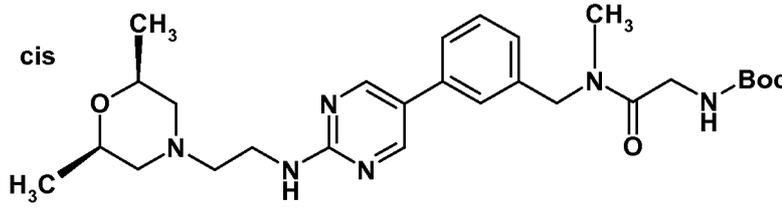
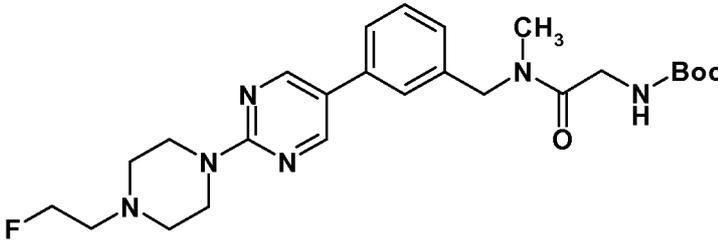
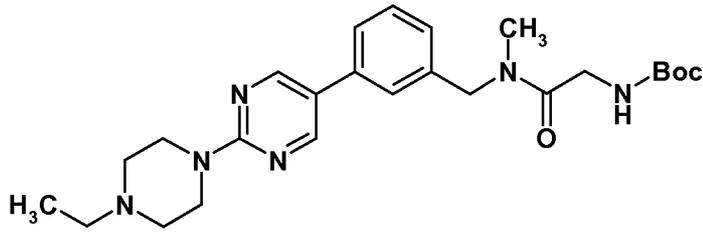
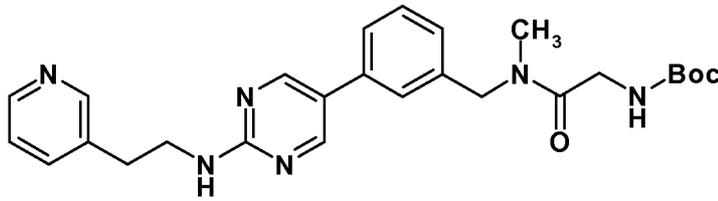
[Tabla 12]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
48	R17		-
49	R17		-
50	R17		-
51	R17		-

[Tabla 13]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
52	R17		-
53	R17		-
54	R17		-
55	R17		-
56	R17		-

[Tabla 14]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
57	R17		-
58	R17		-
59	R17		-
60	R17		-
61	R17		-
62	R17		-

[Tabla 15]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
63	R17		-
64	R17		-
65	R17		-
66	R17		-

[Tabla 16]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
67	R17		-
68	R17		-
69	R17		-
70	R17		-

[Tabla 17]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
71	R17		-
72	R17		-
73	R17		-
74	R17		-

[Tabla 18]

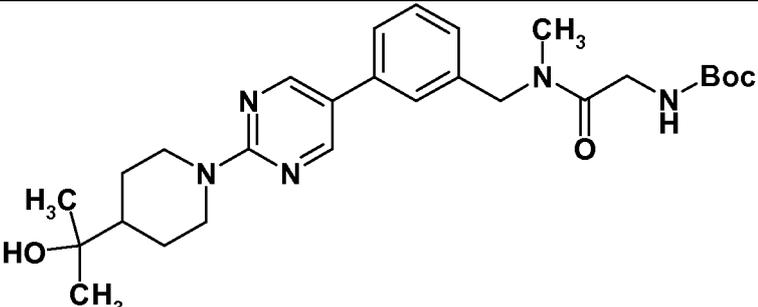
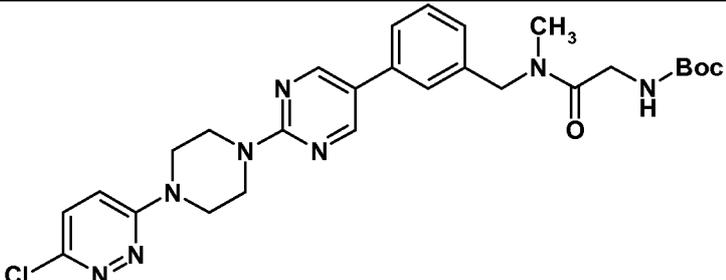
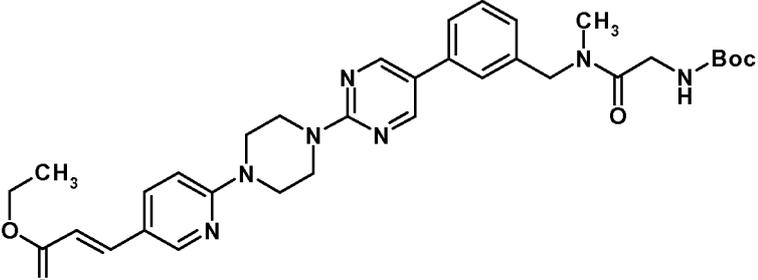
Rf	Sin	Estructura	Ácido
75	R17		-
76	R17		-
77	R17		-
78	R17		-
79	R17		-

[Tabla 19]

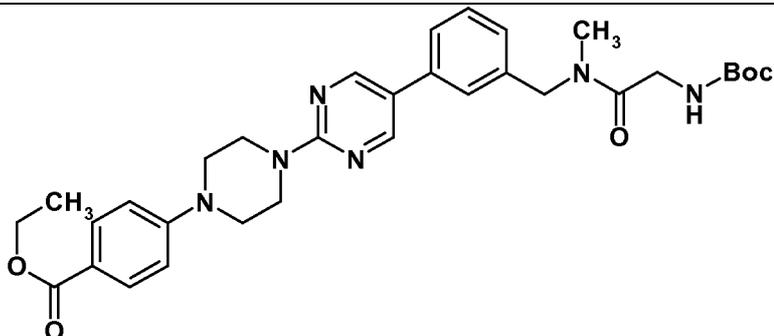
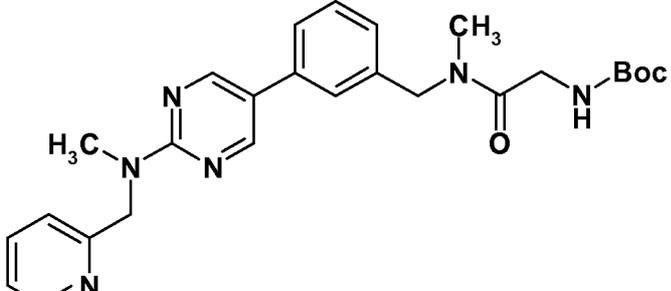
Rf	Sín	Estructura	Ácido
80	R17		-
81	R17		-
82	R17		-
83	R17		-

[Tabla 20]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
84	R17		-

85	R17		-
86	R17		-
87	R17		-

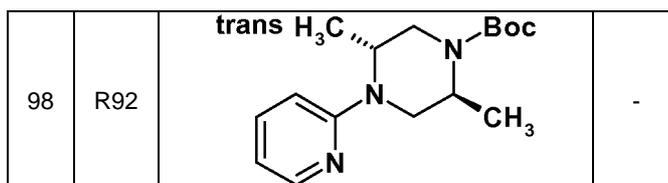
[Tabla 21]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
88	R17		-
89	R17		-

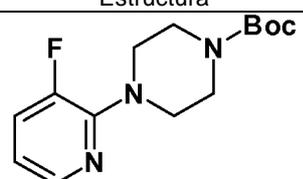
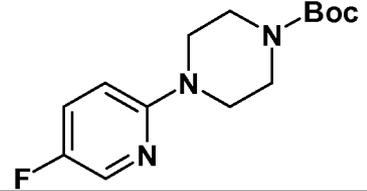
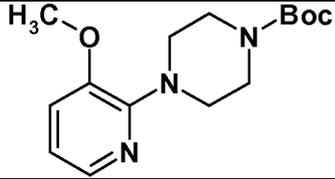
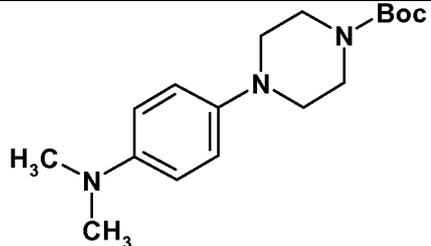
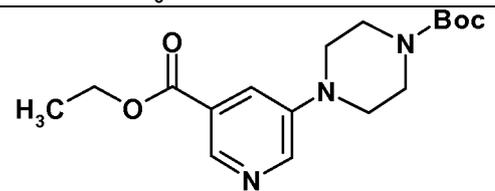
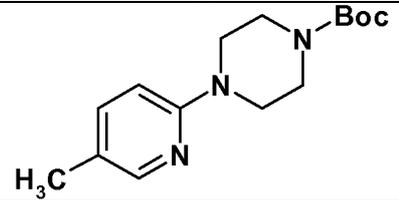
90	R17		-
91	R91		2HCl
92	R92		-

[Tabla 22]

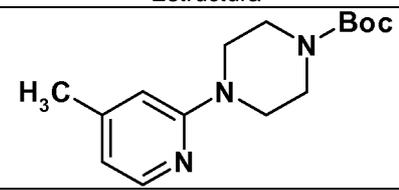
Rf	Sín	Estructura	Ácido
93	R92		-
94	R92		-
95	R92		-
96	R92		-
97	R92		-

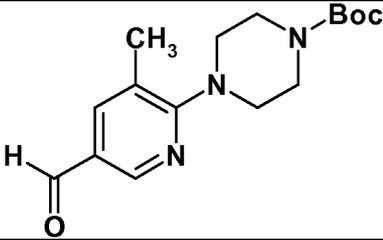
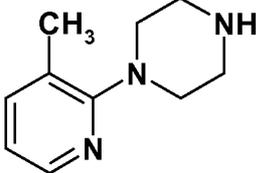
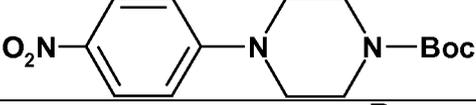
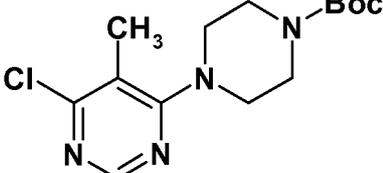
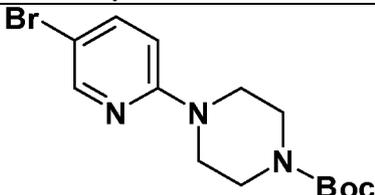


[Tabla 23]

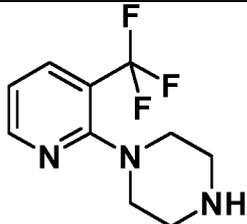
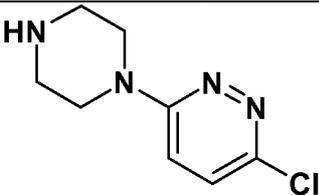
Rf	Sín	Estructura	Ácido
99	R92		-
100	R92		-
101	R92		-
102	R92		-
103	R92		-
104	R92		-

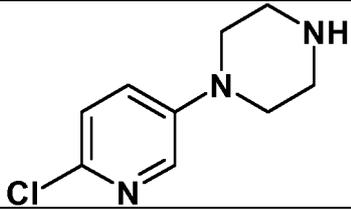
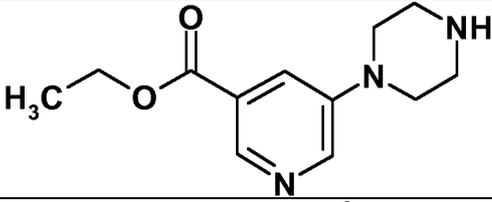
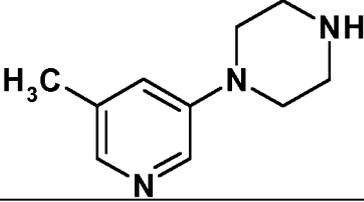
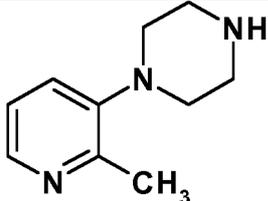
[Tabla 24]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
105	R92		-

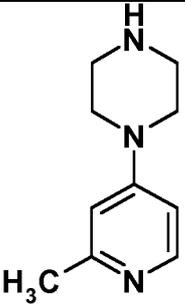
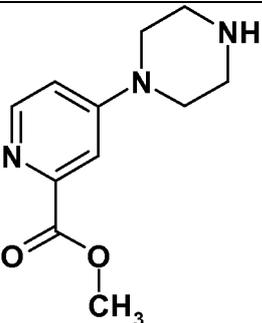
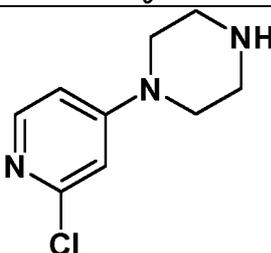
106	R92		-
107	R107		2HCl
108	R108		-
109	R108		-
110	R108		-
111	R108		-

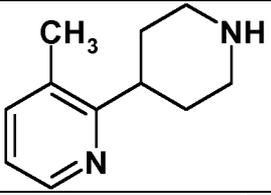
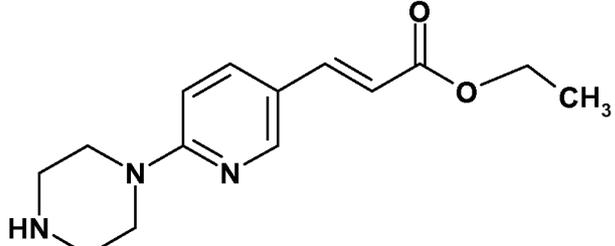
[Tabla 25]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
112	R112		2HCl
113	R112		-

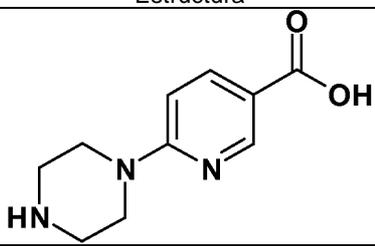
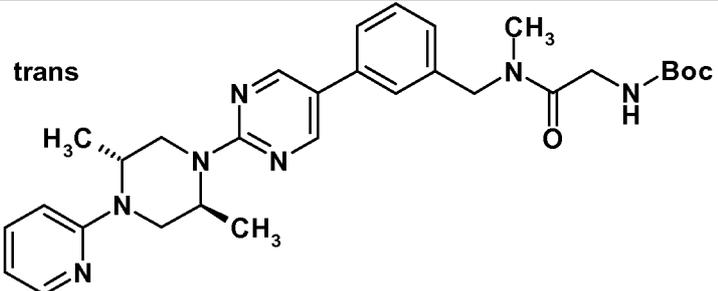
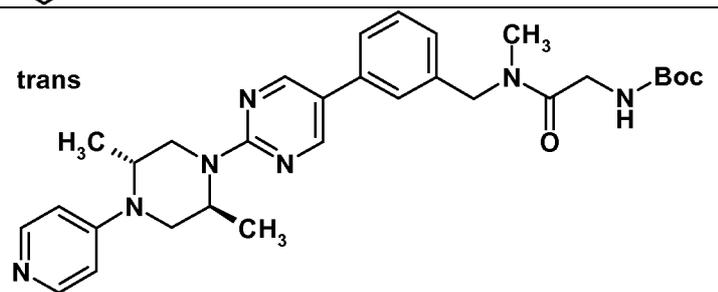
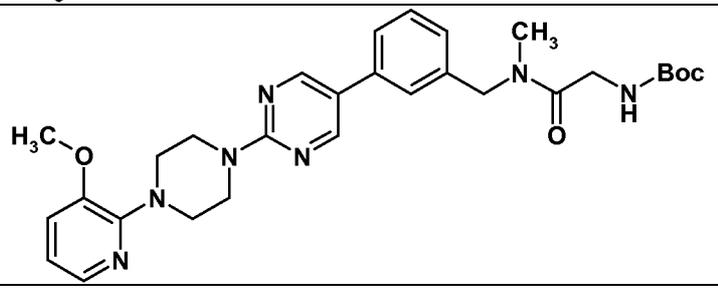
114	R112		-
115	R115		-
116	R115		3HCl
117	R115		3HCl

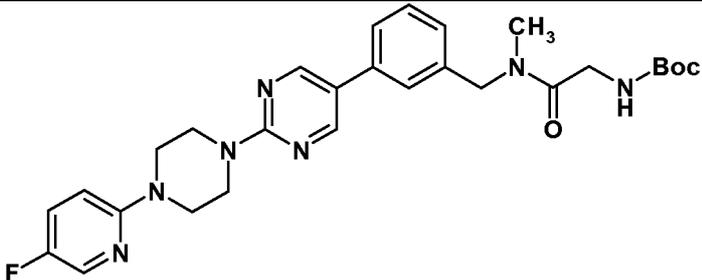
[Tabla 26]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
118	R115		2HCl
119	R115		2HCl
120	R115		2HCl

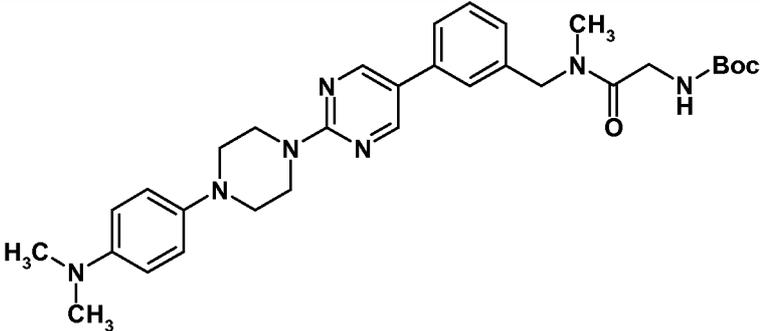
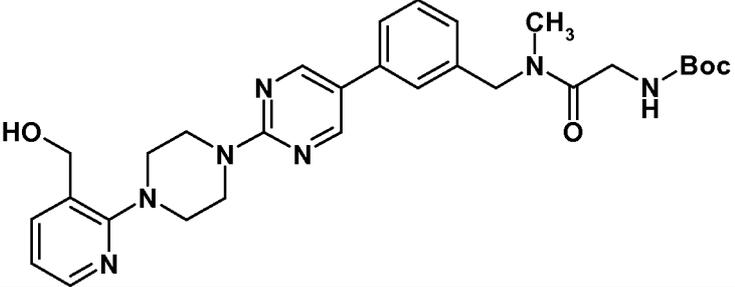
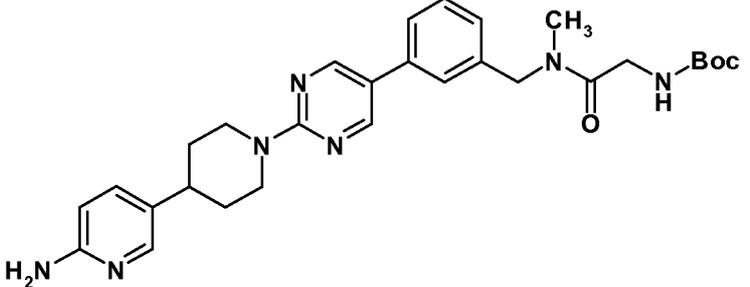
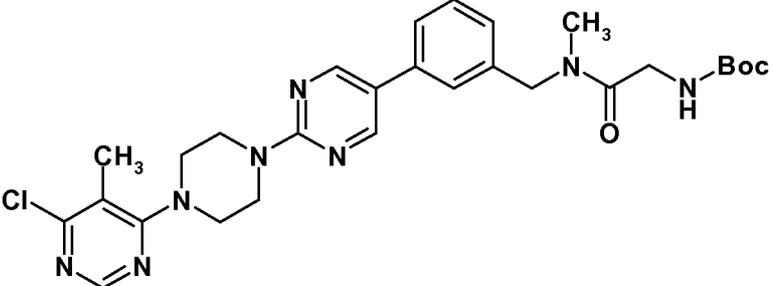
121	R115		2HCl
122	R115		2HCl

[Tabla 27]

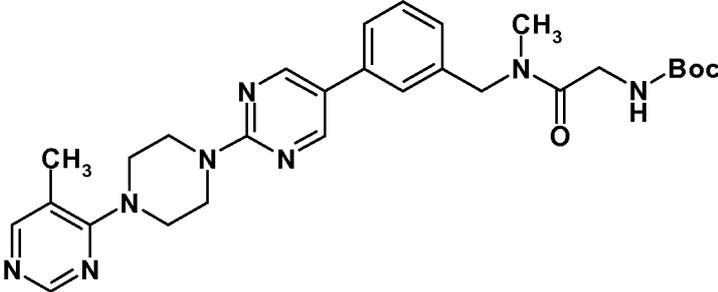
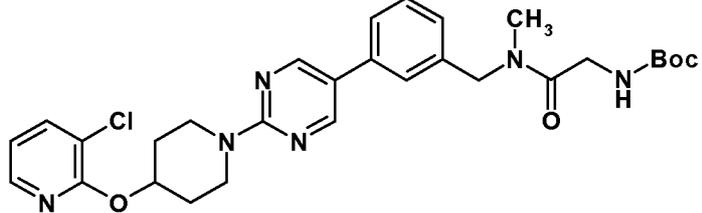
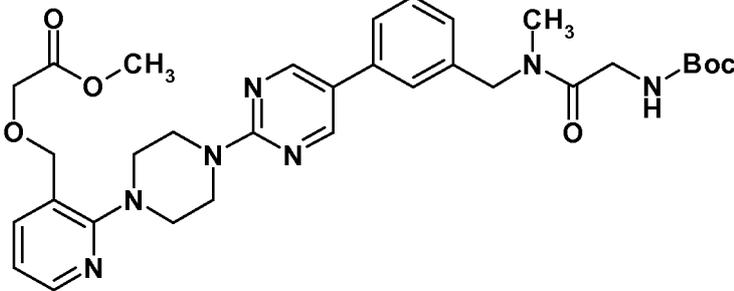
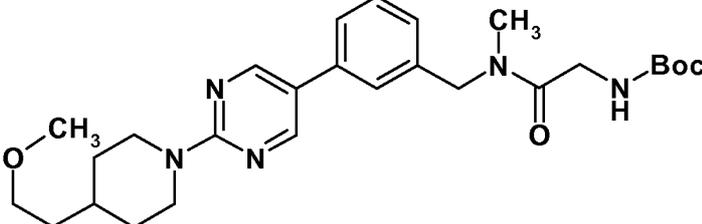
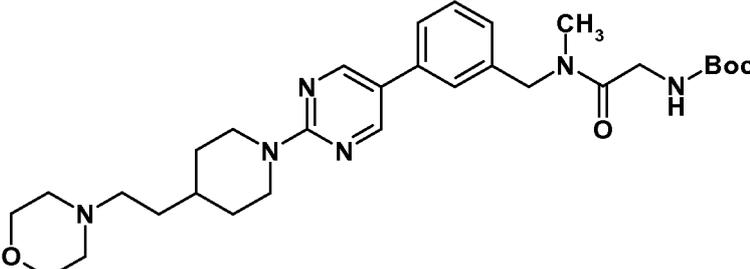
Rf	Sín	Estructura	Ácido
123	R115		2HCl
124	R124	<b>trans</b> 	-
125	R124	<b>trans</b> 	-
126	R124		-

127	R124		-
-----	------	--	---

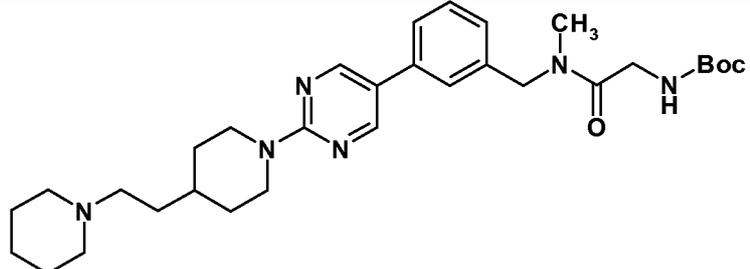
[Tabla 28]

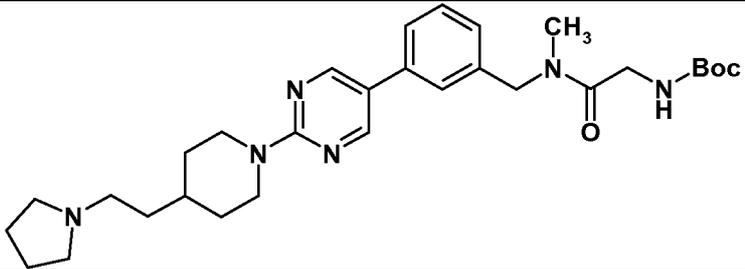
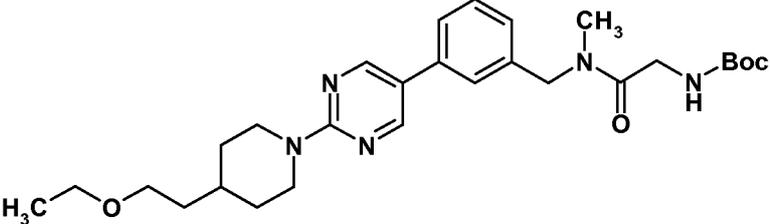
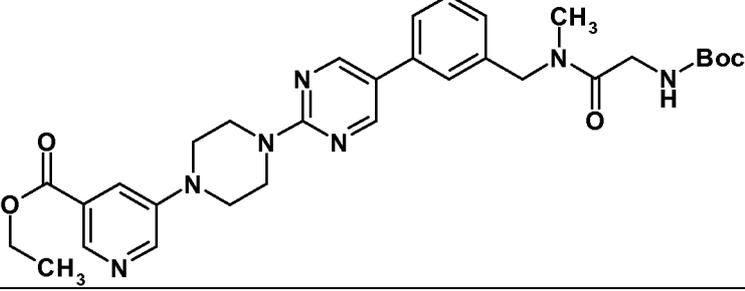
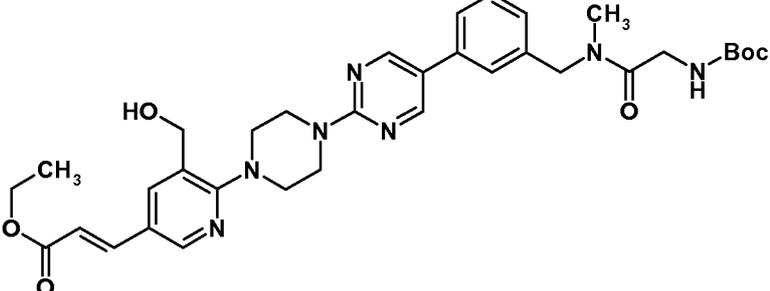
Rf	Sín	Estructura	Ácido
128	R124		-
129	R124		-
130	R124		-
131	R124		-

[Tabla 29]

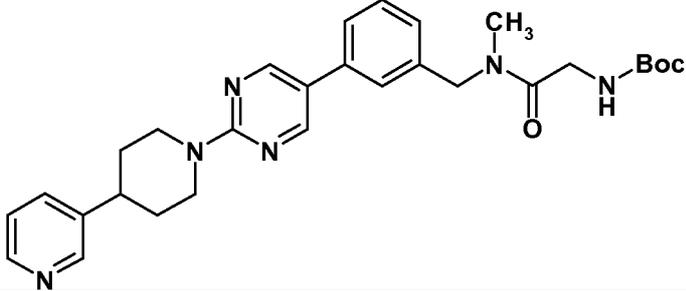
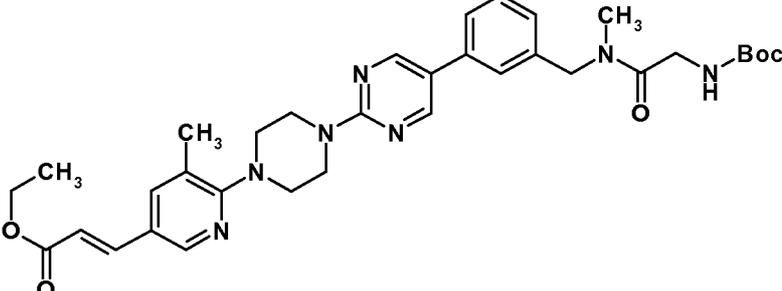
Rf	Sín	Estructura	Ácido
132	R124		-
133	R124		-
134	R124		-
135	R124		-
136	R124		-

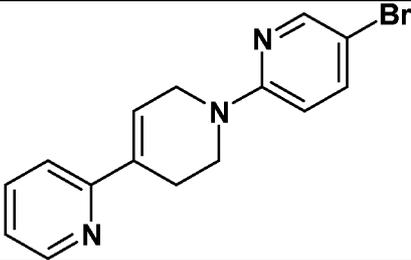
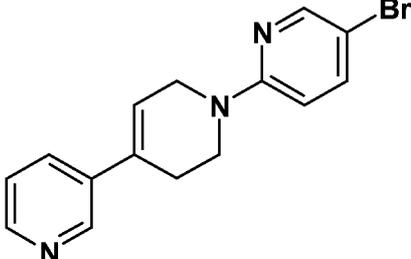
[Tabla 30]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
137	R124		-

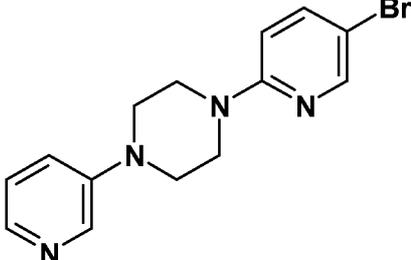
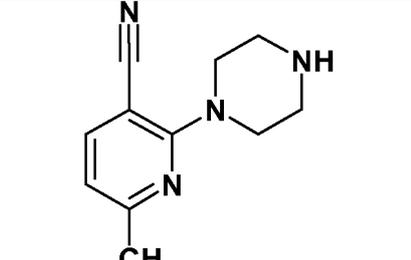
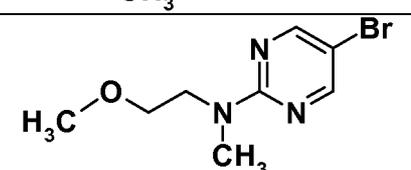
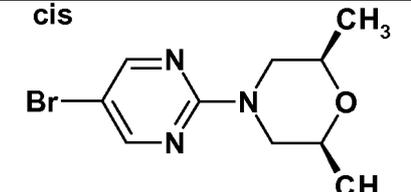
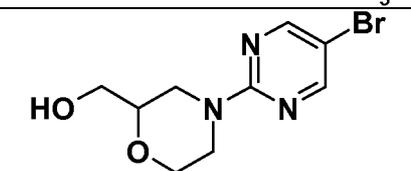
138	R124		-
139	R124		-
140	R124		-
141	R124		-

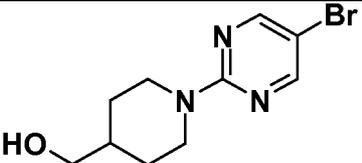
[Tabla 31]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
142	R124		-
143	R124		-

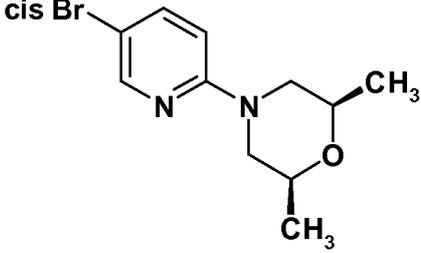
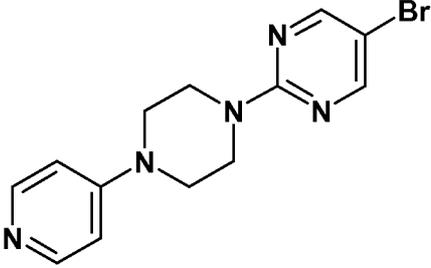
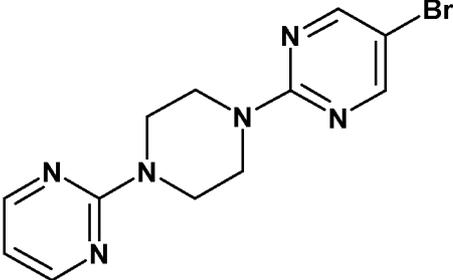
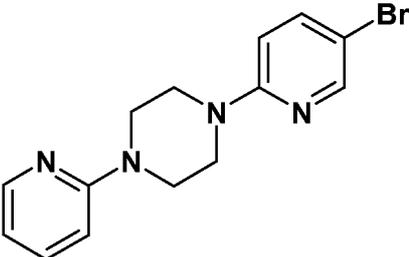
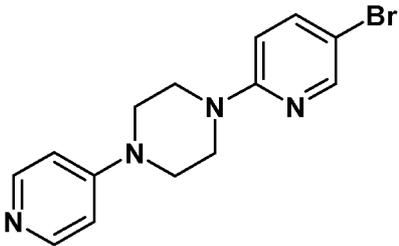
144	R144		-
145	R144		-

[Tabla 32]

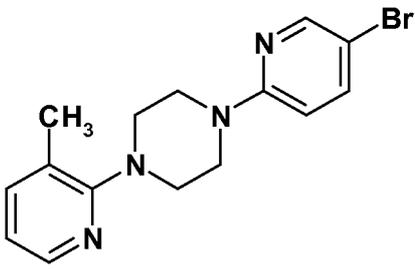
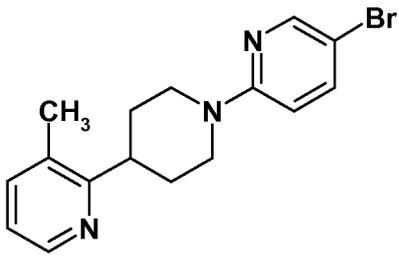
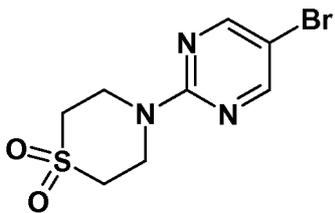
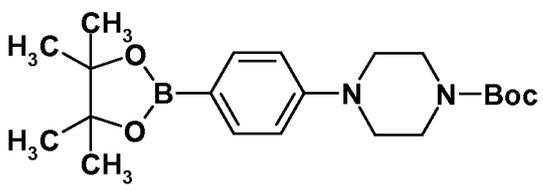
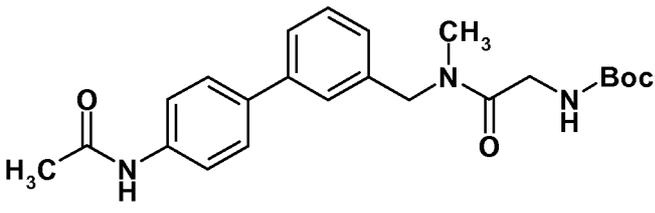
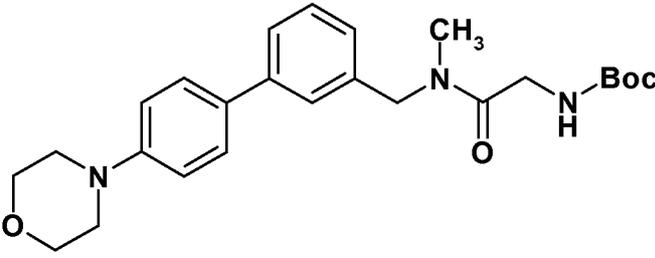
Rf	Sín	Estructura	Ácido
146	R146		-
147	R147		-
148	R148		-
149	R148	<i>cis</i> 	-
150	R148		-

151	R148		-
-----	------	--	---

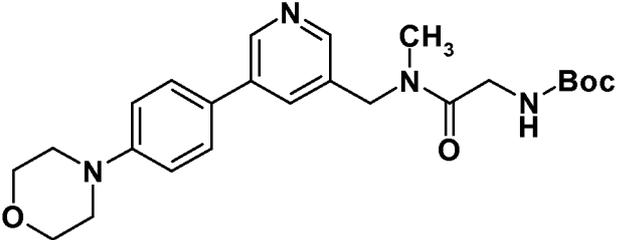
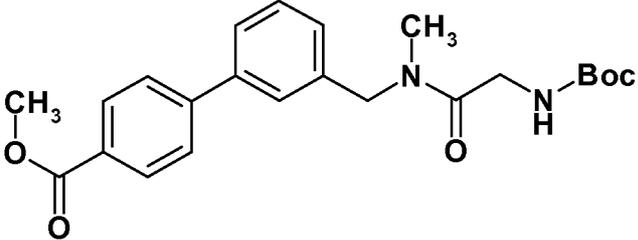
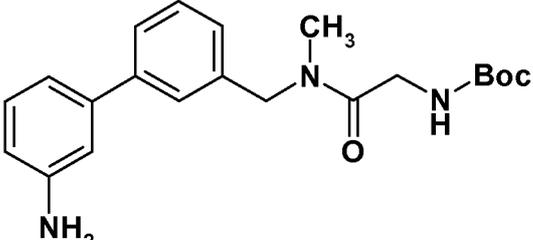
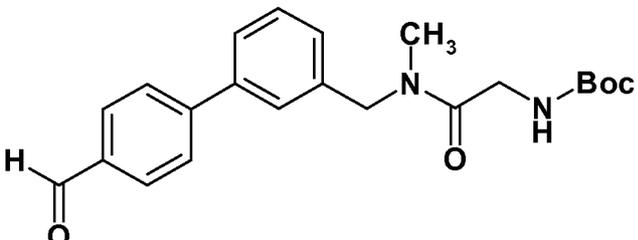
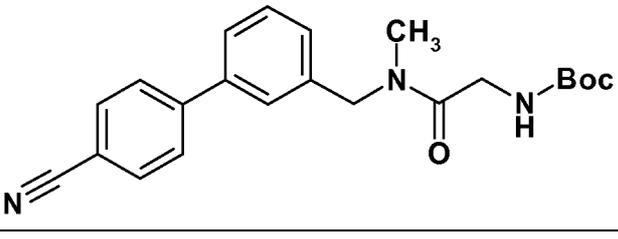
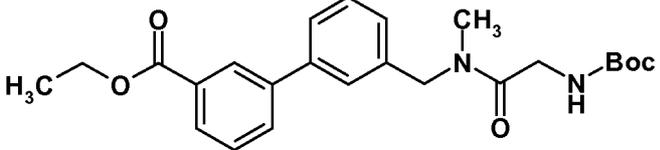
[Tabla 33]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
152	R148		-
153	R148		-
154	R148		-
155	R148		-
156	R148		-

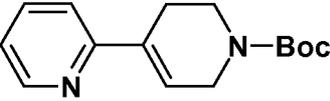
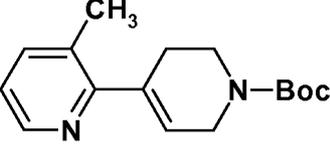
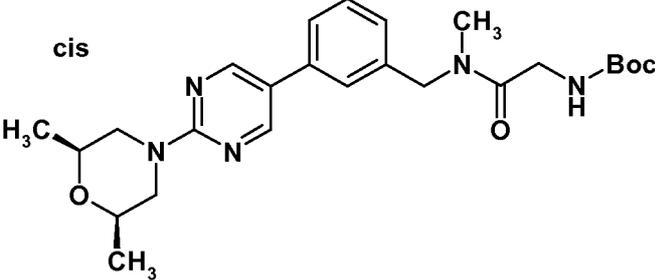
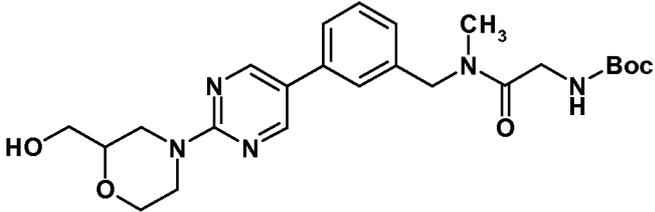
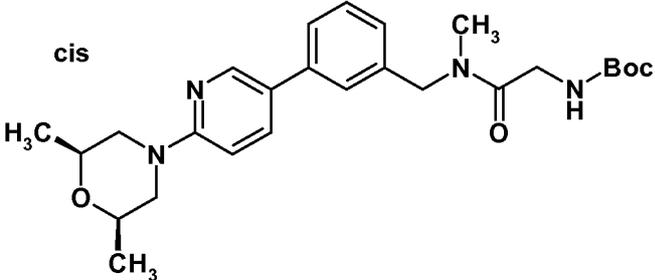
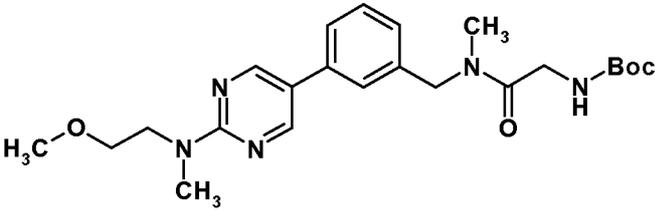
[Tabla 34]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
157	R148		-
158	R148		-
159	R148		-
160	R160		-
161	R161		-
162	R161		-

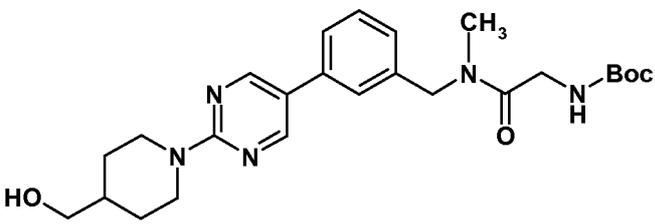
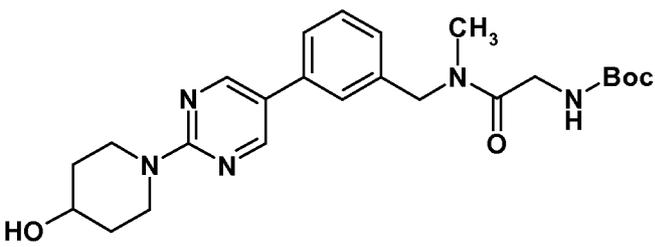
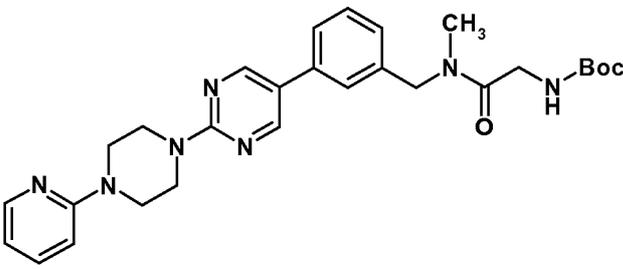
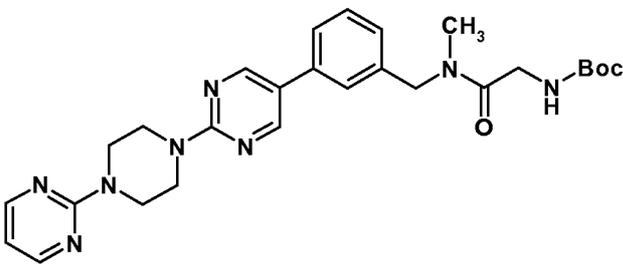
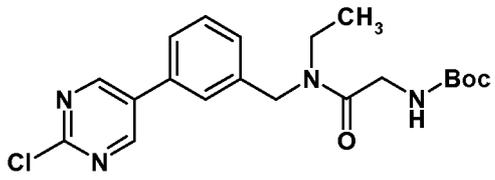
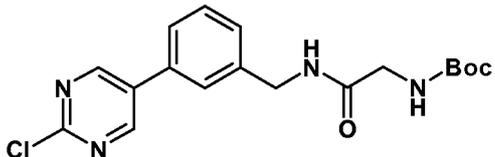
[Tabla 35]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
163	R161		-
164	R161		-
165	R161		-
166	R161		-
167	R161		-
168	R161		-

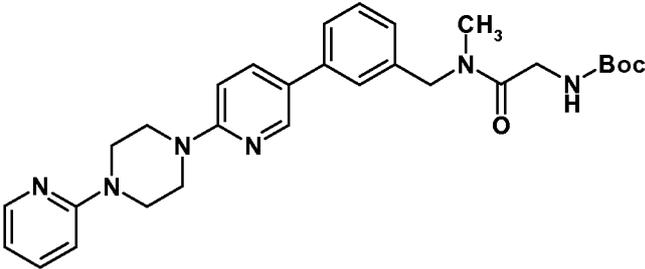
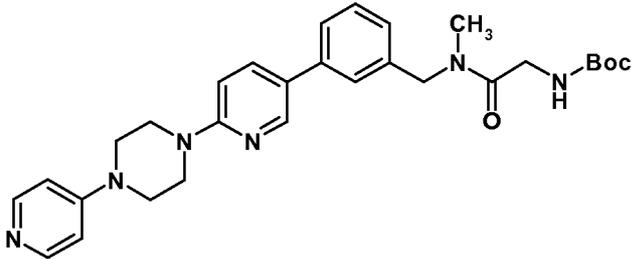
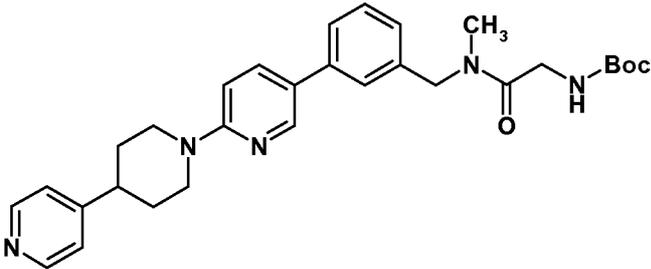
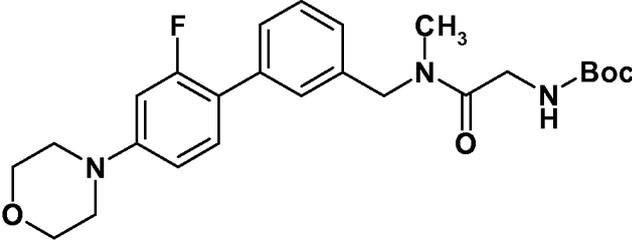
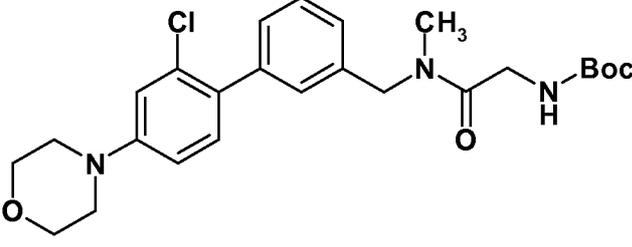
[Tabla 36]

Rf	Sín	Estructura	Ácio
169	R161		-
170	R161		-
171	R171		-
172	R171		-
173	R171		-
174	R171		-

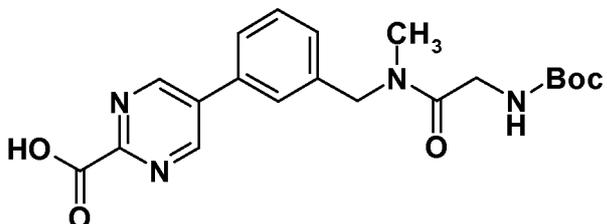
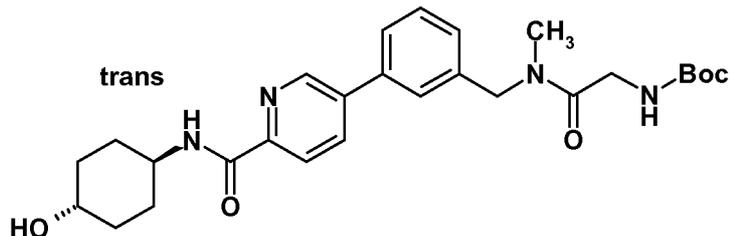
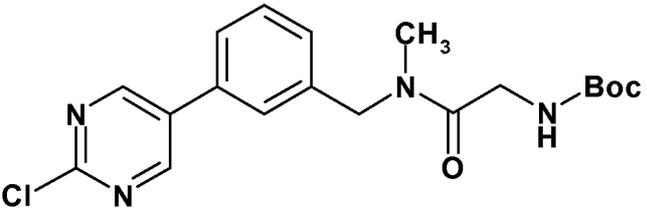
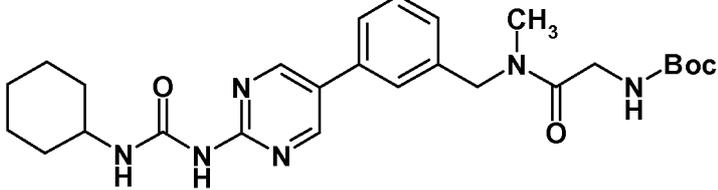
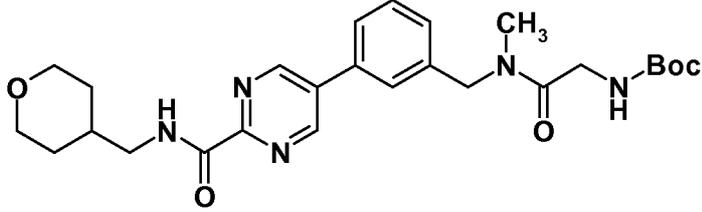
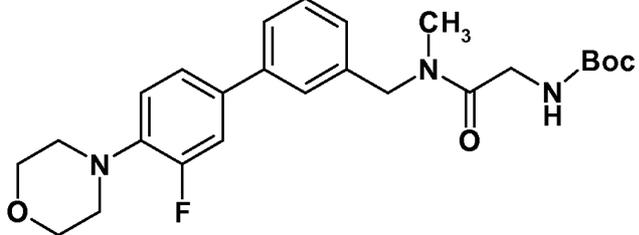
[Tabla 37]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
175	R171		-
176	R171		-
177	R171		-
178	R171		-
179	R171		-
180	R171		-

[Tabla 38]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
181	R171		-
182	R171		-
183	R171		-
184	R171		-
185	R171		-

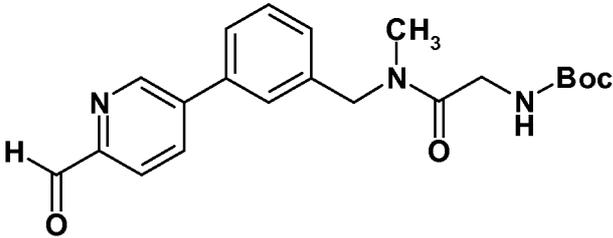
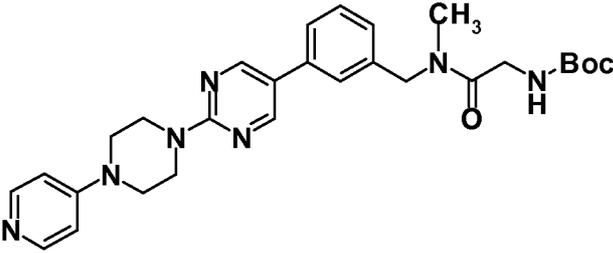
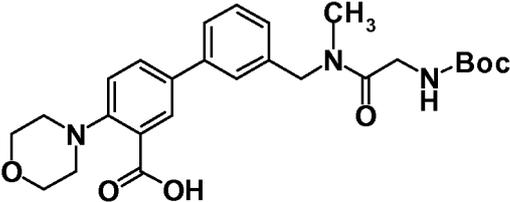
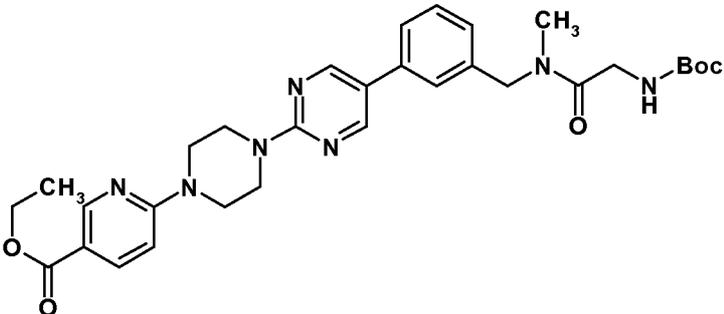
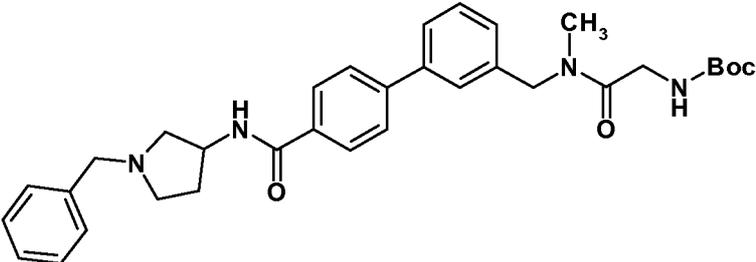
[Tabla 39]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
186	R171		-
187	R171	<i>trans</i> 	-
188	R171		-
189	R171		-
190	R171		-
191	R171		-

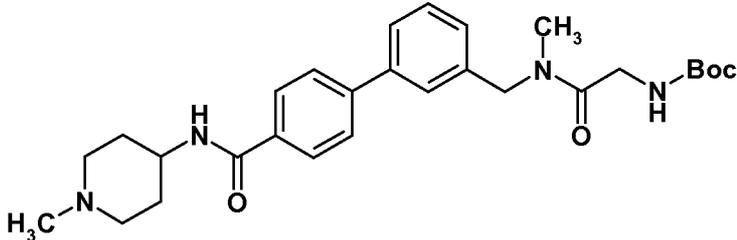
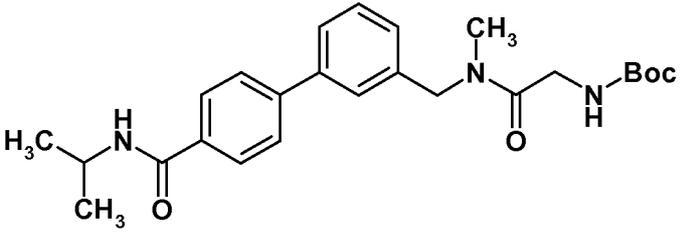
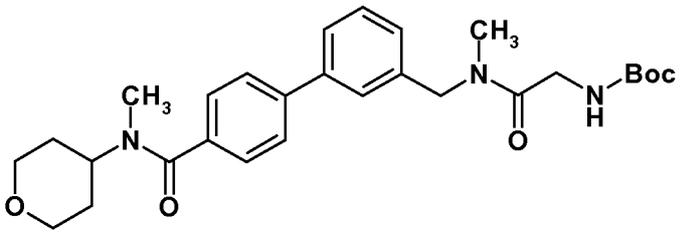
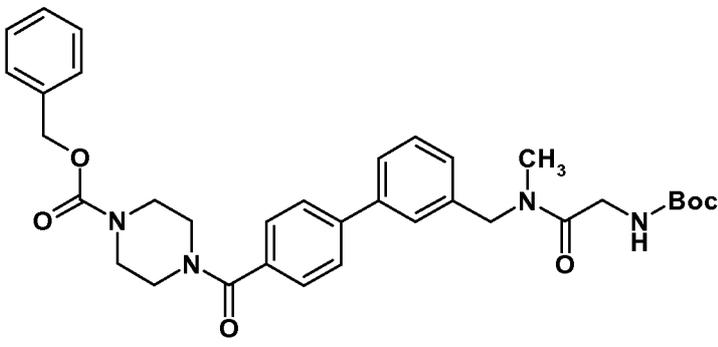
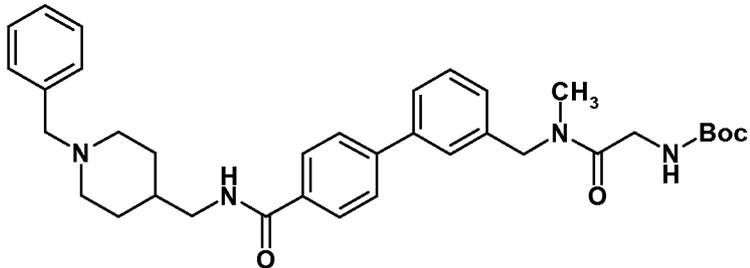
[Tabla 40]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
192	R171		-
193	R171		-
194	R171		-
195	R171		-
196	R171		-

[Tabla 41]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
197	R171		-
198	R171		-
199	R171		-
200	R200		-
201	R201		-

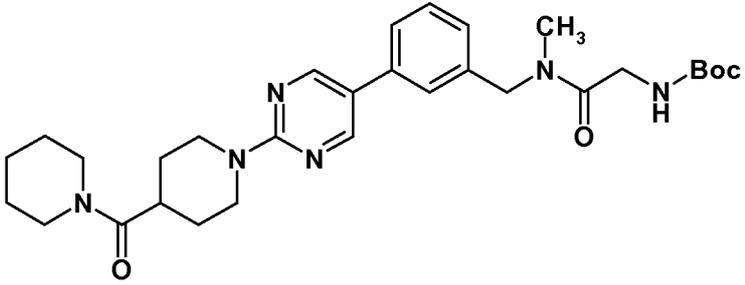
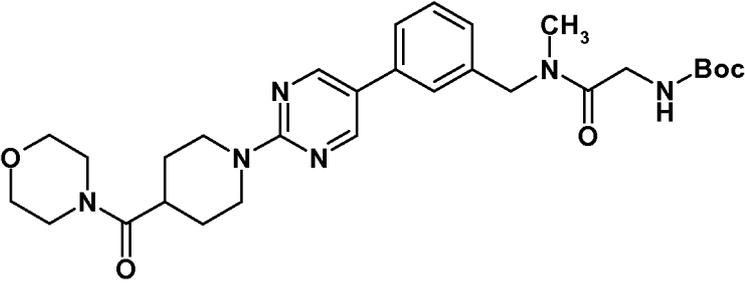
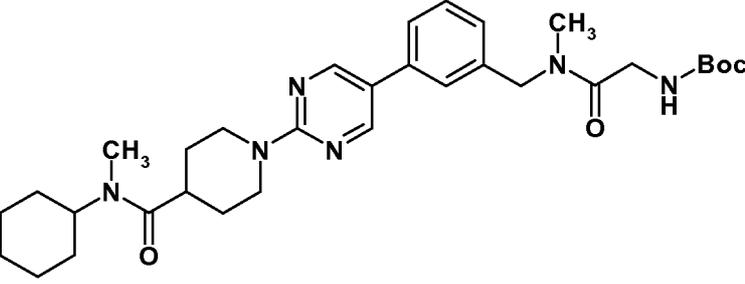
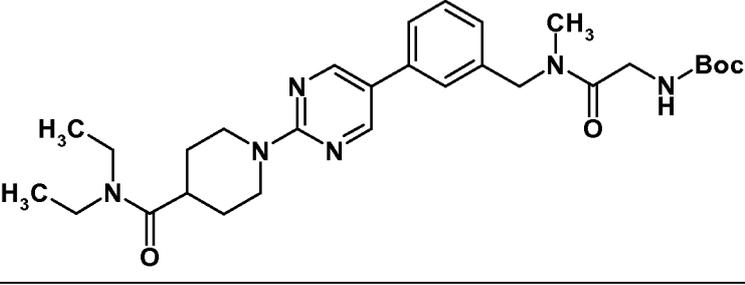
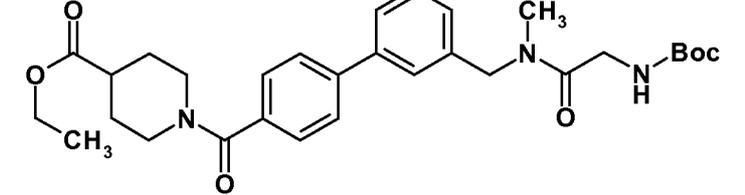
[Tabla 42]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
202	R201		-
203	R201		-
204	R201		-
205	R201		-
206	R201		-

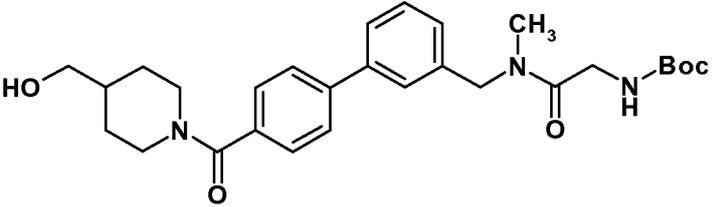
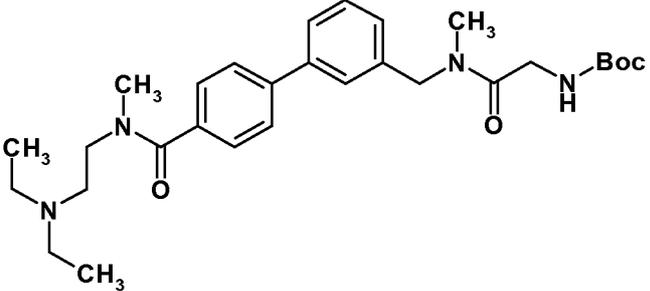
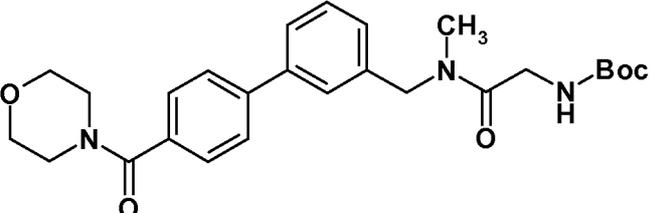
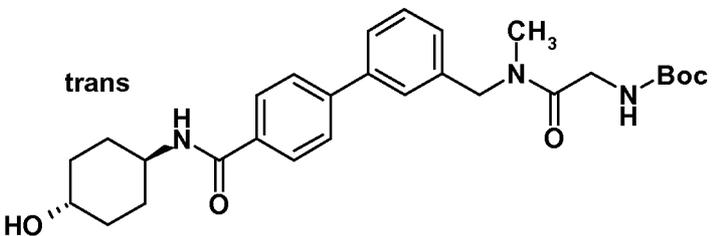
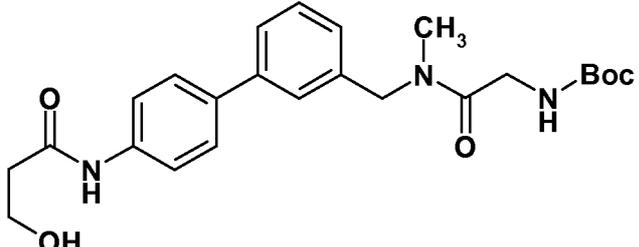
[Tabla 43]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
207	R201		-
208	R201		-
209	R201		-
210	R201		-
211	R201		-
212	R201		-

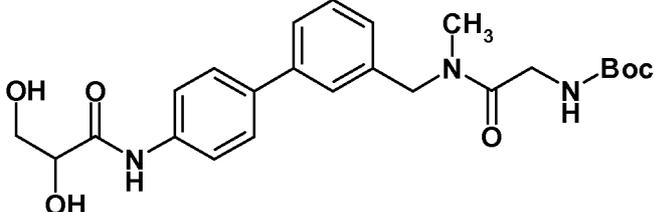
[Tabla 44]

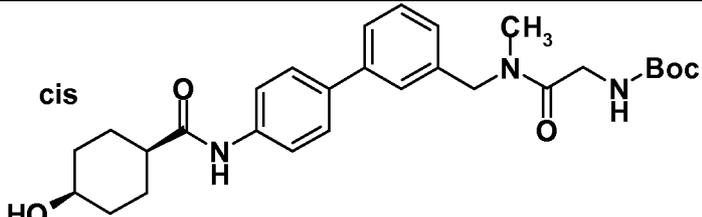
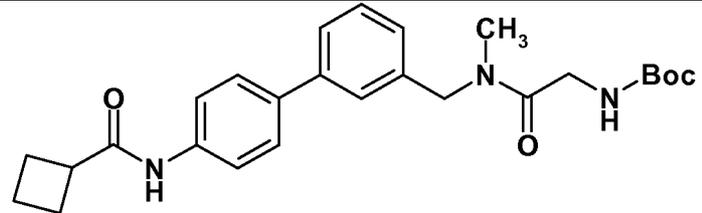
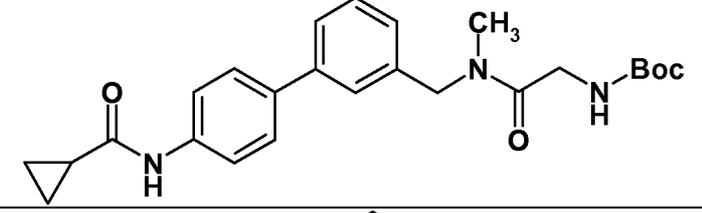
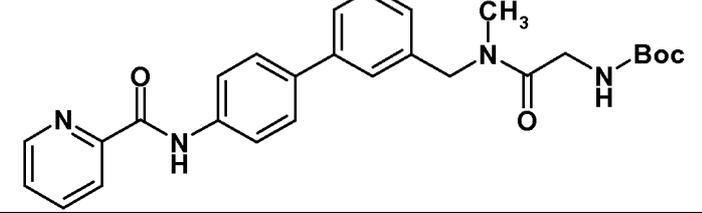
Rf	Sín	Estructura	Ácido
213	R201		-
214	R201		-
215	R201		-
216	R201		-
217	R201		-

[Tabla 45]

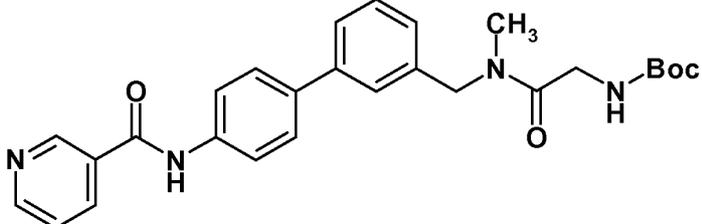
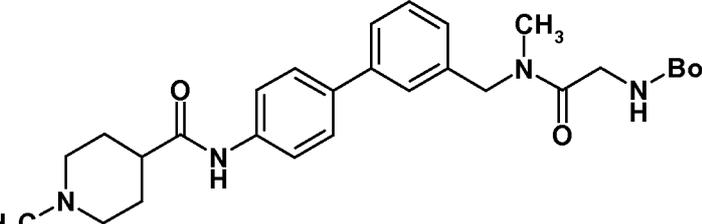
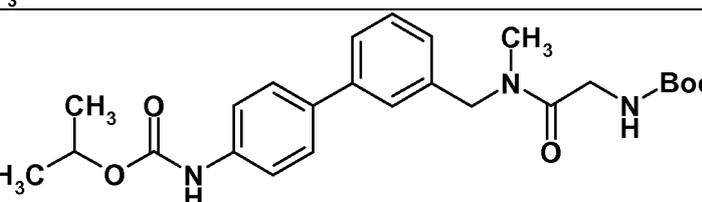
Rf	Sín	Estructura	Ácido
218	R201		-
219	R201		-
220	R201		-
221	R201		-
222	R222		-

[Tabla 46]

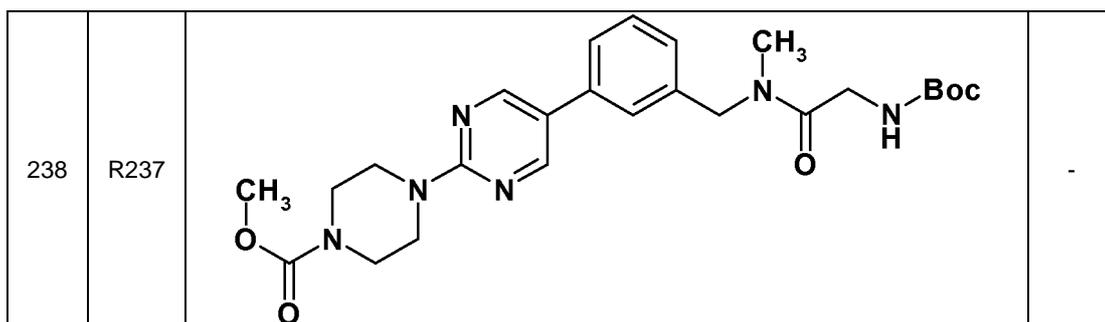
Rf	Sín	Estructura	Ácido
223	R222		-

224	R222		-
225	R222		-
226	R222		-
227	R222		-

[Tabla 47]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
228	R222		-
229	R222		-
230	R230		-





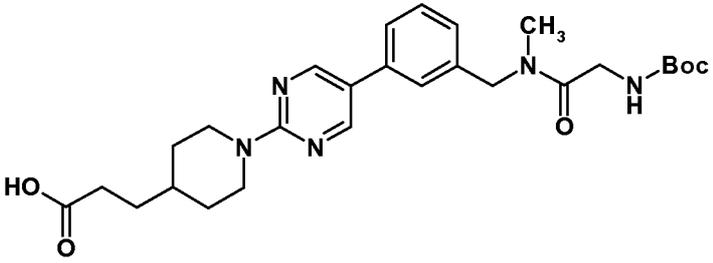
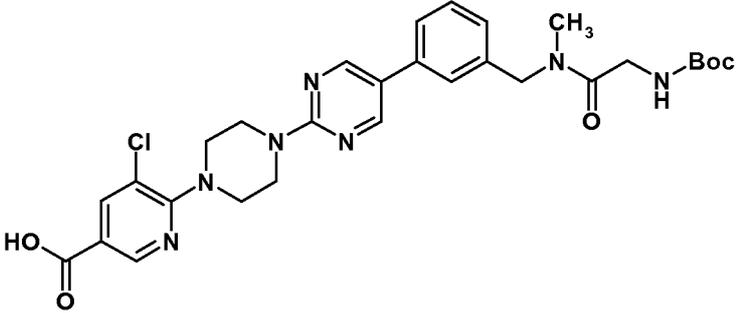
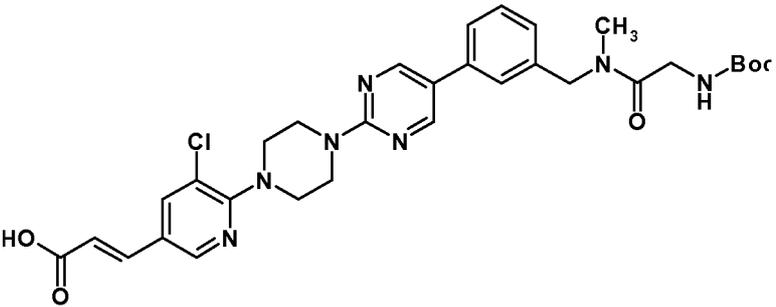
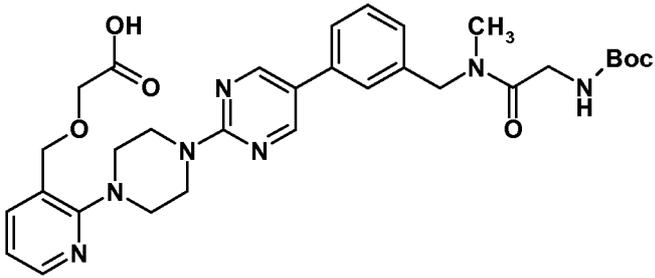
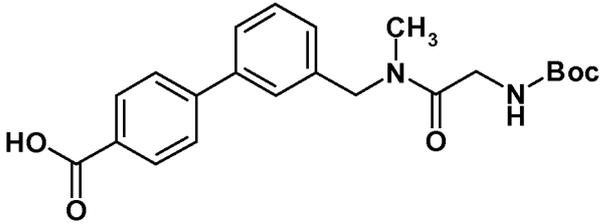
[Tabla 49]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
239	R237		-
240	R237		-
241	R237		-
242	R237		-

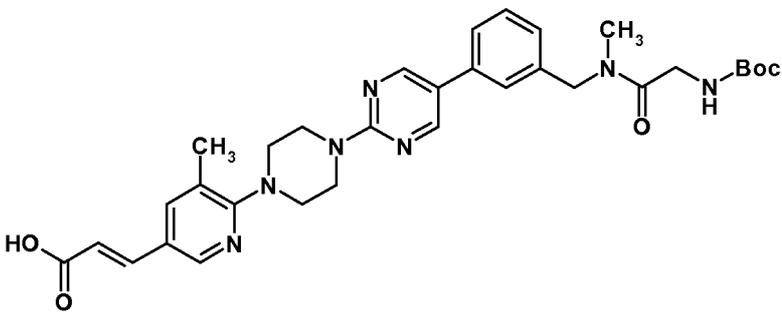
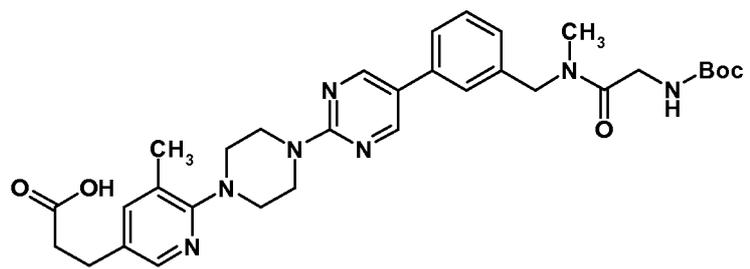
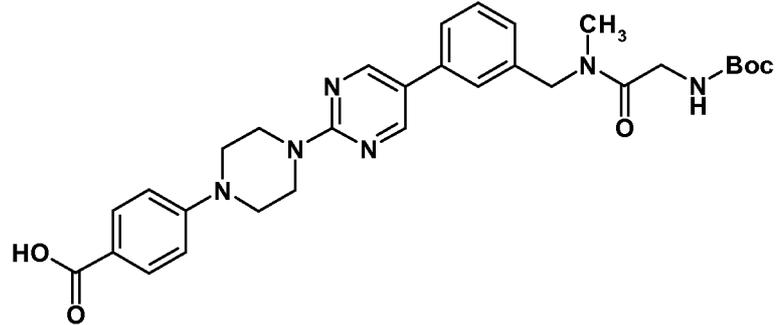
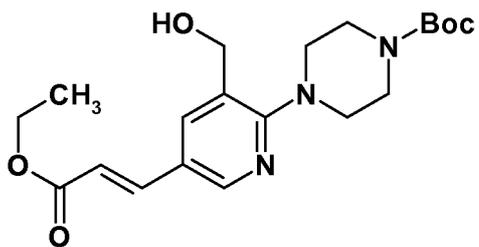
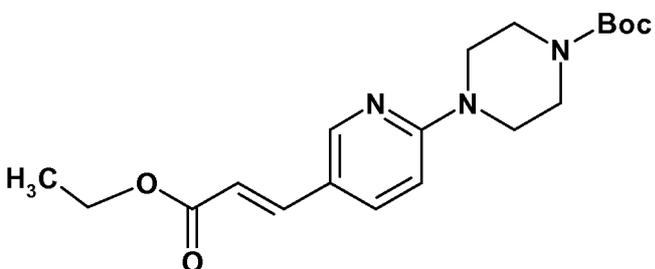
[Tabla 50]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
243	R237		-
244	R237		-
245	R245		-
246	R245		-

[Tabla 51]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
247	R245		-
248	R245		-
249	R245		-
250	R245		-
251	R245		-

[Tabla 52]

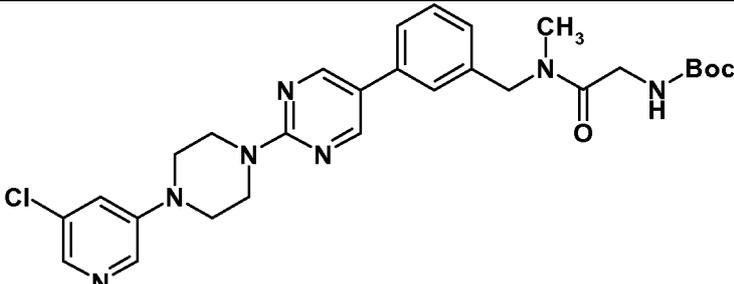
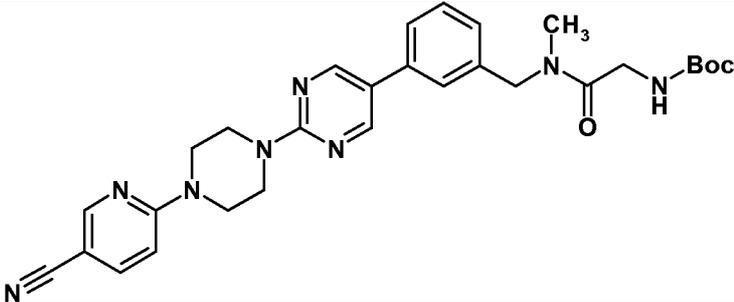
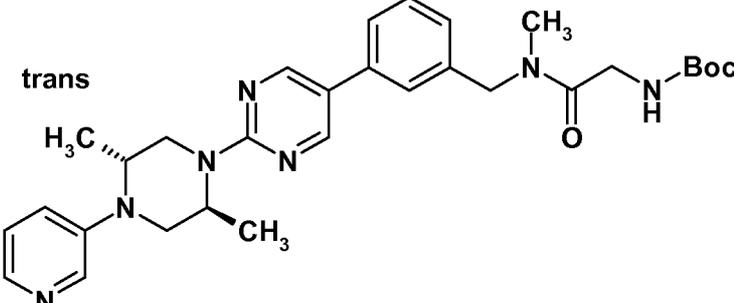
Rf	Sin	Estructura	Ácido
252	R245		-
253	R245		-
254	R245		-
255	R255		-
256	R255		-

[Tabla 53]

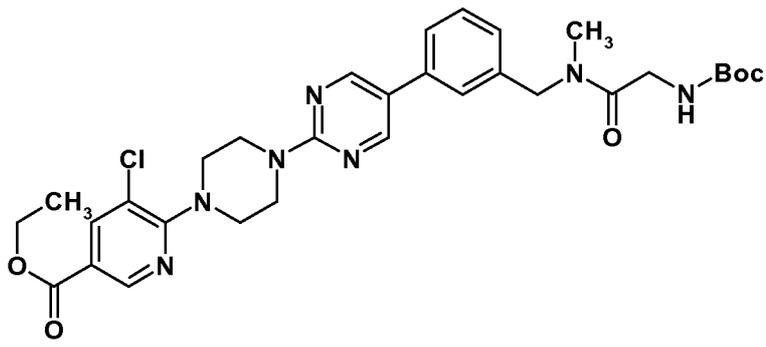
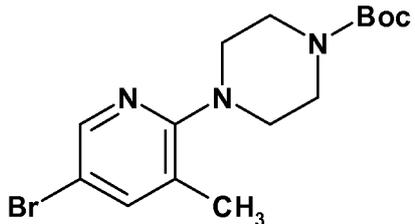
Rf	Sín	Estructura	Ácido
257	R257		-
258	R258		-
259	R259		-
260	R260		-
261	R261		-

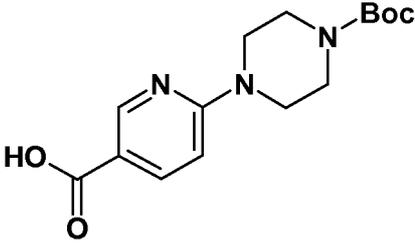
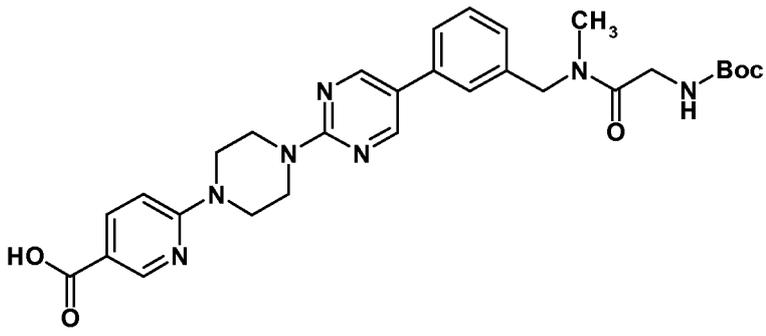
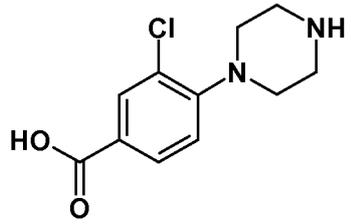
[Tabla 54]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
262	R261		-

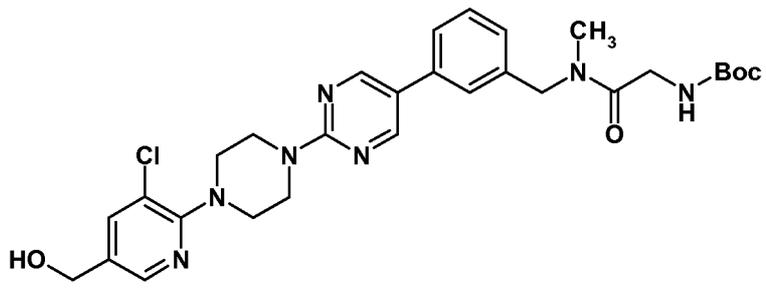
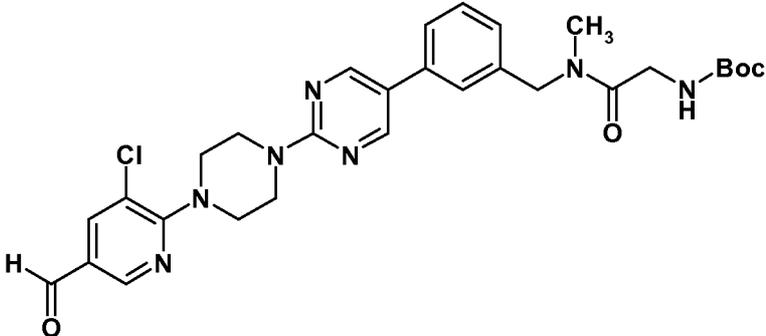
263	R261		-
264	R261		-
265	R261	<b>trans</b> 	-

[Tabla 55]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
266	R266		-
267	R266		-

268	R266		-
269	R266		-
270	R270		Hel

[Tabla 56]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
271	R271		-
272	R272		-

273	R273		-
274	R274		-
275	R274		-

[Tabla 57]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
276	R276		-
277	R277		-
278	R278		-

279	R278		-
280	R278		-
281	R278		-

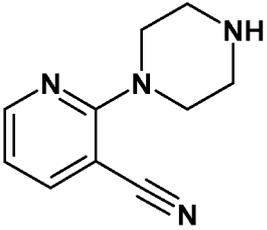
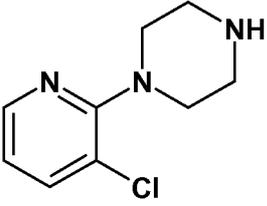
[Tabla 58]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
282	R278		-
283	R278		-
284	R278		-

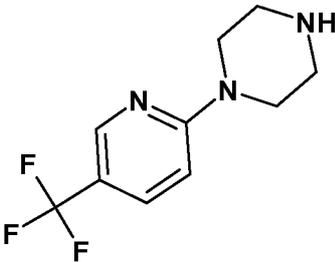
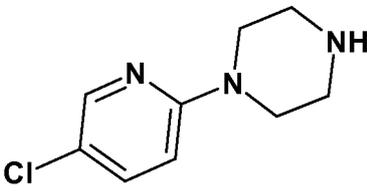
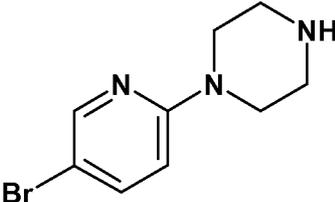
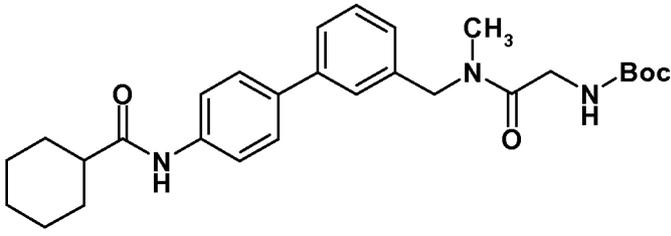
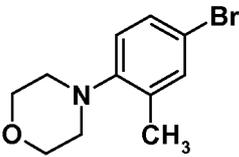
285	R285		-
286	R286		-

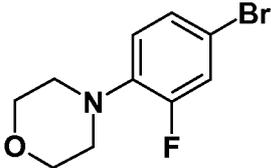
[Tabla 59]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
287	R287		-
288	R288	<b>trans</b> 	-
289	R288		-
290	R288		-

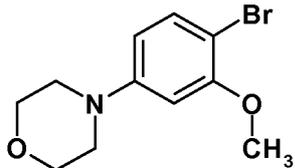
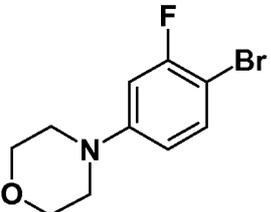
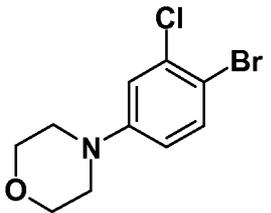
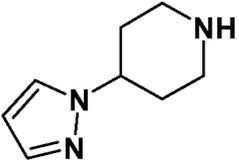
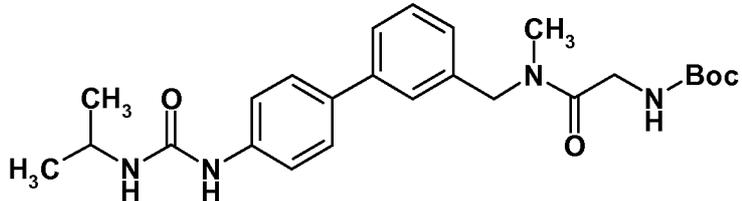
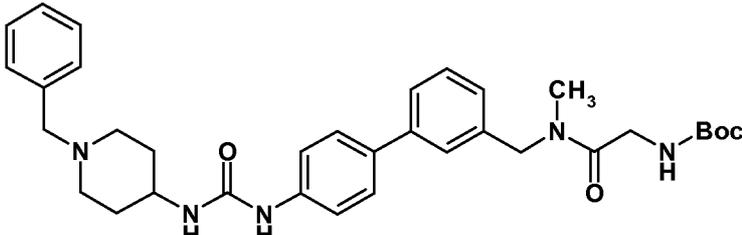
291	R288		-
292	R288		-

[Tabla 60]

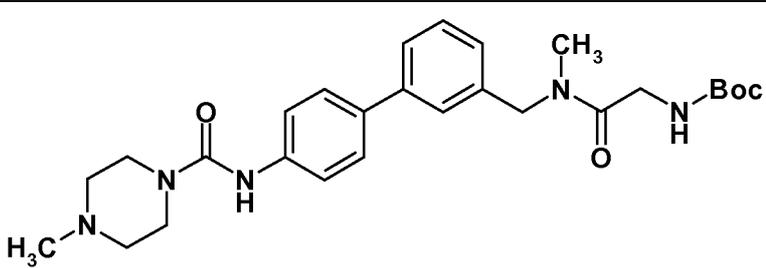
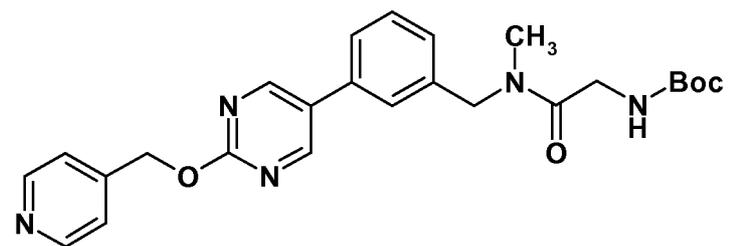
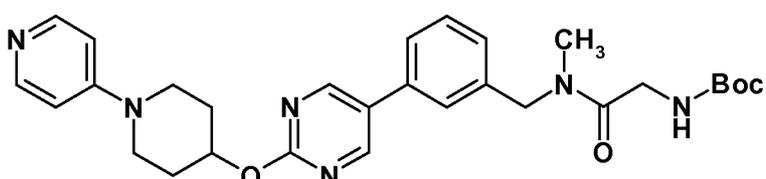
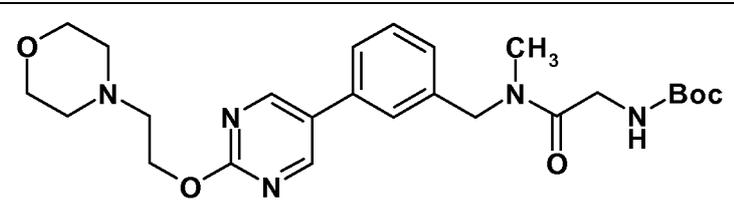
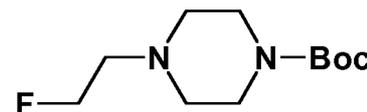
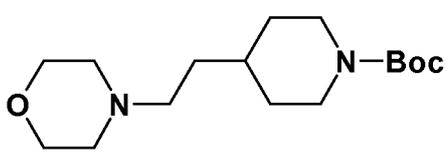
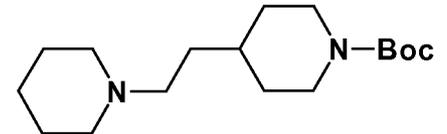
Rf	Sín	Estructura	Ácido
293	R288		-
294	R288		-
295	R288		-
296	R296		-
297	R297		-

298	R297		-
-----	------	---	---

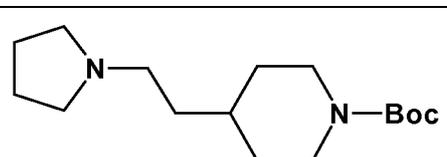
[Tabla 61]

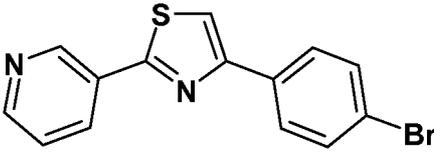
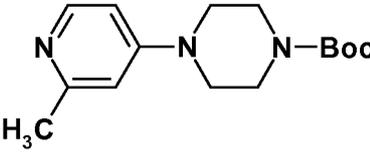
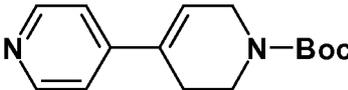
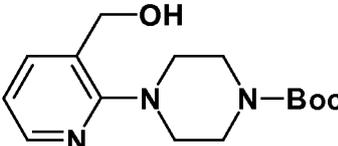
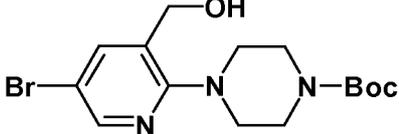
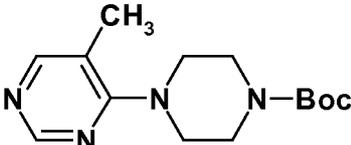
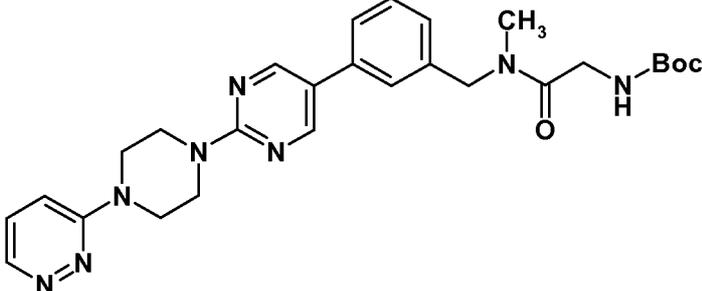
Rf	Sin	Estructura	Ácido
299	R297		-
300	R297		-
301	R297		-
302	R302		2HCl
303	R303		-
304	R304		-

[Tabla 62]

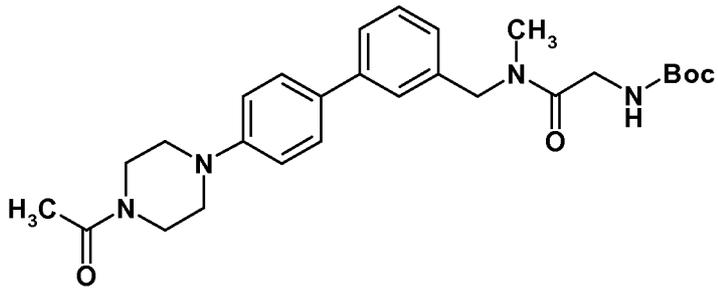
Rf	Sín	Estructura	Ácido
305	R304		-
306	R306		-
307	R306		-
308	R306		-
309	R309		-
310	R309		-
311	R309		-

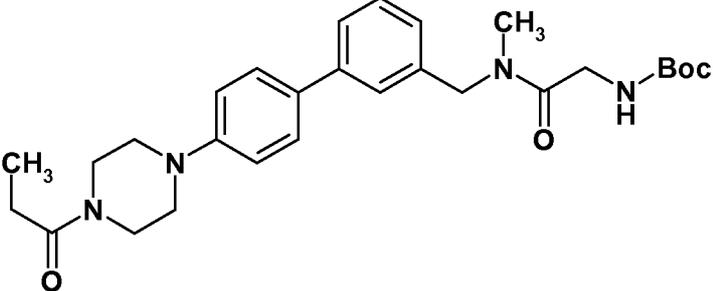
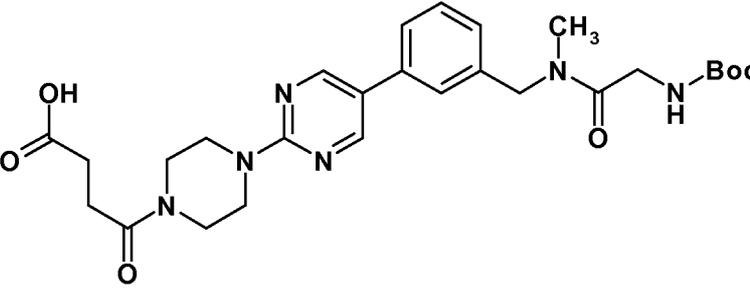
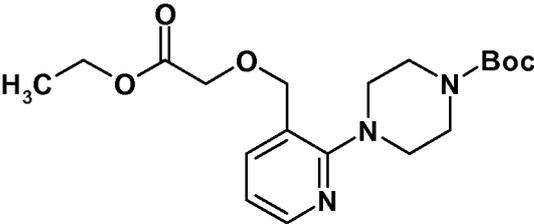
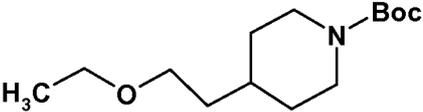
[Tabla 63]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
312	R309		-

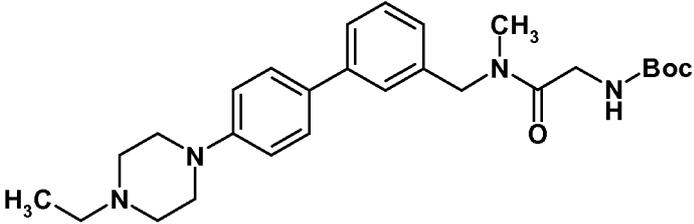
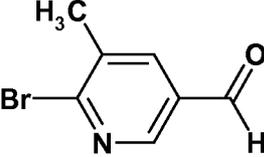
313	R313		HBr
314	R314		-
315	R315		-
316	R316		-
317	R316		-
318	R318		-
319	R318		-

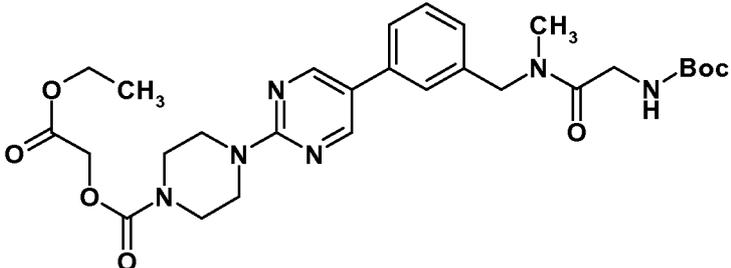
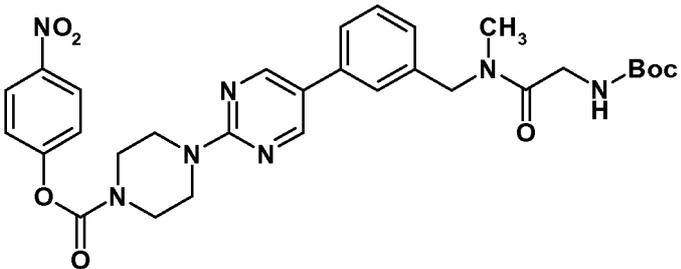
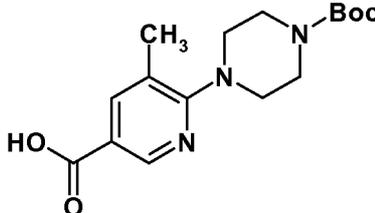
[Tabla 64]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
320	R320		-

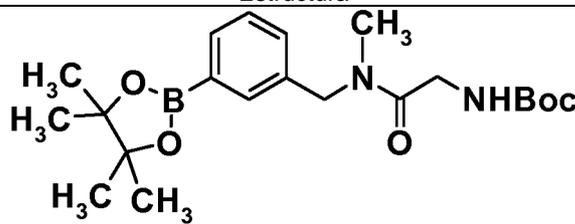
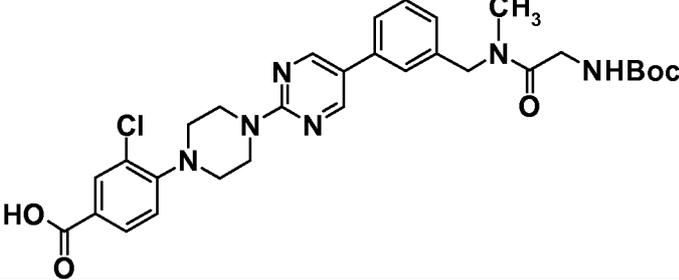
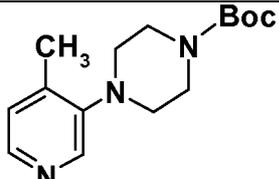
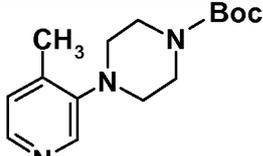
321	R320		-
322	R320		-
323	R321		-
324	R321		-

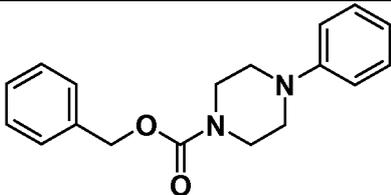
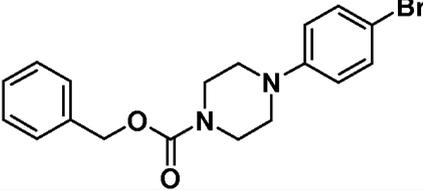
[Tabla 65]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
325	R325		-
326	R326		-

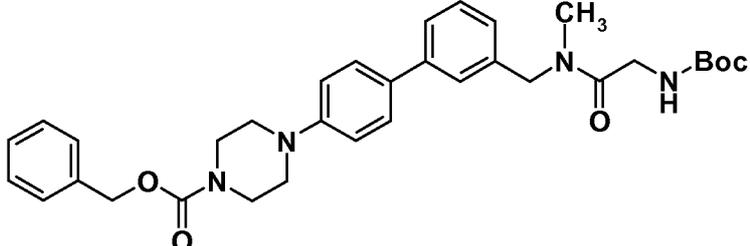
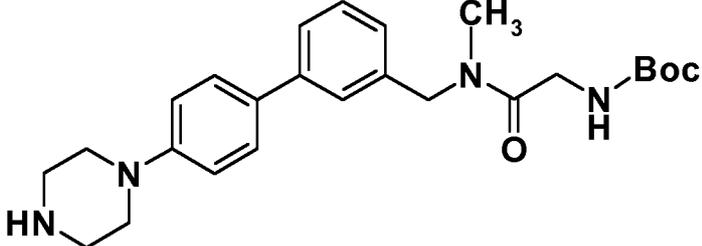
328	R328		-
329	R329		-
330	R330		-

[Tabla 66]

Rf	Sín	Estructura	Ácido
331	R7		-
332	R245		-
333	R92		-
334	R115		3HCl

335	R296		-
336	R338		-

[Tabla 67]

Rf	Sin	Estructura	Ácido
337	R10		-
338	R340		-

[Tabla 68]

Rf	Datos
1	IEN+: 214
2	BAR+: 357
3	IEN+: 371
4	IEN+: 301
5	IEN+: 302
6	IEN+: 301
7	IEN+: 391
8	IEN+: 419
9	IEN+: 442
10	IEN+: 426
11	IEN+: 441
12	IEN+: 468
13	IEN+: 453
14	IEN+: 370
15	IEN+: 515
16	IEN+: 385
17	IEN+: 532
18	IEN+: 590
19	IEN+: 532
20	IEN+: 532
21	IEN+: 524
22	IEN+: 484
23	IEN+: 509
24	IEN+: 533
25	IEN+: 475

ES 2 651 690 T3

26	IEN+: 512
27	IEN+: 497
28	IEN+: 470
29	IEN+: 484
30	IEN+: 502
31	IEN+: 547
32	IEN+: 616
33	IEN+: 644
34	IEN+: 526

[Tabla 69]

Rf	Datos
35	IEN+: 456
36	IEN+: 470
37	IEN+: 456
38	IEN+: 470
39	IEN+: 454
40	IEN+: 517
41	IEN+: 483
42	IEN+: 477
43	IEN+: 491
44	IEN+: 547
45	IEN+: 561
46	IEN+: 518
47	IEN+: 477
48	IEN+: 463
49	IEN+: 538
50	IEN+: 525
51	IEN+: 519
52	IEN+: 517
53	IEN+: 531
54	IEN+: 535
55	IEN+: 551
56	IEN+: 532
57	IEN+: 485
58	IEN+: 554
59	IEN+: 513
60	IEN+: 488
61	IEN+: 469
62	IEN+: 477
63	IEN+: 532
64	IEN+: 576
65	IEN+: 552
66	IEN+: 532
67	IEN+: 543
68	IEN+: 552

[Tabla 70]

Rf	Datos
69	IEN+: 586
70	IEN+: 531
71	IEN+: 536
72	IEN+: 553
73	IEN+: 546
74	IEN+: 552
75	IEN+: 598
76	IEN+: 484
77	IEN+: 497
78	IEN+: 483
79	IEN+: 523
80	IEN+: 482
81	IEN+: 456
82	IEN+: 456

ES 2 651 690 T3

83	IEN+: 483
84	IEN+: 512
85	IEN+: 498
86	IEN+: 554
87	IEN+: 616
88	IEN+: 589
89	IEN+: 477
90	IEN+: 536
91	IEN+: 133
92	IEN+: 336
93	IEN+: 278
94	IEN+: 278
95	IEN+: 322
96	IEN+: 298
97	IEN+: 292
98	IEN+: 292
99	IEN+: 282
100	IEN+: 282
101	IEN+: 294
102	IEN+: 306

[Tabla 71]

Rf	Datos
103	IEN+: 336
104	IEN+: 278
105	IEN+: 278
106	RMN-CDCI3: 1,45-1,55 (9H, m), 2,33 (3H, s), 3,32-3,42 (4H, m), 3,50-3,64 (4H, m), 7,82-7,87 (1H, m), 8,51-8,56 (1H, m), 9,91 (1H, s)
107	IEN+: 178
108	IEN+: 236 ([M-tBu+H]⁺)
109	IEN+: 308
110	IEN+: 313
111	IEN+: 342, 344
112	IQPA+: 232
113	IEN+: 199, 201
114	IEN+: 198, 200
115	IEN+: 236
116	IEN+: 178
117	IEN+: 178
118	IEN+: 178
119	IEN+: 222
120	IEN+: 198
121	IEN+: 177
122	IEN+: 262
123	IEN+: 208
124	IEN+: 546
125	IEN+: 546
126	IEN+: 548
127	IEN+: 536
128	IEN+: 561
129	IEN+: 548
130	IEN+: 533
131	IEN+: 568
132	IEN+: 534
133	IEN+: 567
134	IEN+: 620

[Tabla 72]

Rf	Datos
135	IEN+: 498
136	IEN+: 553
137	IEN+: 551
138	IEN+: 537

ES 2 651 690 T3

139	IEN+: 512
140	IEN+: 590
141	IEN+: 646
142	IEN+: 517
143	IEN+: 630
144	IEN+: 316, 318
145	IEN+: 316, 318
146	IEN+: 321
147	IQPA+: 203
148	IEN+: 245
149	IEN+: 271
150	IEN+: 274
151	IEN+: 279
152	IEN+: 271
153	IEN+: 320
154	IEN+: 321
155	IEN+: 319
156	IEN+: 319
157	IEN+: 333, 335
158	IEN+: 332, 334
159	IEN+: 293
160	IEN+: 389
161	IEN+: 412
162	IEN+: 440
163	IEN+: 441
164	IEN+: 412
165	IEN+: 370
166	BAR+: 383
167	BAR+: 380
168	IEN+: 427

[Tabla 73]

Rf	Datos
169	IEN+: 261
170	IEN+: 275
171	IEN+: 470
172	IEN+: 472
173	IEN+: 469
174	IEN+: 444
175	IEN+: 470
176	IEN+: 456
177	IEN+: 518
178	IEN+: 519
179	IEN+: 405
180	IEN+: 377
181	IEN+: 518
182	IEN+: 518
183	IEN+: 517
184	IQPA+: 458
185	IEN+: 374 ([M-Boc]⁺)
186	IEN-: 399
187	IEN+: 497
188	IEN+: 391
189	IEN+: 497
190	IEN+: 498
191	IEN+: 358 ([M-Boc]⁺)
192	IEN+: 454
193	IEN+: 517
194	IEN+: 276
195	RMN-CDCl <sub>3</sub> : 1,44 (2,7H, s), 1,47 (6,3H, s), 2,79-2,87 (2H, m), 2,92 (2,1H, s), 3,02 (0,9H, s), 3,92-4,11 (4H, m), 4,24-4,31 (2H, m), 4,52 (0,6H, s), 4,66 (1,4H, s), 5,50-5,63 (1H, m), 6,73-6,82 (2H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,22-7,31 (1H, m), 7,35-7,51 (3H, m), 7,64-7,76 (2H, m), 8,43-8,48 (1H, m), 8,57-8,62 (1H, m)

ES 2 651 690 T3

[Tabla 74]

Rf	Datos
196	RMN-CDCl <sub>3</sub> : 1,44 (2,7H, s), 1,47 (6,3H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 2,92 (2,1H, s), 3,02 (0,9H, s), 3,92-4,11 (4H, m), 4,18-4,27 (2H, m), 4,52 (0,6H, s), 4,66 (1,4H, s), 5,50-5,63 (1H, m), 6,24-6,32 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05-7,20 (1H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,35-7,51 (3H, m), 7,67-7,78 (2H, m), 8,43-8,48 (1H, m), 8,49-8,54 (1H, m), 8,69-8,74 (1H, m)
197	IQPA-: 382
198	IEN+: 518
199	IEN-: 482
200	IEN+: 590
201	IEN+: 557
202	IEN+: 495
203	IEN+: 440
204	IEN+: 496
205	IEN+: 601
206	IEN+: 585
207	IEN+: 496
208	IEN+: 585
209	IEN+: 531
210	IEN+: 496
211	IEN+: 573
212	IEN+: 511
213	IEN+: 551
214	IEN+: 553
215	IEN+: 579
216	IEN+: 539
217	IEN-: 582
218	IQPA+: 496
219	IEN+: 511
220	IEN+: 468
221	IEN+: 496
222	BAR-: 440
223	IEN+: 458
224	IEN-: 494
225	BAR-: 450

[Tabla 75]

Rf	Datos
226	IEN-: 436
227	BAR+: 475
228	IEN-: 473
229	IEN+: 495
230	IEN+: 456
231	IEN+: 440
232	IEN+: 535
233	RMN-CDCl <sub>3</sub> : 1,44 (3,6H, s), 1,46 (5,4H, s), 2,80 (1,2H, s), 2,90 (1,8H, s), 3,0-3,1 (6H, m), 3,99-4,09 (2H, m), 4,51 (0,8H, s), 4,66 (1,2H, s), 5,52-5,62 (1H, a), 7,05-7,55 (8H, m)
234	IEN+: 456
235	RMN-CDCl <sub>3</sub> : 1,44 (3,6H, s), 1,46 (5,4H, s), 2,27 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 6 Hz), 2,91 (1,8H, s), 3,02 (1,2H, s), 3,59-3,69 (4H, m), 3,99-4,09 (2H, m), 4,53 (0,8H, s), 4,67 (1,2H, s), 5,52-5,63 (1H, a), 7,10-7,23 (1H, m), 7,32-7,57 (7H, m)
236	IEN+: 557
237	IEN+: 527
238	IEN+: 499
239	IEN+: 527
240	IEN+: 527
241	IEN+: 541
242	IEN+: 554
243	IEN+: 540
244	IEN+: 552
245	IEN+: 588
246	IEN+: 616
247	IEN+: 512

ES 2 651 690 T3

248	IEN+: 596, 598
249	IEN+: 622, 624
250	IEN+: 606
251	IEN-: 397
252	IEN+: 602
253	IEN+: 604
254	IEN+: 561

[Tabla 76]

Rf	Datos
255	IEN+: 392
256	IEN+: 362
257	BAR+: 384
258	IEN+: 220
259	IEN+: 302
260	IEN+: 463
261	IEN+: 543
262	IEN+: 543
263	IEN+: 552, 554
264	IEN+: 543
265	IEN+: 546
266	IEN+: 624, 626
267	IEN+: 356, 358
268	IEN+: 308
269	IEN+: 562
270	IEN+: 241
271	IEN+: 582, 584
272	IEN+: 580, 582
273	IEN+: 453
274	IEN+: 650, 652
275	IEN+: 376
276	IEN+: 533
277	IQPA+: 261
278	IEN+: 278
279	IEN+: 648
280	IEN+: 277
281	IEN+: 263
282	IEN+: 263
283	IEN+: 632
284	IEN+: 618
285	IEN+: 518
286	IEN+: 320
287	IEN+: 301
288	IEN+: 469

[Tabla 77]

Rf	Datos
289	IEN+: 441
290	IEN+: 286
291	IEN+: 189
292	IEN+: 198
293	IEN+: 232
294	IEN+: 198
295	IEN+: 242
296	IEN-: 478
297	IEN+: 258
298	IEN+: 262
299	IEN+: 274
300	IEN+: 262
301	IEN+: 278
302	IEN+: 152
303	IEN+: 455

304	RMN-CDCl <sub>3</sub> : 1,39-1,55 (11H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,08-2,20 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,90 (1,8H, s), 3,01 (1,2H, s), 3,50 (2H, s), 3,67-3,80 (1H, m), 3,99-4,08 (2H, m), 4,50 (0,8H, s), 4,65 (1,2H, s), 4,65-4,72 (1H, m), 5,52-5,61 (1H, m), 6,39-6,46 (1H, m), 7,06-7,52 (13H, m)
305	IEN+: 496
306	IEN+: 464
307	IEN+: 533
308	IEN+: 486
309	IEN+: 233
310	IEN+: 299
311	IEN+: 297
312	IEN+: 283
313	IEN+: 316
314	IEN+: 278
315	IEN+: 261
316	IEN+: 294
317	IEN+: 375
318	IEN+: 279
319	IEN+: 519

[Tabla 78]

Rf	Datos
320	IEN+: 481
321	IEN+: 495
322	IEN+: 541
323	IEN+: 380
324	EI: 257
325	IEN+: 467
326	IEN+: 201
327	IEN+: 370
328	IEN+: 571
329	IEN+: 606
330	IEN+: 322
331	IEN+: 405
332	IEN+: 595
333	IEN+: 278
334	IEN+: 178
335	IEN+: 297
336	IEN+: 376
337	IEN+: 573
338	IEN+: 439

## Ejemplo comparativo 1

5

Se disolvió {2-[(3-bromobencil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (350 mg) en DME (3 ml) y agua (1,5 ml) y se añadieron ácido 1,4-benzodioxano-6 borónico (194 mg), carbonato de sodio (313 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (34 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a los mismos, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (3,5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2,0 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió ácido L-tartárico (126 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-[3-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]bencil]-N-metilglicinamida (453 mg).

10

## Ejemplo Comparativo 2

Se suspendió clorhidrato de azetidina (287 mg) en DMF (5 ml) y se añadieron (2-[(3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino)-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (300 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (849 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a los mismos, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa

15

20

25

orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de N-[3-(2-azetidin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]-N-metilglicinamida (295 mg).

### Ejemplo 3

Se suspendieron diclorhidrato de 1-(3-metilpiridin-2-il)piperazina (3,0 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 g) en DMF (100 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil)de terc-butilo se añadió bamate car-(4,0 g) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (40 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (20 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (40 ml) y se añadió ácido L-tartárico (960 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-(3-[2-[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-5-il]bencil)glicinamida (2,9 g).

### Ejemplo 19

Se disolvió ácido (2E)-3-[6-(4-{5-[3-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il]acrílico (147 mg) en dioxano (3 ml), y se añadieron CHCl<sub>3</sub> (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato del ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil]fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico (130 mg).

### Ejemplo comparativo 69

A una solución de (2-{metil[3-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (230 mg) en MeOH (2,3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice NH 20 ml, MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>). El producto se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió ácido L-tartárico, seguido de agitación durante 3 horas. Se recogió el sólido precipitado y se lavó con EtOH para obtener L-tartrato de N-metil-N-[3-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)bencil]glicinamida (191 mg) en forma de un sólido incoloro.

### Ejemplo 208

A triclrorhidrato de N-metil-N-{3-[2-(4-piridin-3-ilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]bencil]glicinamida (140 mg) se le añadieron una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y CHCl<sub>3</sub>, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en EtOH y se añadió ácido L-tartárico (40 mg) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-{3-[2-(4-piridin-3-ilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]bencil]glicinamida (151 mg).

### Ejemplo 209

Se disolvió 4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en MeOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se suspendió en DMF (4 ml), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante 10 minutos. Se añadió (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante la noche). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1,5 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió ácido L-tartárico (35 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-(3-{2-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida (63 mg).

#### Ejemplo 212

Se disolvió ácido 6-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotínico (169 mg) en dioxano (3,6 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1,5 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se suspendió en DMF (3 ml) y se añadieron (2-[[3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y DIPEA (371 mg) a los mismos, seguido de agitación a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en dioxano y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1,5 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato del ácido 6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-5-metilnicotínico (60 mg).

#### Ejemplo Comparativo 213

A una suspensión de {2-[(3-bromobencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (293 mg) en tolueno (4 ml) se le añadieron (2 ml), ácido (4-clorofenil)borónico (192 mg), carbonato de sodio (173 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (28 mg), seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y después se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc = de 10/0 a 1/2). El producto purificado se disolvió en EtOAc (5 ml) y después se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió MeCN a la misma. Se recogió el sólido precipitado y se lavó con MeCN para obtener clorhidrato de N-[(4'-clorobifenil-3-il)metil]-N-metilglicinamida (267 mg).

#### Ejemplo Comparativo 215

Se disolvió {2-[(3-bromobencil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (200 mg) en DME (10 ml) y se añadieron agua (5 ml), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)fenil]morfolina (219 mg), carbonato de sodio (216 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (20 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y después se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc = 2/1). El sólido obtenido se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 1 M, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOH y se añadió ácido oxálico (52 mg) a los mismos. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener oxalato de N-[(4'-morfolin-4-ilbifenilo-3-il)metil]glicinamida (126 mg).

#### Ejemplo comparativo 217

Se disolvieron 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-(3-metilpiridin-2-il)piperazina (280 mg) y (2-{metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (292 mg) en DME (4 ml) y se añadieron agua (2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (41 mg) y carbonato de sodio (230 mg) a los mismos, seguido de agitación a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener triclorhidrato de N-N-metil-(3-{6-[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-il}bencil)glicinamida (164 mg).

#### Ejemplo 218

En una atmósfera de argón, se disolvieron (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y 2-bromo-6-metilpiridina (94 mg) en tolueno (3 ml) y se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (12 mg), 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina) (25 mg) y carbonato de cesio (444 mg) a los mismos, seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió ácido L-tartárico (15 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-(3-{2-[4-(6-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida (50 mg).

#### Ejemplo comparativo 219

Se suspendieron ácido 3'-{[N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino}metil)bifenil-4-carboxílico (400 mg) y 1-bencilpiperidin-4-amina (210 mg) en cloruro de metileno (4 ml), y se añadieron clorhidrato de WSC (231 mg) y HOBt (163 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a separación de líquidos con CHCl<sub>3</sub> y agua. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> de nuevo. Estas capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>). El producto se disolvió en MeOH (4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/EtOAc (1 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Al residuo obtenido se le añadieron CHCl<sub>3</sub> y una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió ácido oxálico (90 mg) a los mismos. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener oxalato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3'-{[glicil(metil)amino]metil)bifenil-4-carboxamida (198 mg) en forma de un sólido incoloro.

#### Ejemplo Comparativo 222

Se disolvió (2-{metil[3-(2-piperazin-1-ilpirimidin-5-il)bencil]amino}-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (250 mg) en dicloroetano (3 ml) y se añadieron ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (74 mg), clorhidrato de WSC (131 mg) y HOBt (92 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (3 ml) y se añadió ácido L-tartárico (27 mg a los mismos), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-(3-{2-[4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)-N-metilglicinamida (62 mg).

#### Ejemplo Comparativo 226

Se disolvió {2-[[4'-(aminometil)bifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (269 mg) en THF (4,8 ml), y se añadió TEA (85 mg) a los mismos. Se añadió cloruro de acetilo (61 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH-sílice, hexano/EtOAc = de 10/0 a 2/8). El producto purificado se disolvió en EtOAc (5 ml) y después se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo obtenido se disolvió en EtOH (3 ml) y después se añadió a y se suspendió en EtOAc (30 ml). Se recogió el material insoluble precipitado y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener clorhidrato de N-{4'-(acetamidometil)bifenil-3-il]metil}-N-metilglicinamida (146 mg).

#### Ejemplo Comparativo 228

Se disolvió (2-[[4'-aminobifenil-3-il]metil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (200 mg) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml) y se añadió TEA (60 mg) a los mismos. Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoil (73 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió EtOAc. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M, una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 1 M y salmuera saturada en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y después se disolvió en EtOAc (5 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió

EtOH y, posteriormente, se añadió ácido oxálico (49 mg) a los mismos. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener oxalato de N-(3'-[glicil(metil)amino]metil)bifenil-4-il)-2,2-dimetilpropanoamida (205 mg).

#### Ejemplo Comparativo 239

5 Se disolvieron (2-[[3-(6-formilpiridin-3-il)encil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (150 mg) y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol (59 mg) en dicloroetano (1 ml) y ácido acético (1 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (166 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche y concentración a presión reducida. Después, se añadió EtOH a los mismos y después el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener triclorhidrato de N-[3-(6-[[2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-3-il)encil]-N-metilglicinamida (43 mg).

#### Ejemplo Comparativo 244

20 Se disolvieron (2-[[3-(6-formilpiridin-3-il)encil](metil)amino]-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (300 mg) y 2-piperazin-1-ilpirimidina (154 mg) en dicloroetano (2 ml) y ácido acético (2 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió dicitriacetoxiborohidruro de sodio (332 mg) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a los mismos, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (5 ml) y se añadió ácido L-tartárico (117 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-N-metil-(3-{6-[[4-pirimidin-2-il]piperazin-1-il]metil]piridin-3-il)encil)glicinamida (34 mg).

#### Ejemplo Comparativo 248

40 Se disolvió 3-[6-(4-{5-[3-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-(hidroximetil)piridin-3-il]propanoato de etilo (222 mg) en EtOH (1 ml) y THF (2 ml) y una solución de NaOH 1 M acuoso (1 ml) se añadió a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en dioxano (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (0,8 ml) a los mismos. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato del ácido 3-[6-(4-{5-(3-[[glicil(metil)amino]metil]fenil]pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-5-(hidroximetil)piridin-3-il]propiónico (203 mg).

#### Ejemplo Comparativo 254

50 A una solución de [3'-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]bifenil-4-il]metilmetanosulfonato (163 mg) en DMF (1,6 ml) se le añadió 1-metil-1,4-diazepan (80 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (1,6 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (0,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió ácido L-tartárico (9 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-([4'-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]metil]bifenil-3-il]metil)glicinamida (16 mg).

#### Ejemplo Comparativo 255

65 A una solución de [3'-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]bifenil-4-il]metilmetanosulfonato (163 mg) en DMF (1,6 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (70 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOH a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener triclorhidrato de N-metil-N-({4'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bifenil-3-il)metil}glicinamida (168 mg).

#### Ejemplo 261

Se disolvió {2-[(3-{2-[4-(6-cianopiridin-3-il)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (248 mg) en diclorometano (4 ml) y se añadió TFA (4,52 g) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y concentración a presión reducida. Se añadió una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a los mismos, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Sílice NH, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = de 100/0 a 96/4). El producto purificado se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió ácido tartárico L-(17 mg) a los mismos, seguido de agitación a 75 °C durante 10 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-(3-{2-[4-(6-cianopiridin-3-il)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)-N-metilglicinamida (34 mg).

#### Ejemplo 263

Se suspendió clorhidrato del ácido 3-cloro-4-piperazin-1-il benzoico (142 mg) en DMF (3 ml) y se añadieron (2-[(3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (190 mg) y DIPEA (371 mg) a los mismos, seguido de agitación a 130 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en dioxano y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1 ml) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 3-cloro-4-{4-[5-(3-{glicil(metil)amino}metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico (72 mg).

#### Ejemplo Comparativo 264

A una solución de {2-[(4'-(clorometil)bifenil-3-il)metil}(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (150 mg) en DMF (2 ml) se le añadió N,N-dimetilpiperidin-4-amina (105 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOH a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener triclorhidrato de N-[(4'-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil]bifenil-3-il)metil]-N-metilglicinamida (188 mg) .

#### Ejemplo Comparativo 265

A una solución de {2-[(4'-(clorometil)bifenil-3-il)metil}(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (150 mg) en DMF (1,4 ml) se le añadió piperidin-4-ilmetanol (81 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en MeOH (1,4 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). El producto se disolvió en EtOH (1,4 ml) y se añadió ácido L-tartárico (32 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió EtOAc a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-[(4'-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il]metil]bifenil-3-il)metil]-N-metilglicinamida (69 mg) .

#### Ejemplo Comparativo 270

Se disolvió (2-[(3-(3',6'-dihidro-2'H-2,1':4',2"-terpiridin-5-il)bencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo (120 mg) en EtOH (3 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (40 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm (101,325 kPa). El catalizador se retiró por filtración usando Celite como adyuvante de filtración y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en MeOH y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1 ml) a los mismos, seguido de agitación a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOH y se añadió ácido L-tartárico (13 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de N-metil-N-{3-[6-(4-piridin-2-il)piperidin-1-il]piridin-3-il]bencil}glicinamida (24 mg).

#### Ejemplo comparativo 272

Se disolvió 3-metoxipropán-1-ol (88 mg) en THF (3 ml) y se añadió NaH (60 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-{5-[3-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil]fenil]pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (250 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto se disolvió en EtOH y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ). El residuo obtenido se disolvió en EtOH y se añadió ácido L-tartárico (26 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener L-tartrato de 4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de 3-metoxipropilo (60 mg).

#### Ejemplo Comparativo 281

A una solución de ácido 3'-([N-(terc-butoxicarbonil)glicil](metil)amino)metil)bifenil-4-carboxílico (9 mg) en DMF (1 ml) se le añadieron HOBt (2 mg) y etilamina (2 mg), y se añadió PS-carbodiimida (fabricada por Biotage AB) (100 mg) a los mismos, seguido de agitación durante la noche. Después de esto, se añadieron PS-isocianato (fabricado por Biotage AB) y MP-carbonato (fabricado por Biotage AB) en una cantidad de 50 mg, y se añadió DMF (0,5 ml) adicionalmente a los mismos, seguido de agitación durante 2 horas. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se le añadió MeOH (0,5 ml) y una solución cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (0,5 ml) se añadió a los mismos, seguido de agitación durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró para obtener N-etil-3'-{[glicil(metil)amino]metil}bifenil-4-carboxamida (15,4 mg).

#### Ejemplo Comparativo 374

A una mezcla de 2-(piperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (14 mg), {2-[(3-bromobencil)(metil)amino]-2-oxoetil}carbamato de terc butilo (9 mg) y DMF (0,2 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3 mg), carbonato de sodio (5 mg) y agua (0,1 ml), seguido de agitación a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) y la mezcla de reacción se filtró en una columna acondicionada previamente mediante la adición de 0,8 ml de agua a una columna de tierra de diatomeas (fabricada por Varian Inc., ChemElute 1 ml). El filtrado obtenido se concentró, y después al residuo se le añadieron MeOH (0,5 ml) y una solución cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (0,5 ml), seguido de dejar reposar durante 30 minutos. Después de eso, la mezcla de reacción se concentró y el compuesto se purificó mediante cromatografía líquida preparativa (MeOH/solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %) para obtener N-metil-N-{3-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}glicinamida (3,8 mg).

#### Ejemplo 417

Al diclorhidrato del ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]benzoico (3,0 g) se le añadieron THF (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). A esta mezcla se le añadió hidróxido de sodio 1 N (10,6 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto obtenido se secó a 50 °C a presión reducida para obtener ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]benzoico (2,1 g) en forma de un sólido incoloro.

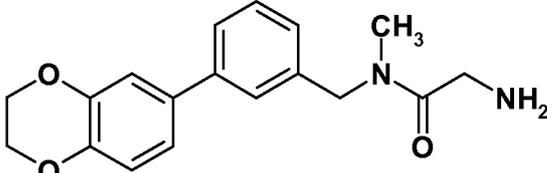
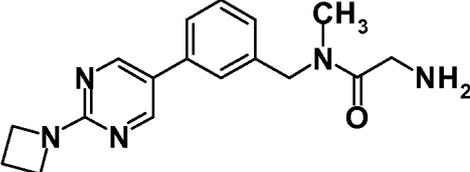
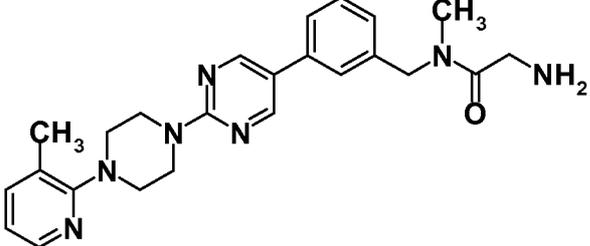
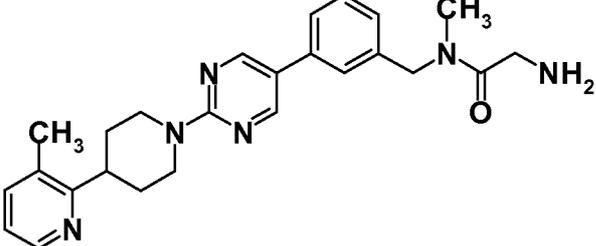
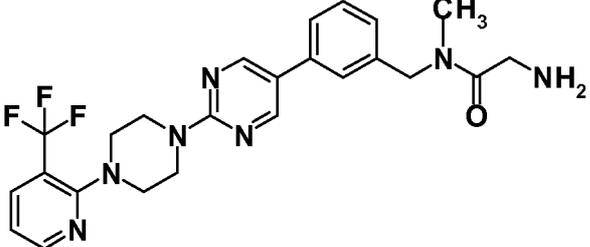
A continuación, el ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]benzoico (2 g) se suspendió en THF (40 ml)- $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) y se añadió ácido fumárico (938 mg) a los mismos, seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió THF (20 ml)- $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora mientras se suspendió. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Después la mezcla se filtró, se lavó con THF- $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) y después se secó a 50 °C durante 5 horas a presión reducida para obtener hemifumarato del ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2-il]piperazin-1-il]benzoico (1,7 g) en forma de un cristal incoloro.

## Ejemplo Comparativo 418

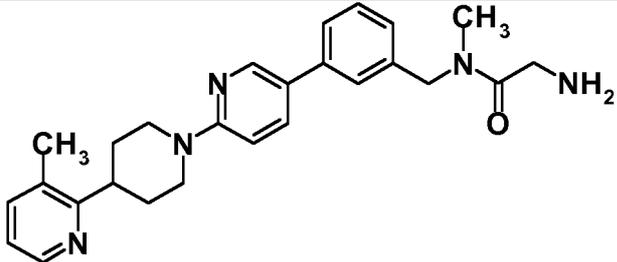
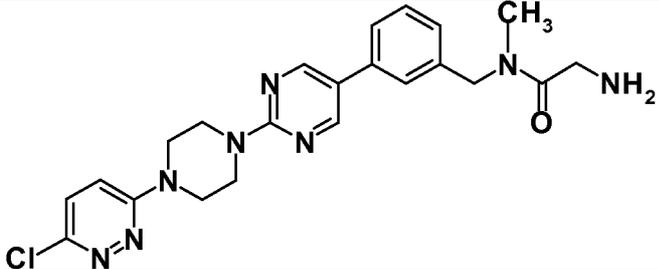
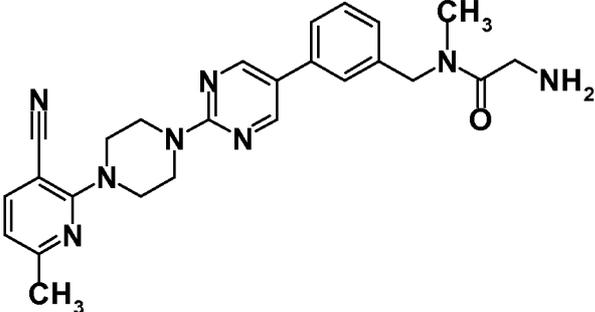
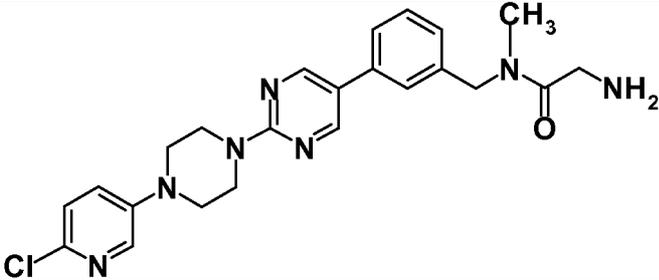
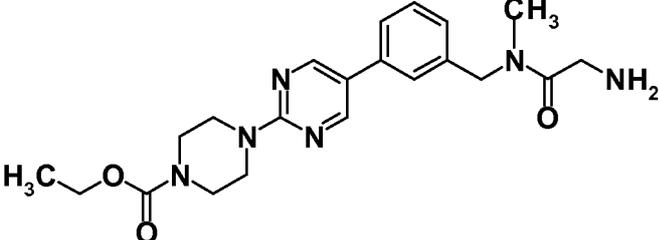
Al oxalato de N-metil-N-{{4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il}metil}glicinamida (100 mg) se le añadieron  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) y una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (10 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió ácido succínico a los mismos, seguido de agitación durante 3 horas. El cristal resultante se filtró y se lavó con EtOH. El residuo producto se secó a presión reducida y se secó para obtener hemisuccinato de N-metil-N-{{4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il}metil}glicinamida (85 mg) en forma de un cristal incoloro.

Los Compuestos de Ejemplo y de Ejemplo Comparativo que se muestran en las Tablas a continuación se prepararon de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos anteriores, usando cada uno de los materiales de partida correspondientes. Las estructuras, los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos de los Compuestos de Ejemplo y de Ejemplo Comparativo se muestran en las Tablas a continuación. En las tablas a continuación, la "C" adyacente al Número de Ejemplo indica que el Ejemplo es un Ejemplo Comparativo.

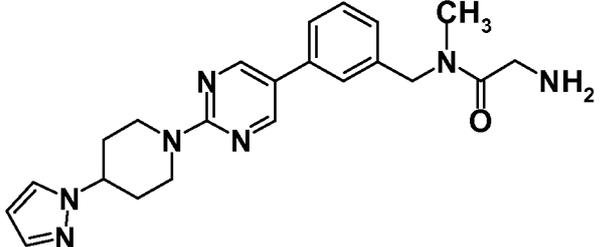
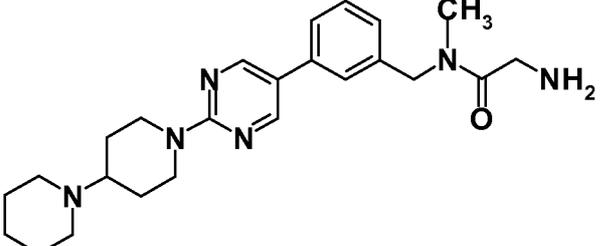
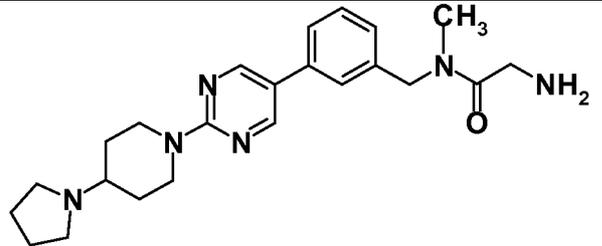
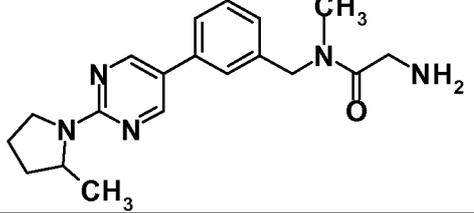
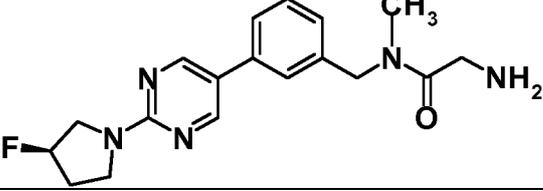
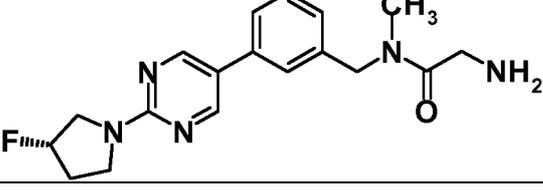
[Tabla 79]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C1	1		L-TA
C2	2		2HCl
3	3		L-TA
C4	3		3HCl
C5	3		L-TA

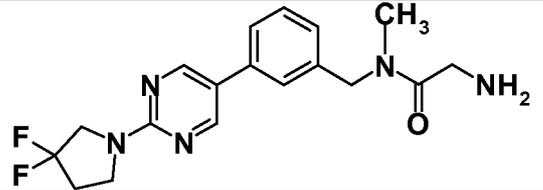
[Tabla 80]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C6	3		3HCl
7	3		L-TA
8	3		L-TA
9	3		L-TA
C10	3		L-TA

[Tabla 81]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C11	3		L-TA
C12	3		L-TA
C13	3		L-TA
C14	3		L-TA
C15	3		L-TA
C16	3		L-TA

[Tabla 82]

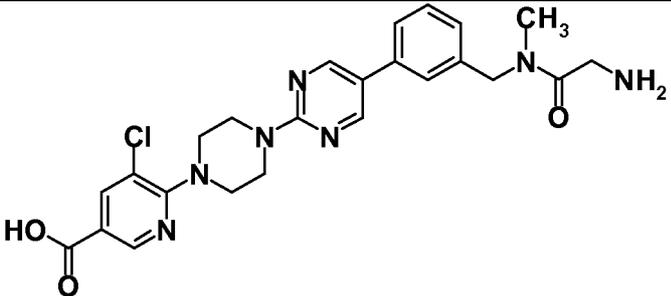
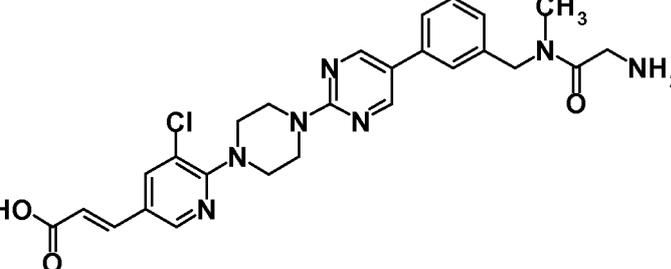
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C17	3		L-TA

C18	3		HCl
19	19		2HCl
C20	19		HCl
C21	19		HCl
C22	19		HCl

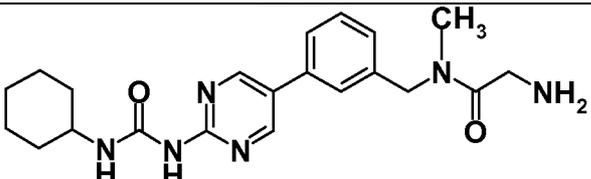
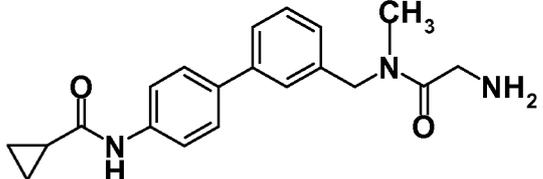
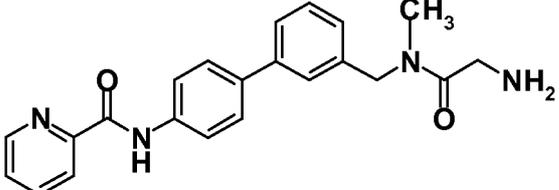
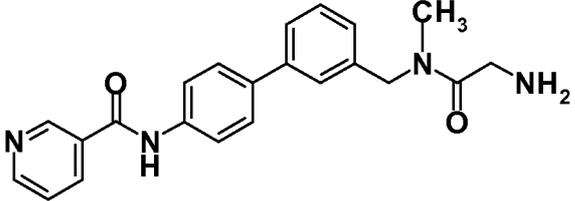
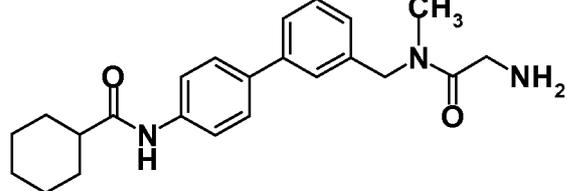
[Tabla 83]

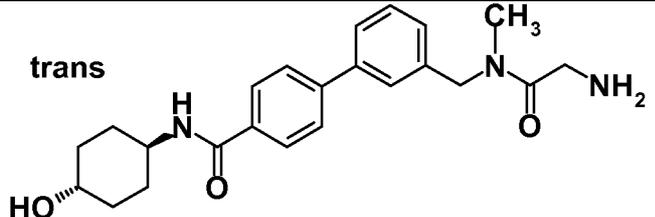
Ej	Sin	Estructura	Ácido
C23	19		HCl
C24	19		2HCl
C25	19		HCl



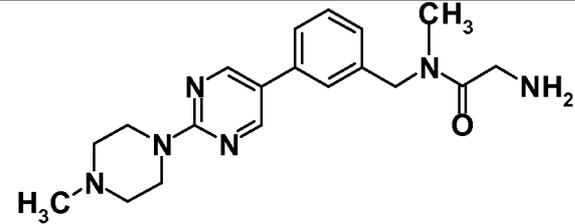
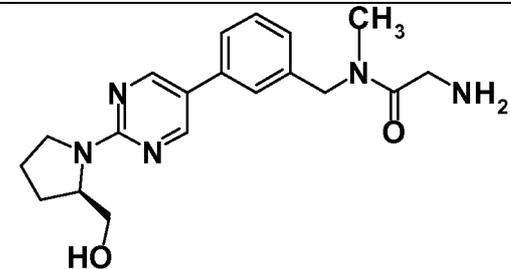
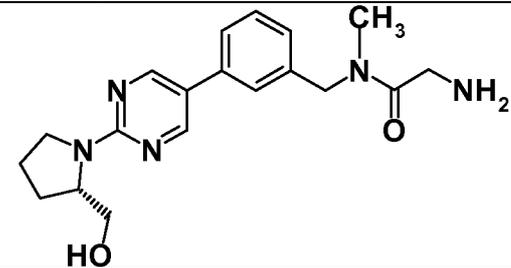
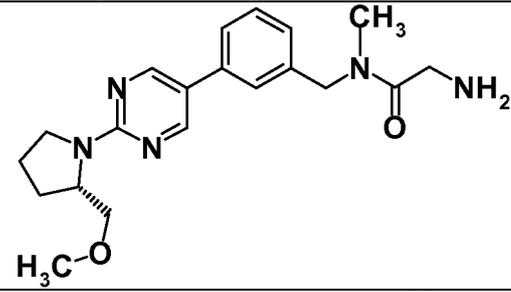
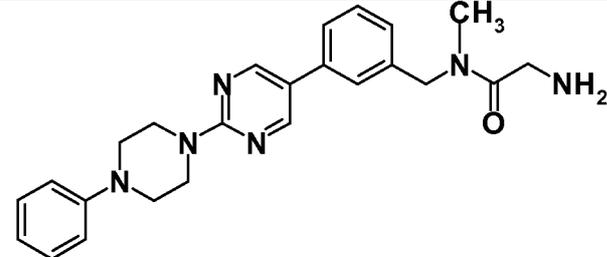
32	19		2HCl
33	19		2HCl

[Tabla 85]

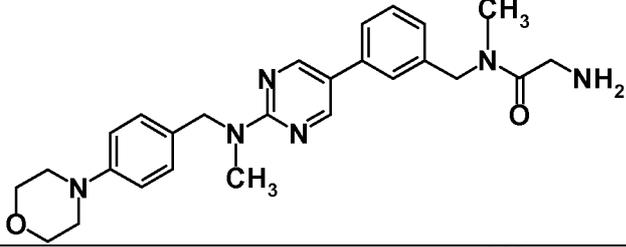
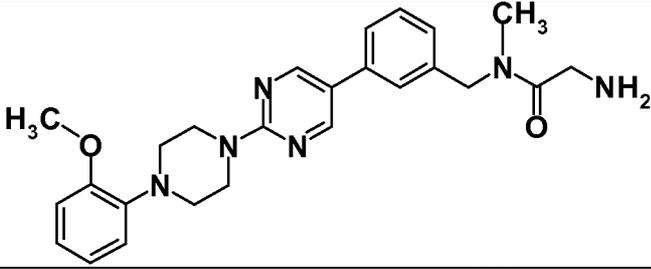
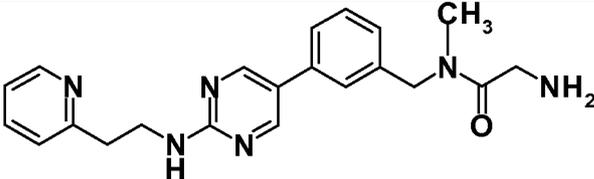
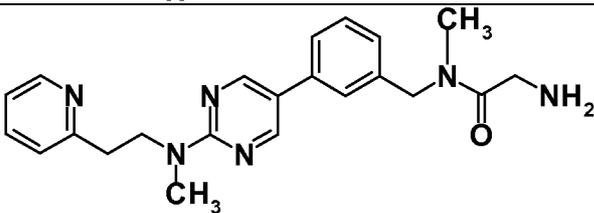
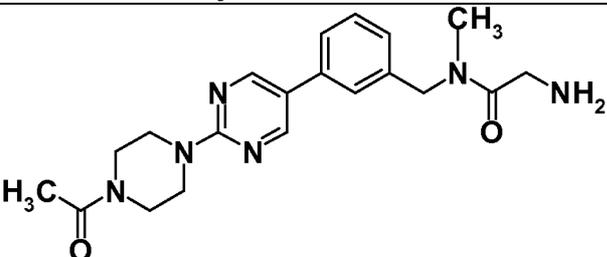
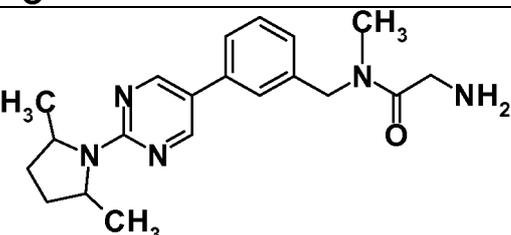
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C34	19		HCl
C35	19		HCl
C36	19		2HCl
C37	19		2HCl
C38	19		HCl

C39	19	<p><b>trans</b></p> 	HCl
-----	----	--	-----

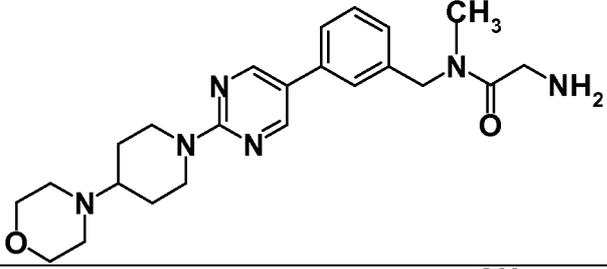
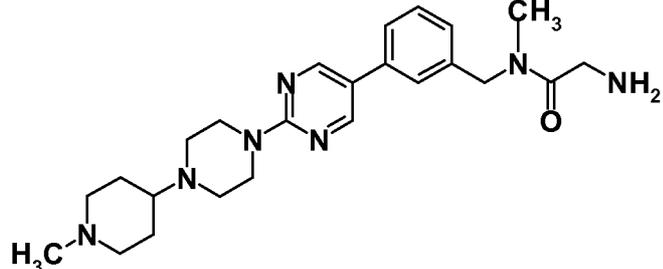
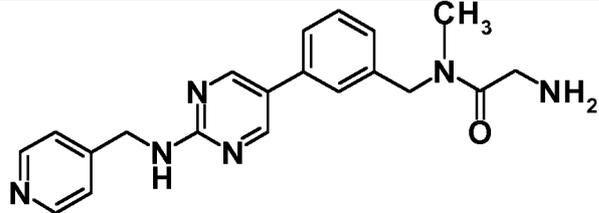
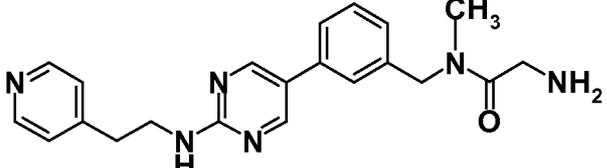
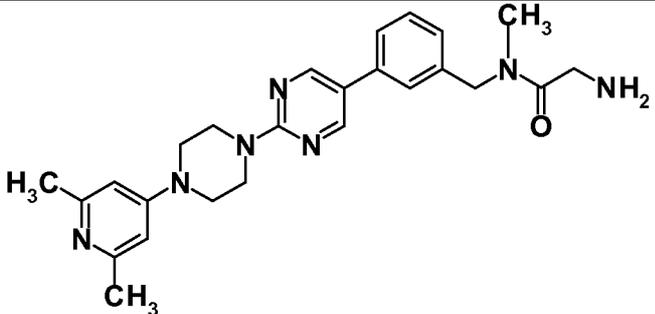
[Tabla 86]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C40	19		3HCl
C41	19		2HCl
C42	19		2HCl
C43	19		2HCl
44	19		3HCl

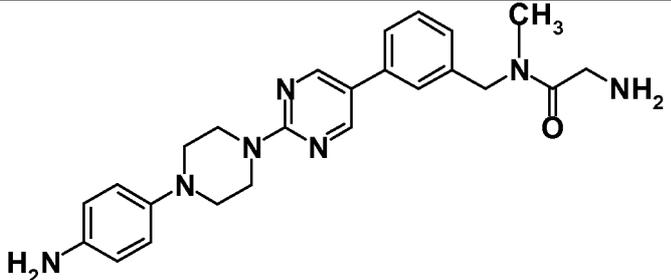
[Tabla 87]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C45	19		3HCl
46	19		3HCl
C47	19		3HCl
C48	19		3HCl
C49	19		2HCl
C50	19		2HCl

[Tabla 88]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C51	19		3HCl
C52	19		4HCl
C53	19		3HCl
C54	19		3HCl
C55	19		3HCl

[Tabla 89]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C56	19		3HCl

C57	19		3HCl
C58	19		3HCl
C59	19		3HCl
C60	19		2HCl

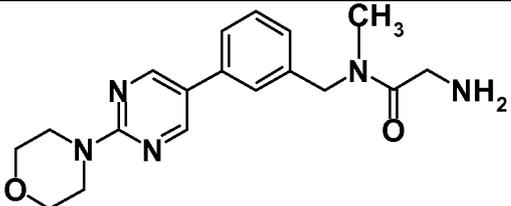
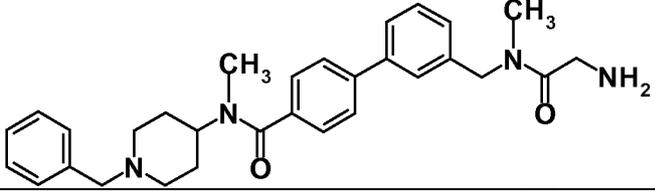
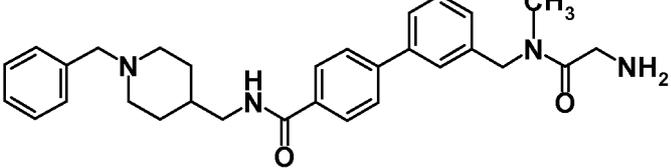
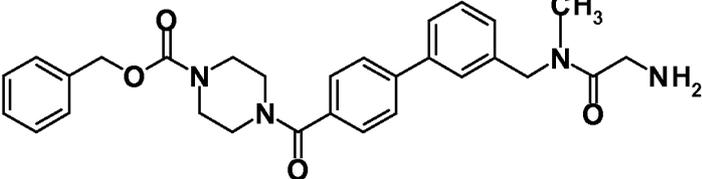
[Tabla 90]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C61	19		2HCl
C62	19		2HCl

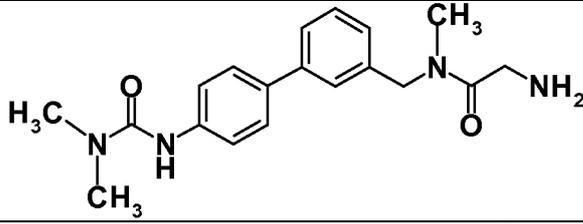
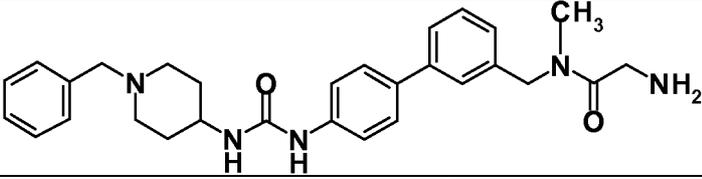
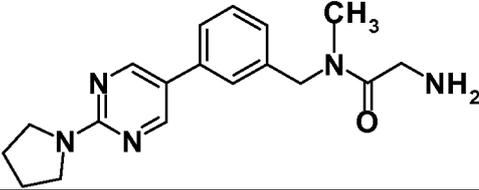
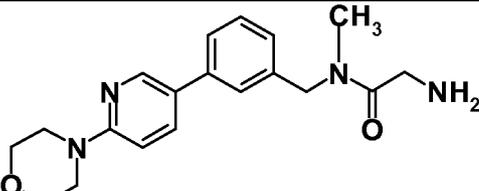
C63	19		2HCl
C64	19		2HCl
C65	19		2HCl
66	19		2HCl

[Tabla 91]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
67	19		3HCl
68	19		2HCl

C69	69		L-TA
C70	69		OA
C71	69		OA
C72	69		OA

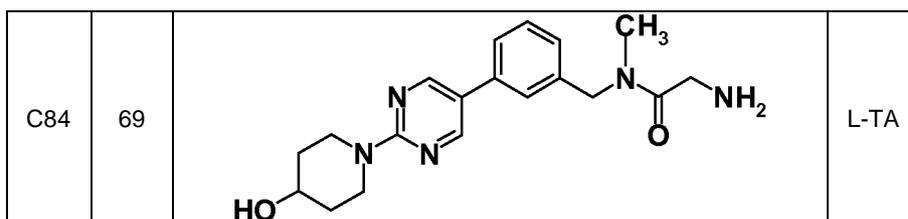
[Tabla 92]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C73	69		OA
C74	69		OA
C75	69		L-TA
C76	69		L-TA

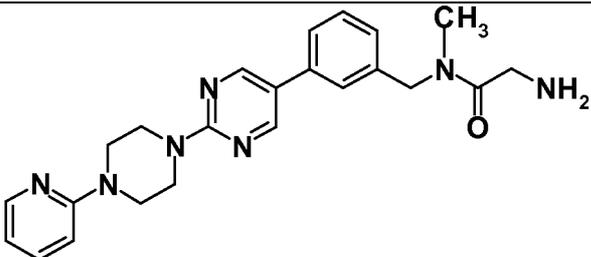
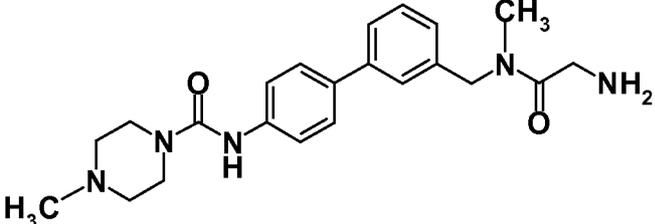
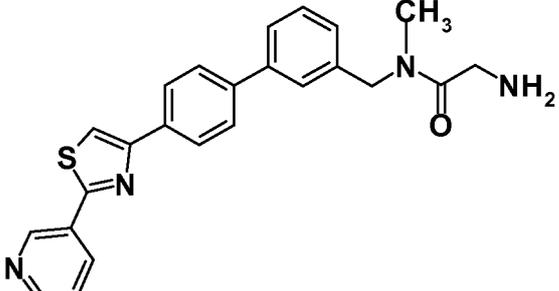
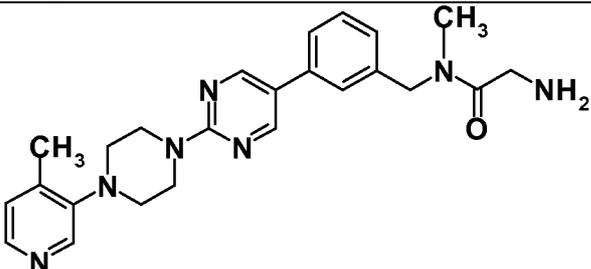
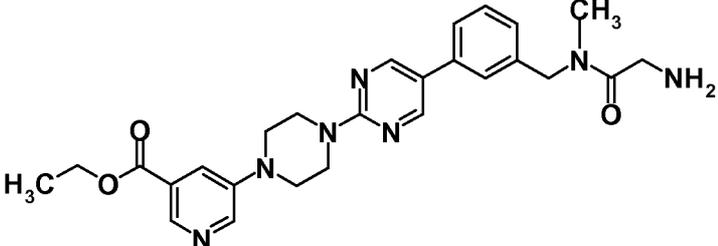
C77	69		L-TA
C78	69		L-TA

[Tabla 93]

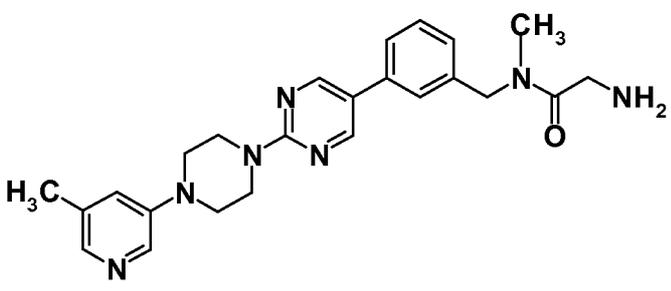
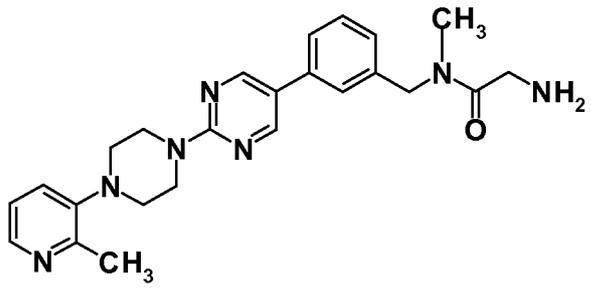
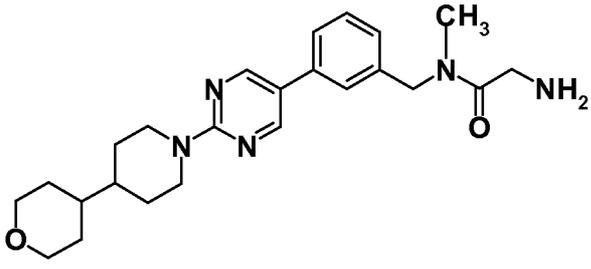
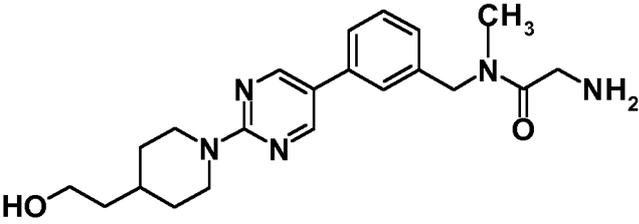
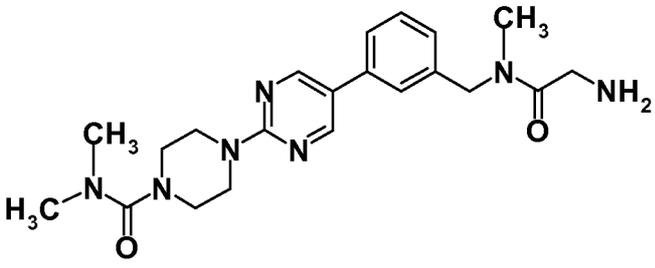
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C79	69		L-TA
C80	69		L-TA
C81	69		L-TA
C82	69		L-TA
C83	69		L-TA



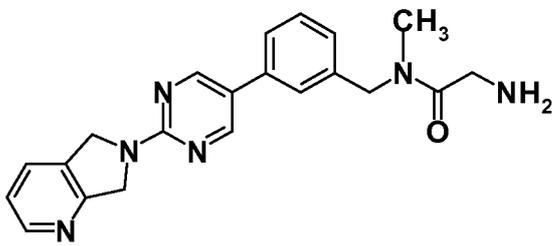
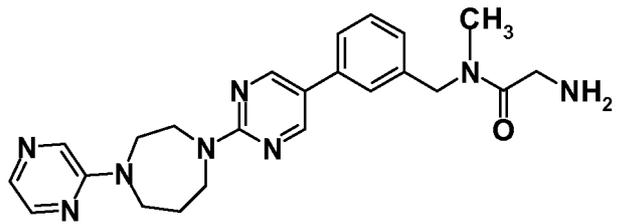
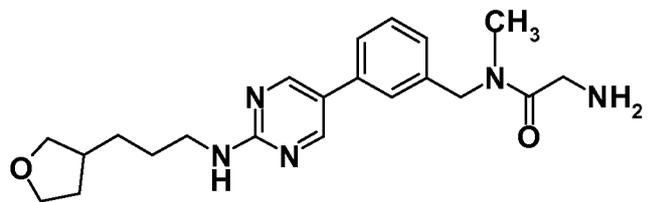
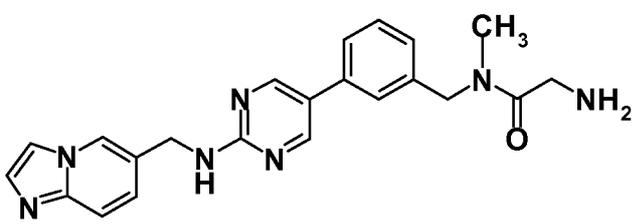
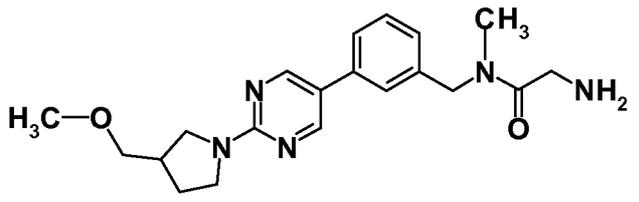
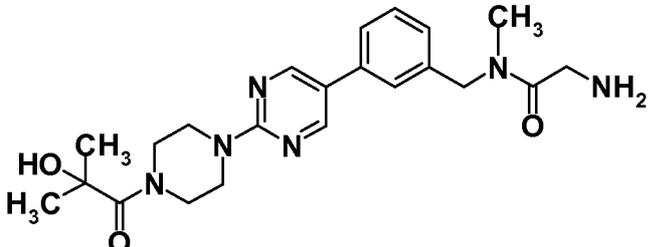
[Tabla 94]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
85	69		L-TA
C86	69		L-TA
C87	69		L-TA
88	69		L-TA
89	69		L-TA

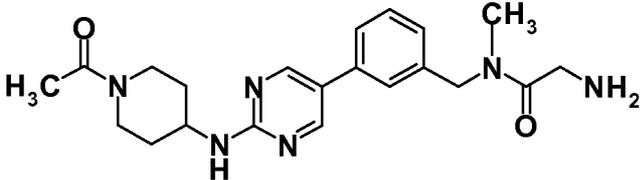
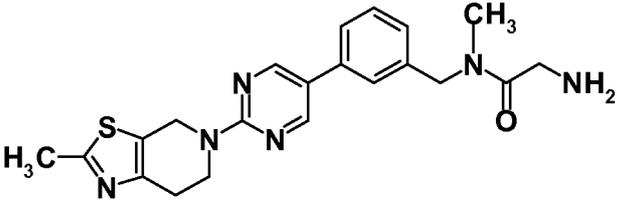
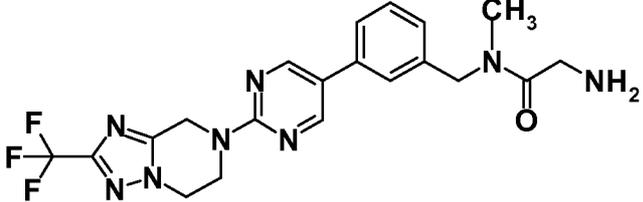
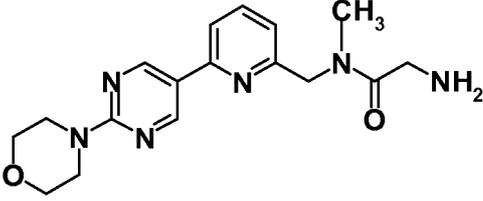
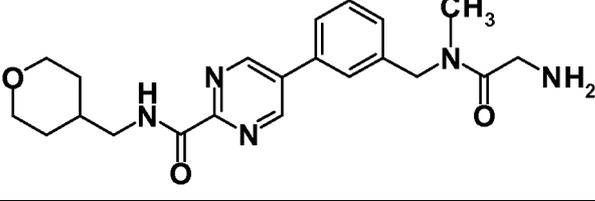
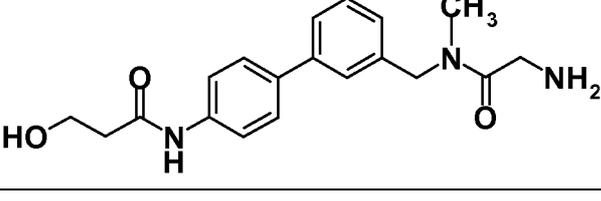
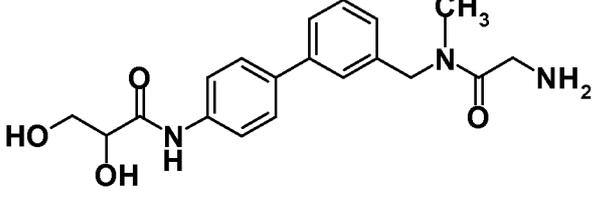
[Tabla 95]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
90	69		L-TA
91	69		L-TA
C92	69		L-TA
C93	69		L-TA
C94	69		L-TA

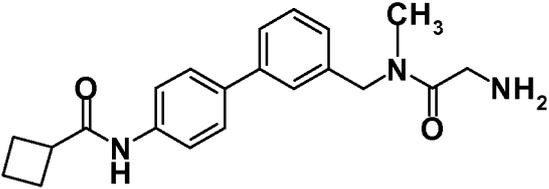
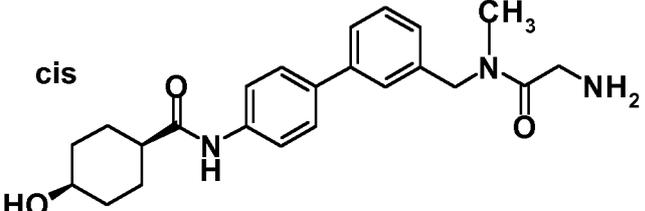
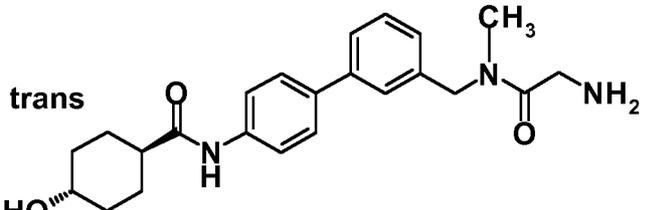
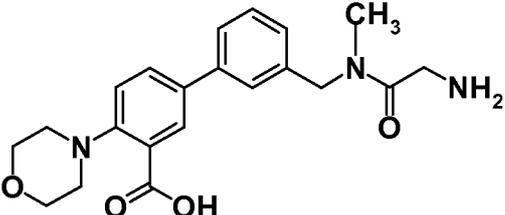
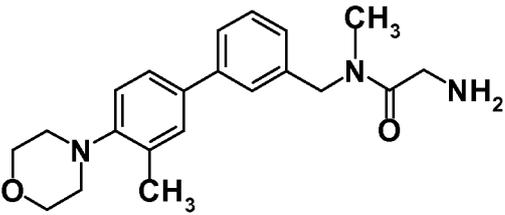
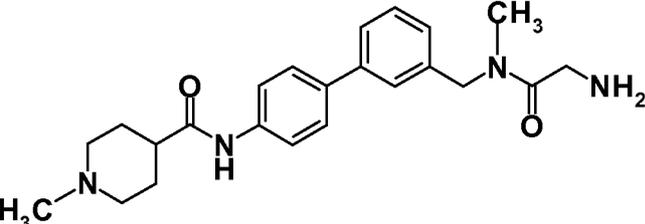
[Tabla 96]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C95	69		3HCl
C96	69		L-TA
C97	69		L-TA
C98	69		L-TA
C99	69		L-TA
C100	69		L-TA

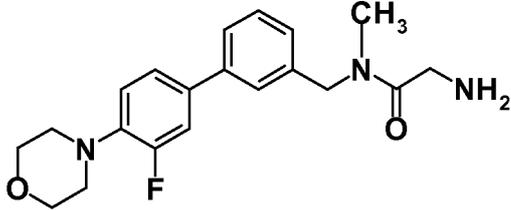
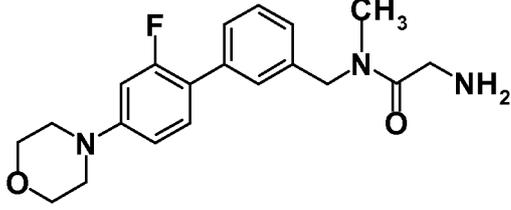
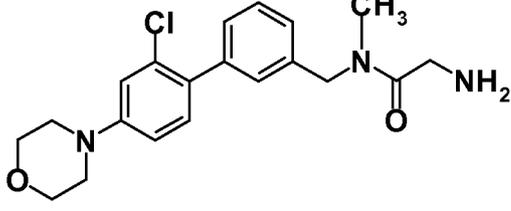
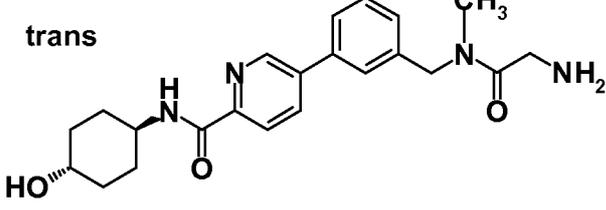
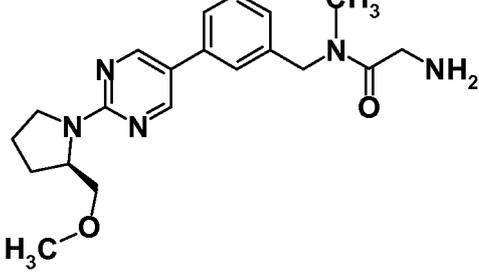
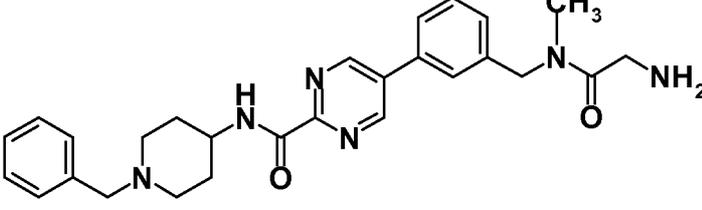
[Tabla 97]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C101	69		L-TA
C102	69		L-TA
C103	69		L-TA
C104	69		L-TA
C105	69		L-TA
C106	69		L-TA
C107	69		L-TA

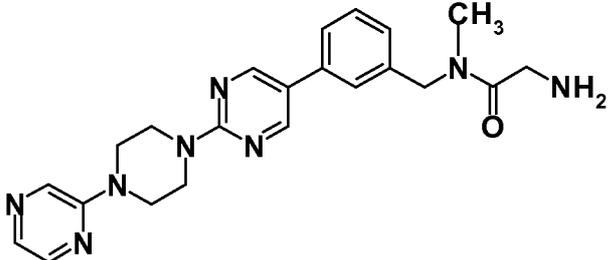
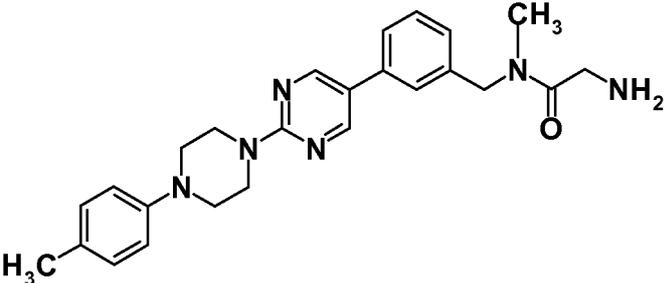
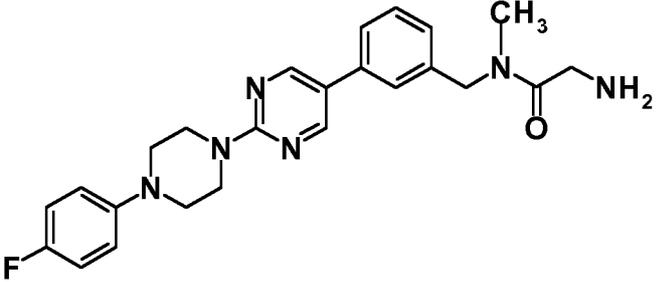
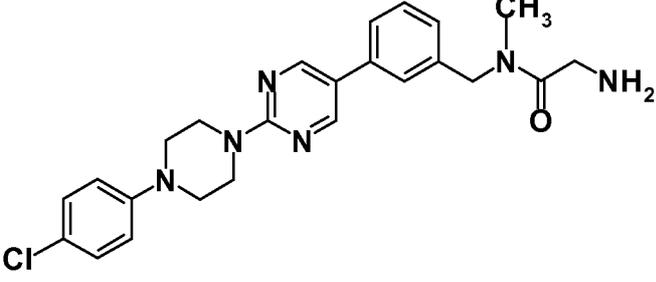
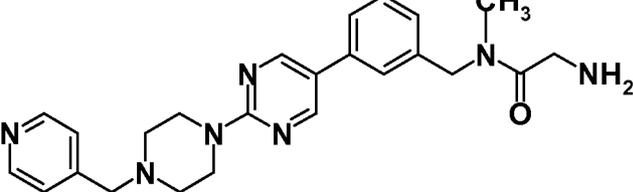
[Tabla 98]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C108	69		L-TA
C109	69	<b>cis</b> 	L-TA
C110	69	<b>trans</b> 	L-TA
C111	69		L-TA
C112	69		L-TA
C113	69		L-TA

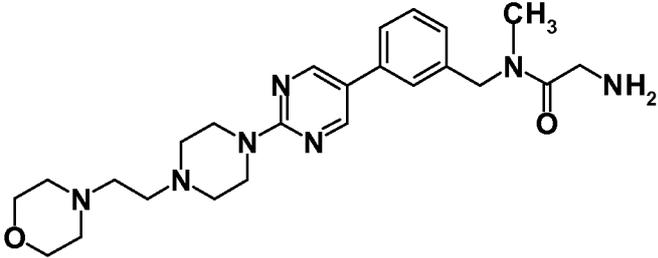
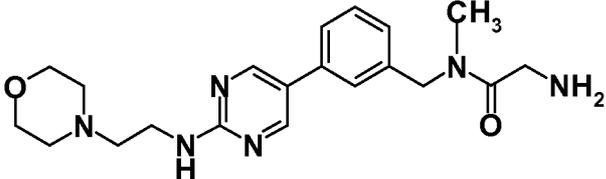
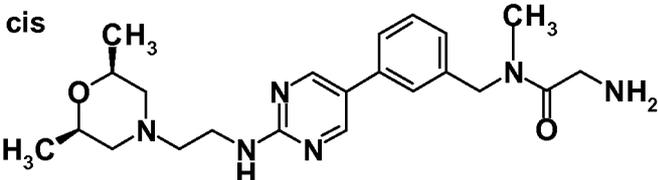
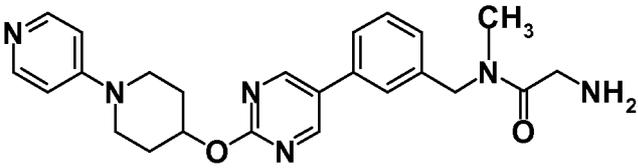
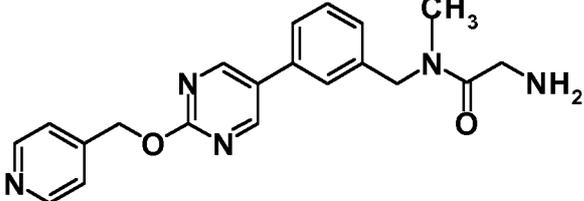
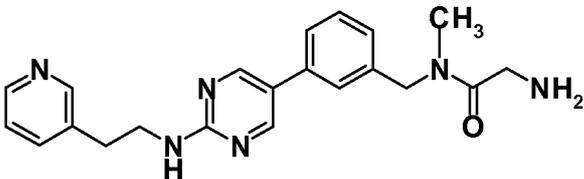
[Tabla 99]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C114	69		L-TA
C115	69		L-TA
C116	69		L-TA
C117	69	<b>trans</b> 	L-TA
C118	69		L-TA
C119	69		L-TA

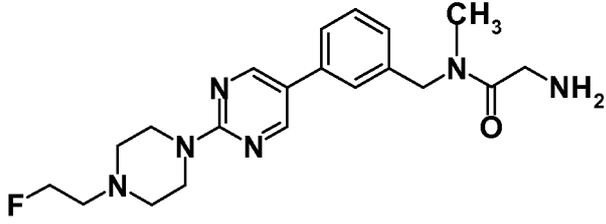
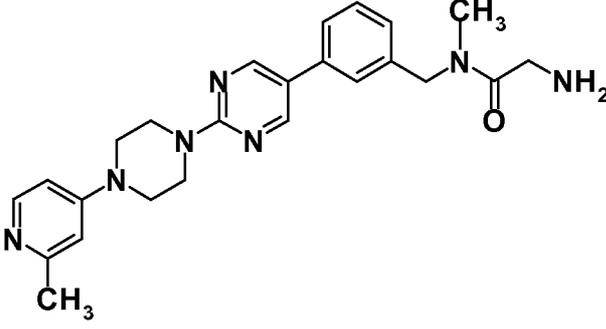
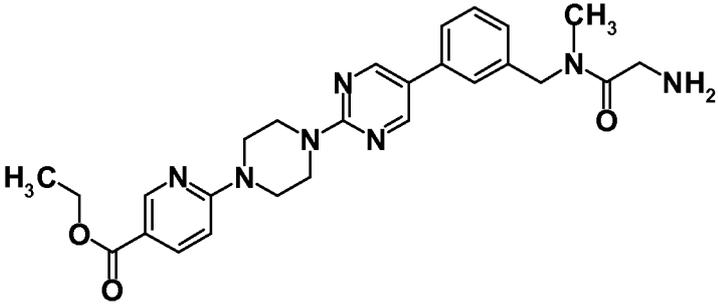
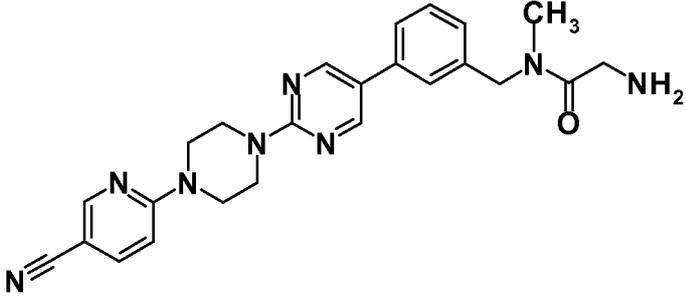
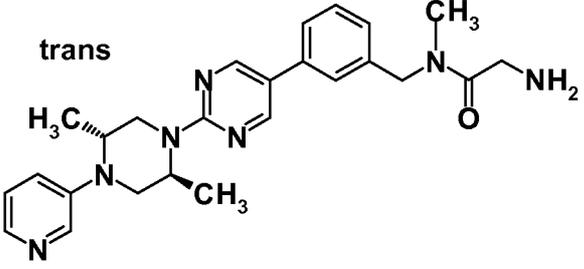
[Tabla 100]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
C120	69		L-TA
121	69		L-TA
122	69		L-TA
123	69		L-TA
C124	69		L-TA

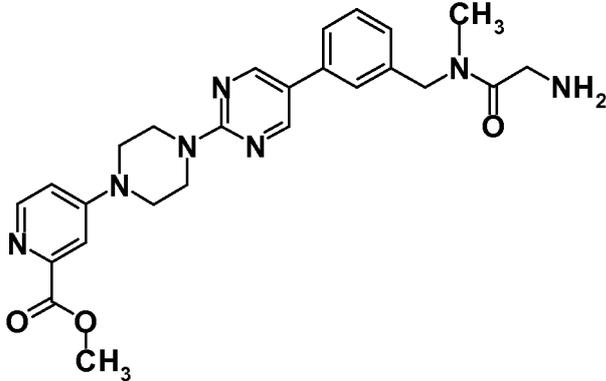
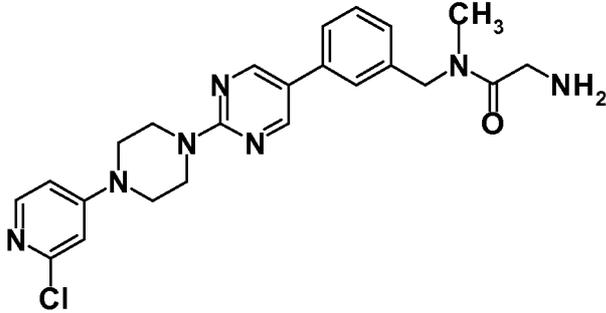
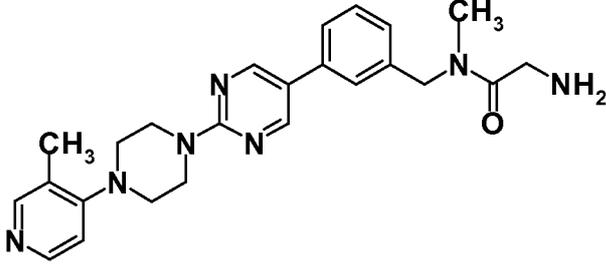
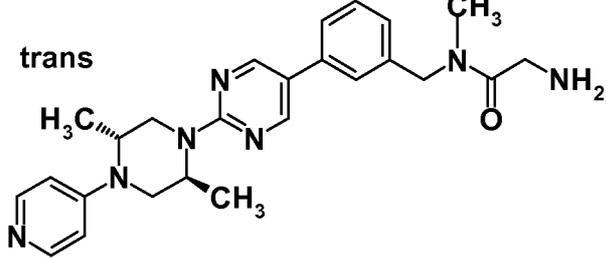
[Tabla 101]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C125	69		L-TA
C126	69		L-TA
C127	69	<i>cis</i> 	L-TA
C128	69		L-TA
C129	69		L-TA
C130	69		L-TA
C131	69		L-TA

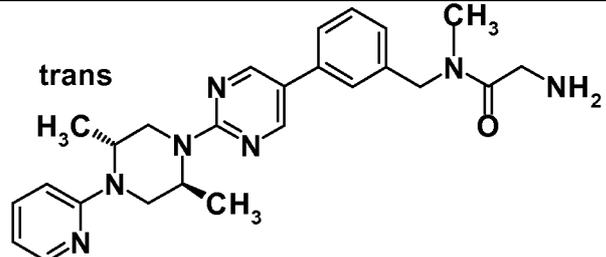
[Tabla 102]

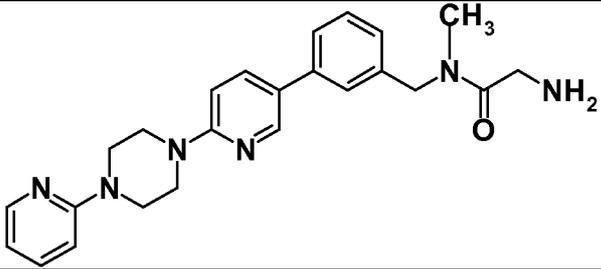
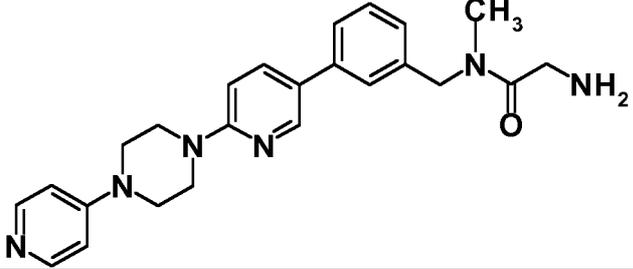
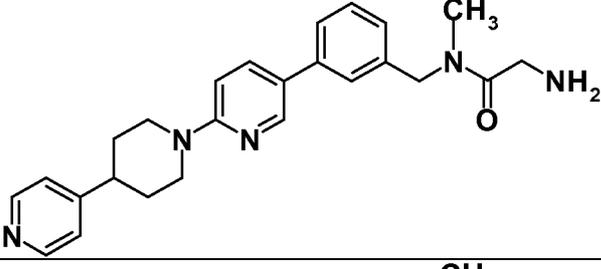
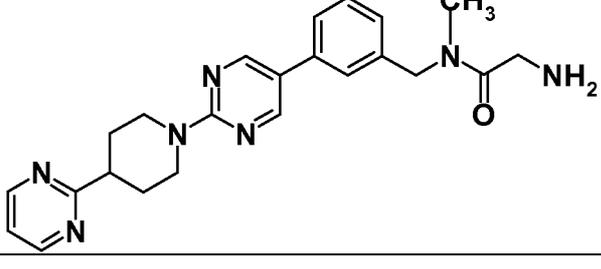
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C132	69		L-TA
C133	69		L-TA
134	69		L-TA
135	69		L-TA
C136	69		L-TA

[Tabla 103]

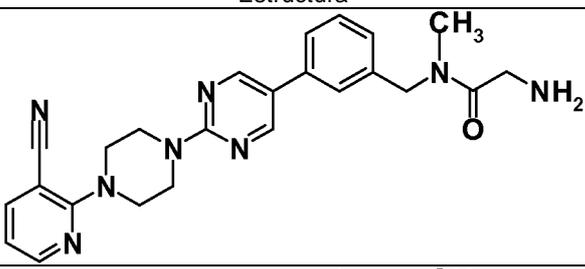
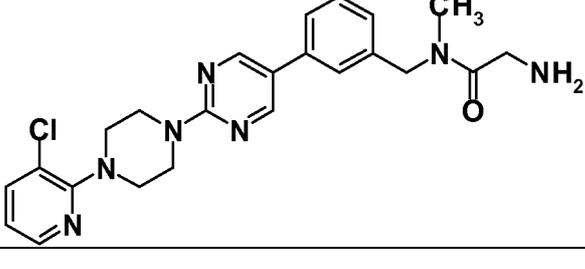
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C137	69		L-TA
C138	69		L-TA
C139	69		L-TA
C140	69		L-TA

[Tabla 104]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C141	69		L-TA

C142	69		L-TA
C143	69		L-TA
C144	69		L-TA
C145	69		L-TA

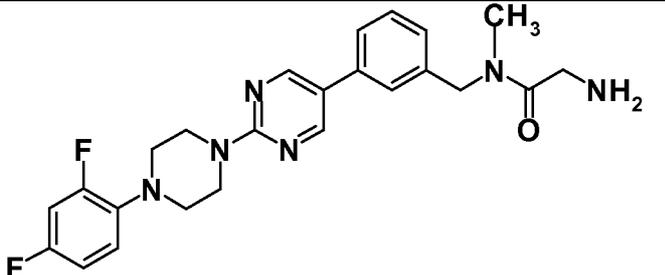
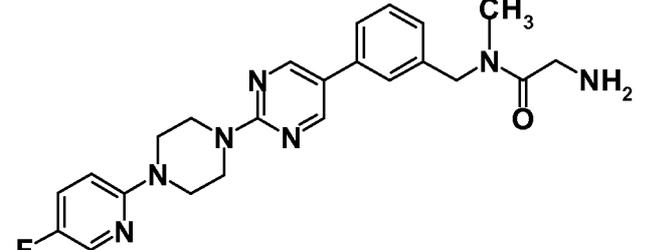
[Tabla 105]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
146	69		L-TA
147	69		L-TA

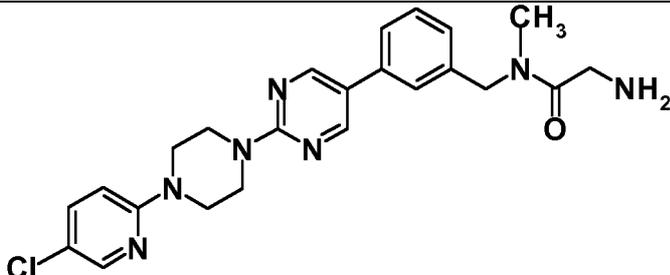
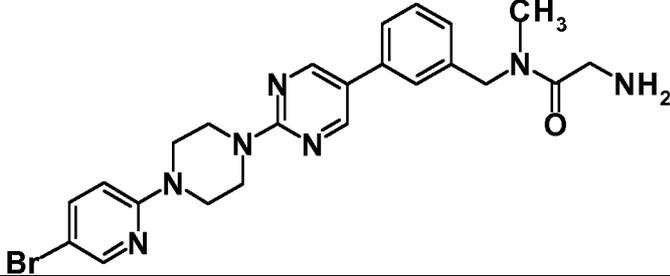
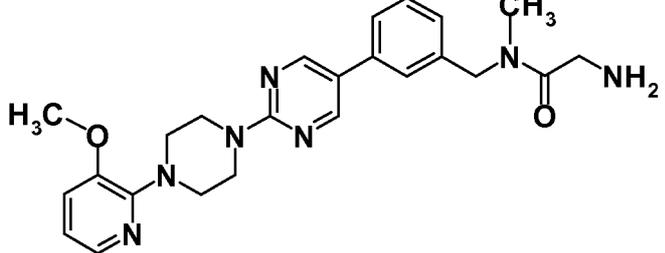
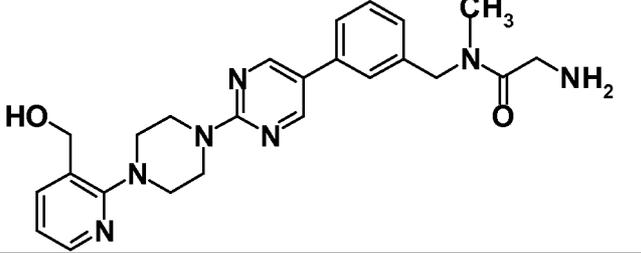
C148	69		L-TA
C149	69		L-TA
C150	69		L-TA

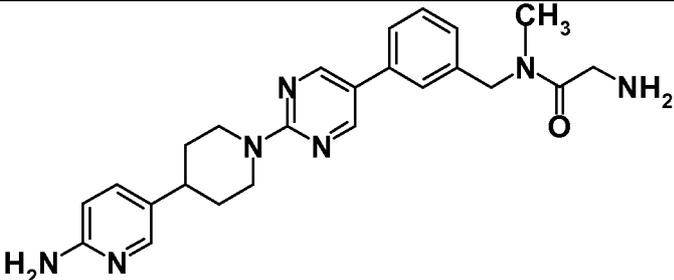
[Tabla 106]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
151	69		L-TA
152	69		L-TA
153	69		L-TA

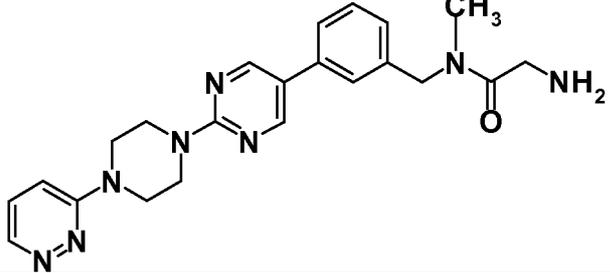
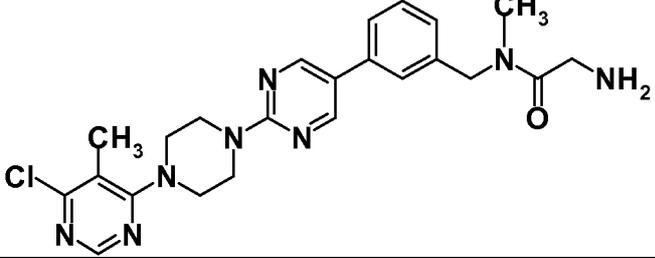
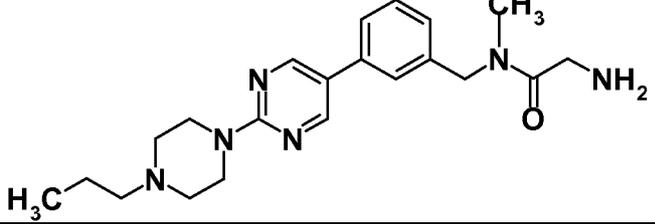
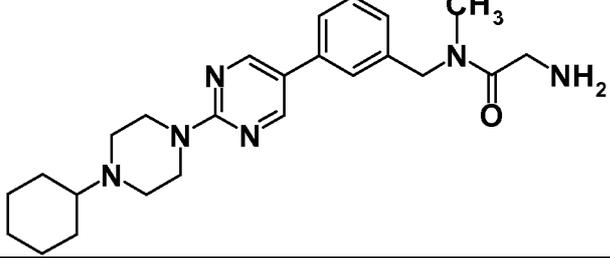
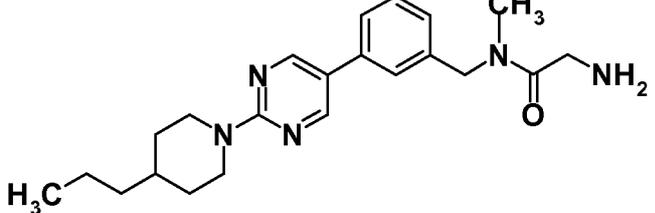
154	69		L-TA
155	69		L-TA

[Tabla 107]

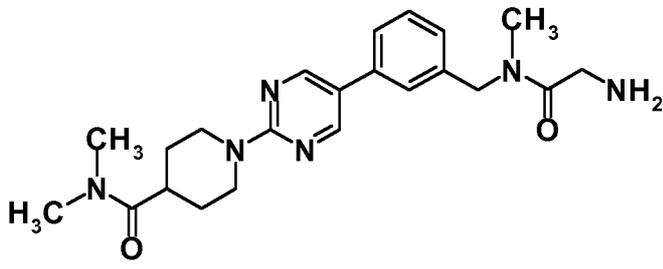
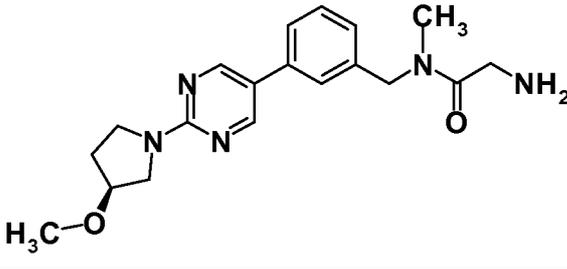
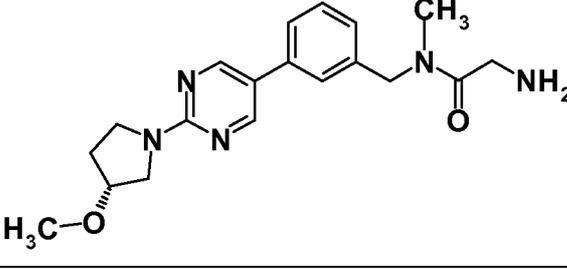
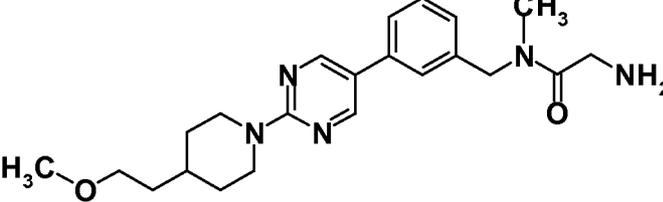
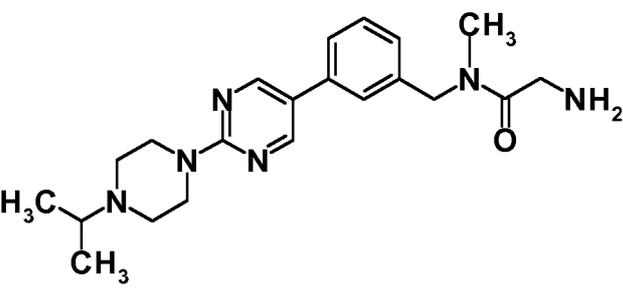
Ej	Sín	Estructura	Ácido
156	69		L-TA
157	69		L-TA
158	69		L-TA
C159	69		L-TA

C160	69		L-TA
------	----	--	------

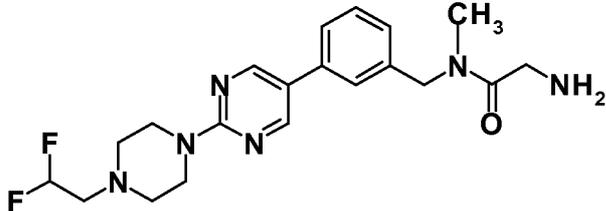
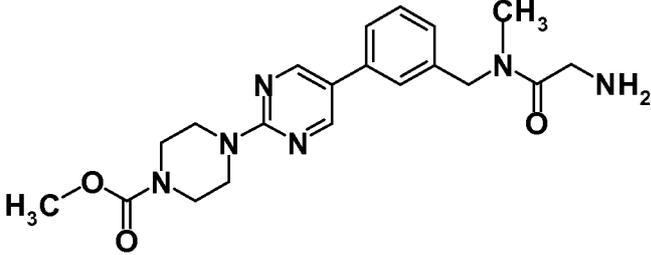
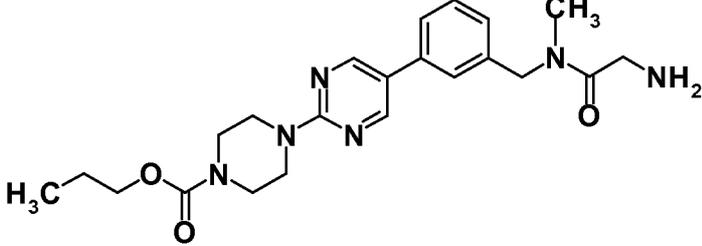
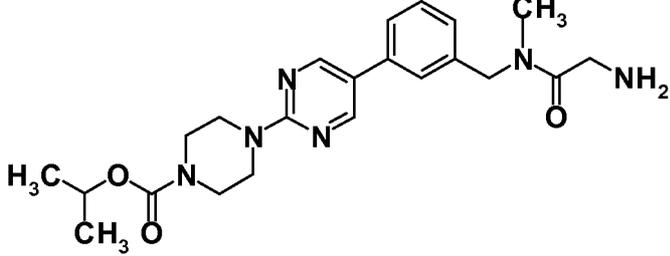
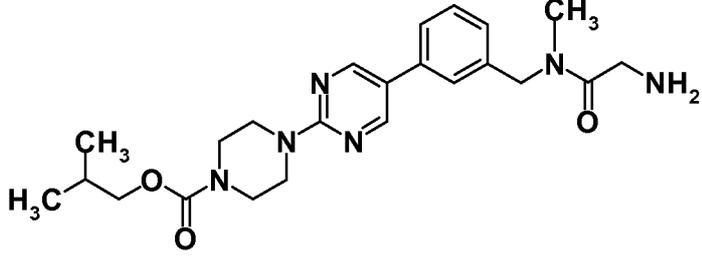
[Tabla 108]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
161	69		L-TA
C162	69		L-TA
C163	69		L-TA
C164	69		L-TA
C165	69		L-TA

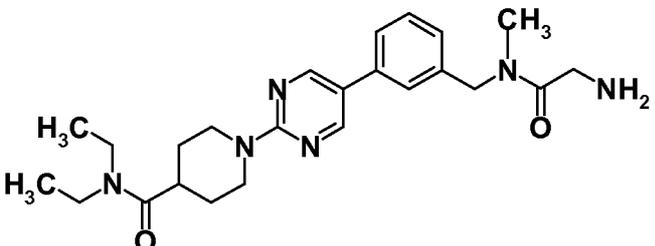
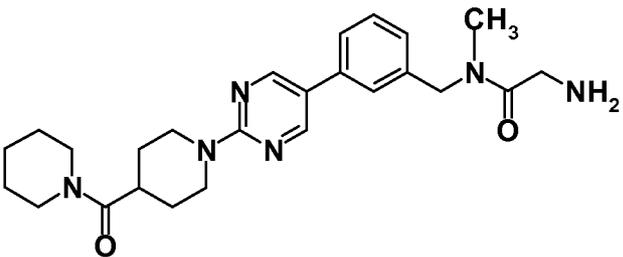
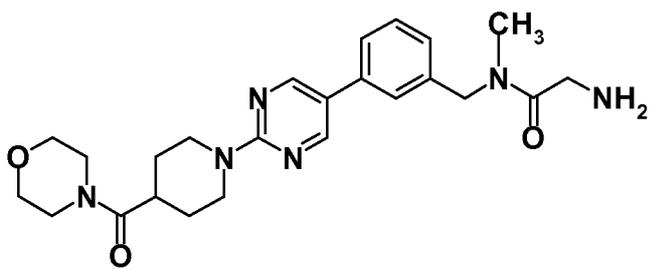
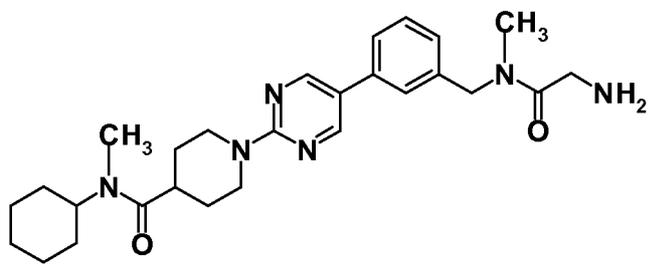
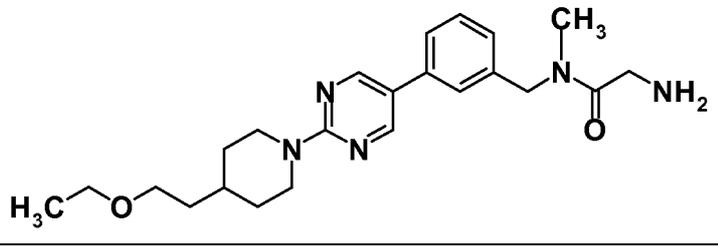
[Tabla 109]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C166	69		L-TA
C167	69		L-TA
C168	69		L-TA
C169	69		L-TA
C170	69		L-TA

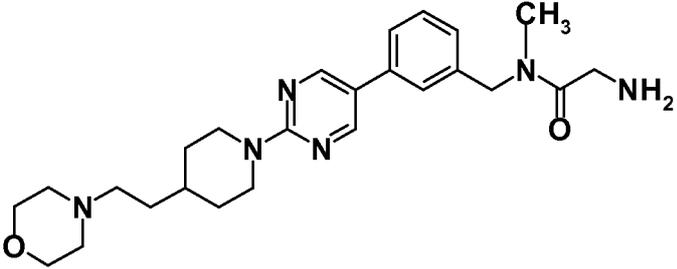
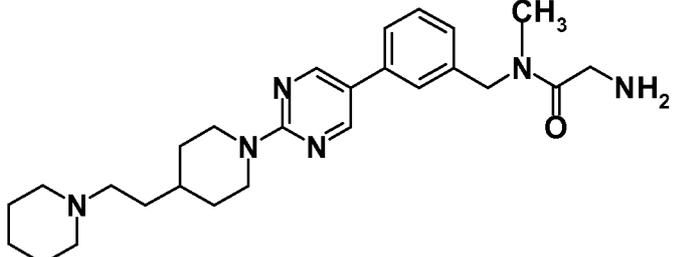
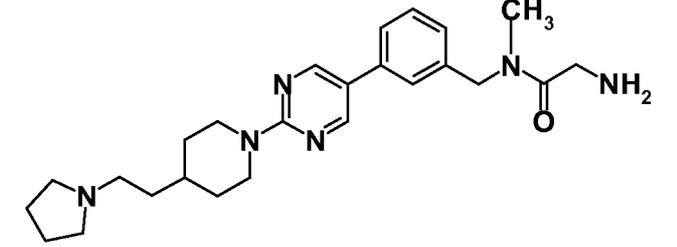
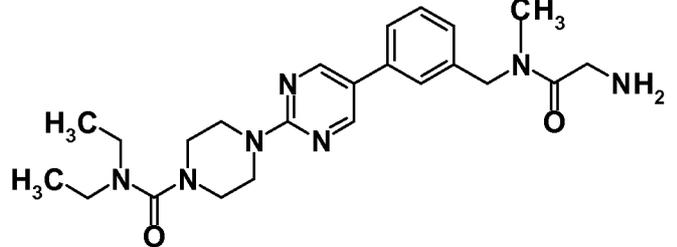
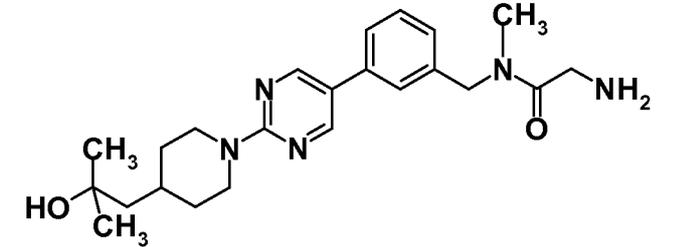
[Tabla 110]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C171	69		L-TA
C172	69		L-TA
C173	69		L-TA
C174	69		L-TA
C175	69		L-TA

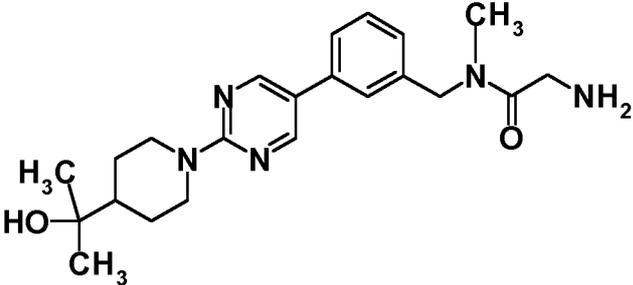
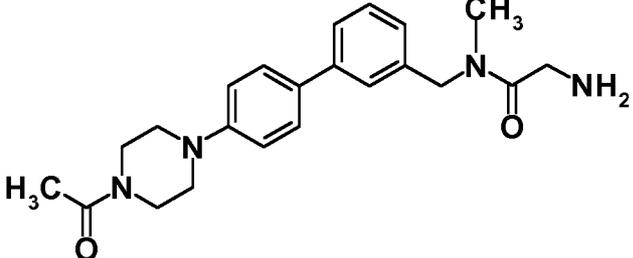
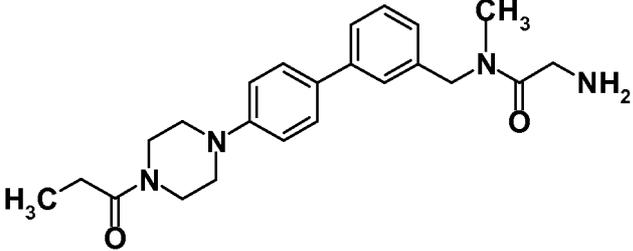
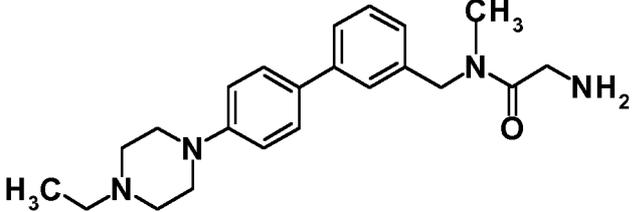
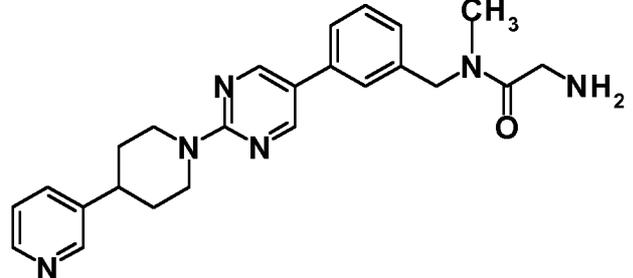
[Tabla 111]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C176	69		L-TA
C177	69		L-TA
C178	69		L-TA
C179	69		L-TA
C180	69		L-TA

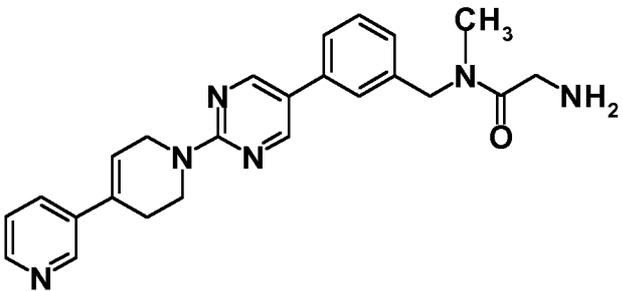
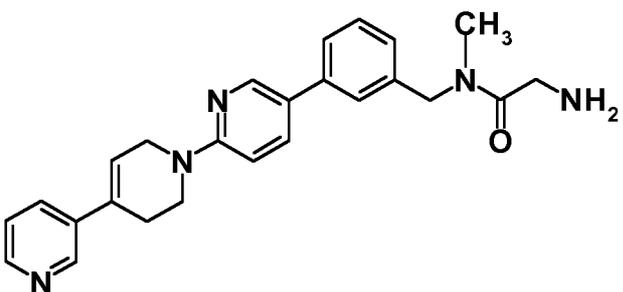
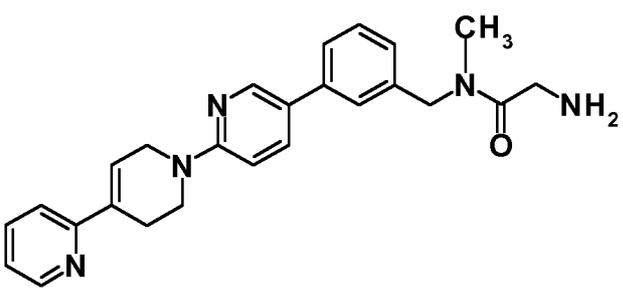
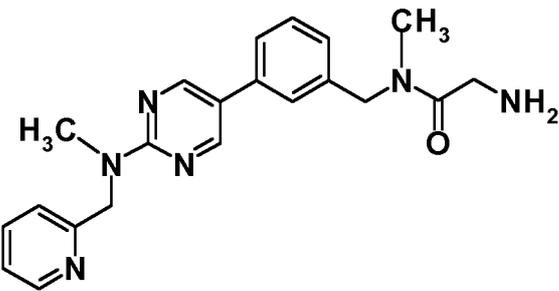
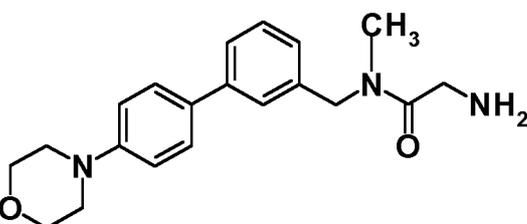
[Tabla 112]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C181	69		L-TA
C182	69		L-TA
C183	69		L-TA
C184	69		L-TA
C185	69		L-TA

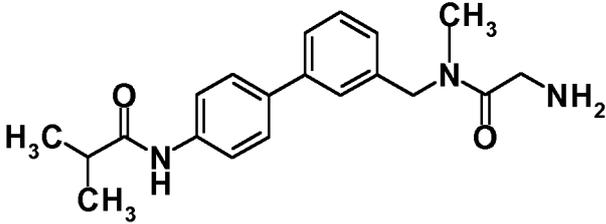
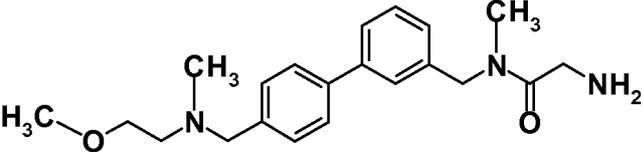
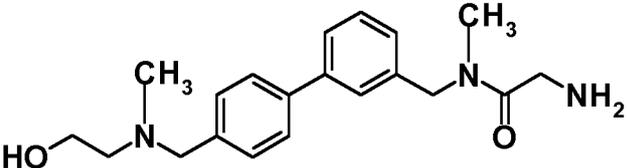
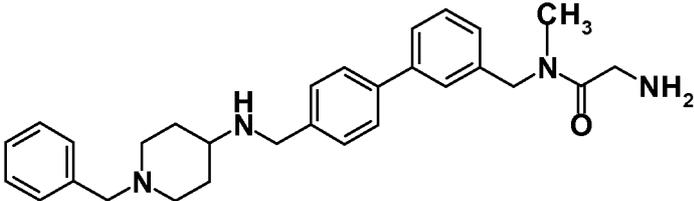
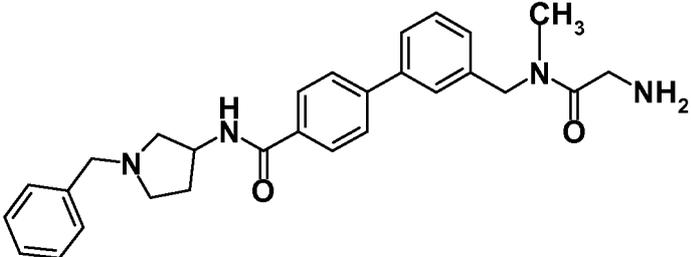
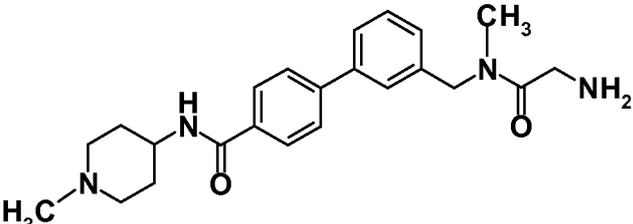
[Tabla 113]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
C186	69		L-TA
C187	69		L-TA
C188	69		L-TA
C189	69		L-TA
C190	69		L-TA

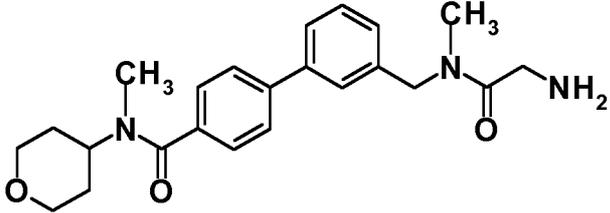
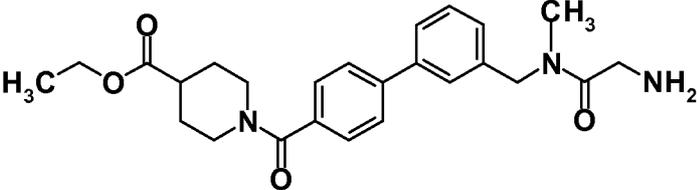
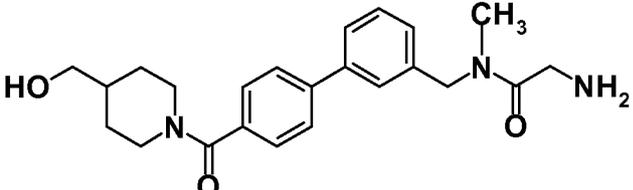
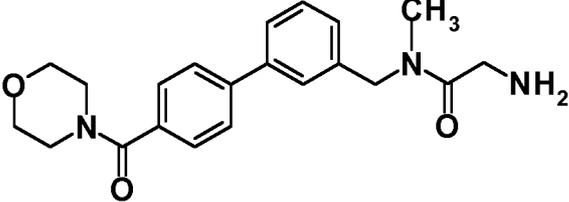
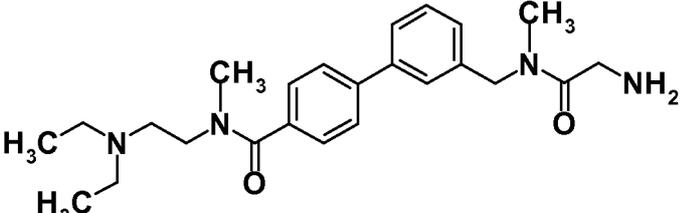
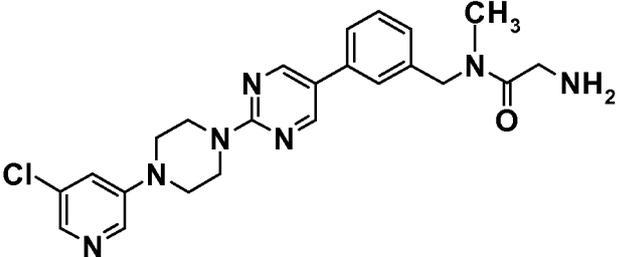
[Tabla 114]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C191	69		L-TA
C192	69		L-TA
C193	69		L-TA
C194	69		L-TA
C195	69		OA

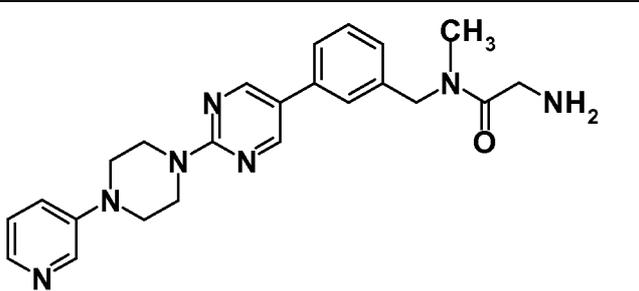
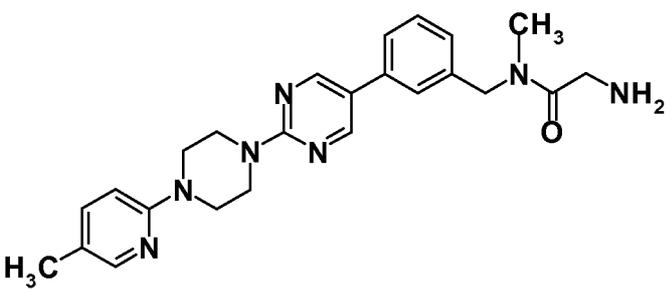
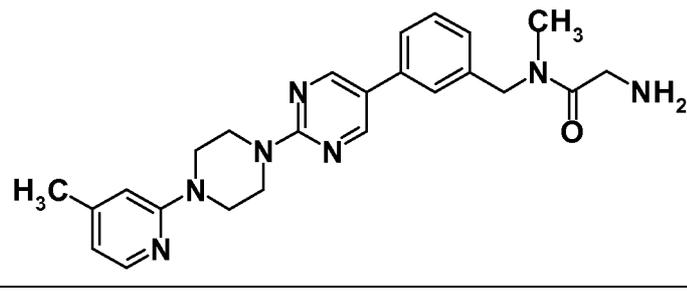
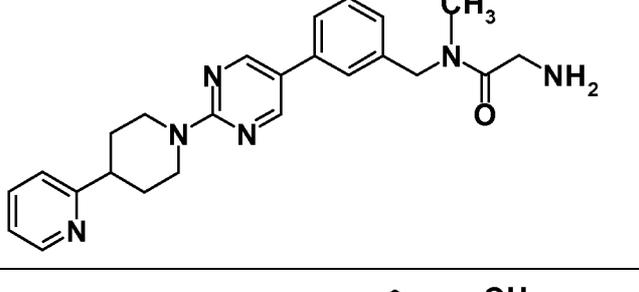
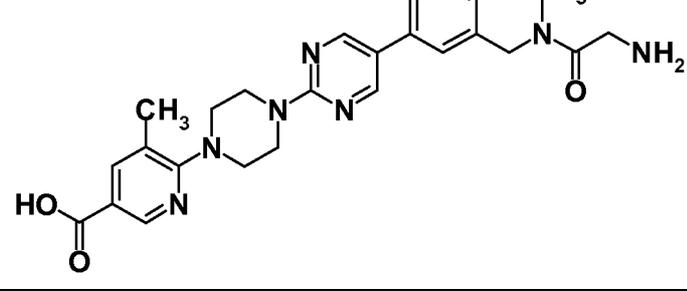
[Tabla 115]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
C196	69		HCl
C197	69		OA
C198	69		OA
C199	69		3HCl
C200	69		OA
C201	69		OA

[Tabla 116]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
C202	69		OA
C203	69		L-TA
C204	69		L-TA
C205	69		L-TA
C206	69		L-TA
207	69		L-TA

[Tabla 117]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
208	208		L-TA
209	209		L-TA
210	209		L-TA
C211	209		L-TA
212	212		2HCl

[Tabla 118]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C213	213		HCl
C214	213		HCl
C215	215		OA
C216	11		2HCl
C217	217		3HCl

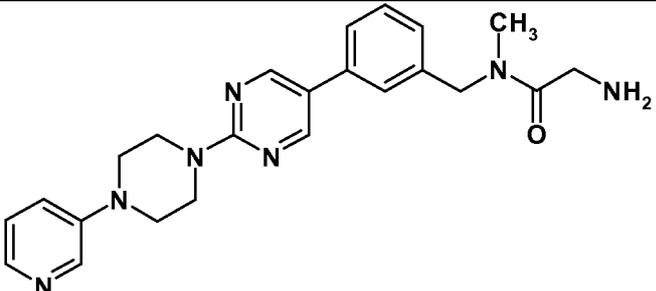
[Tabla 119]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C219	219		OA
C220	219		OA

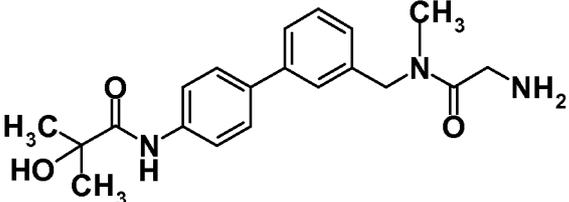
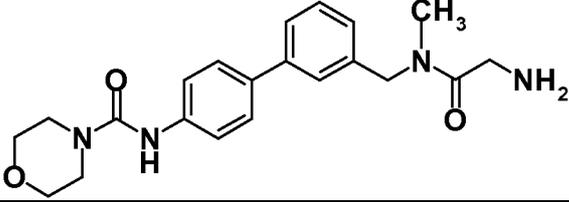
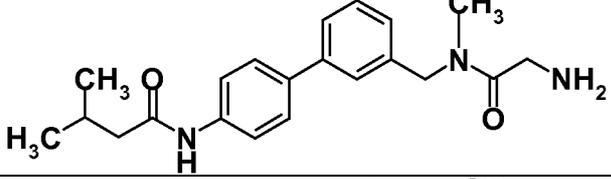
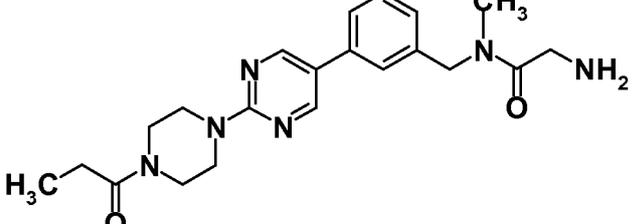
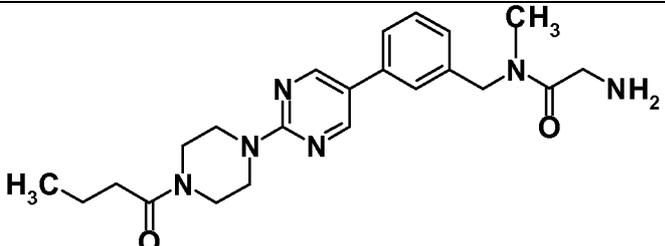
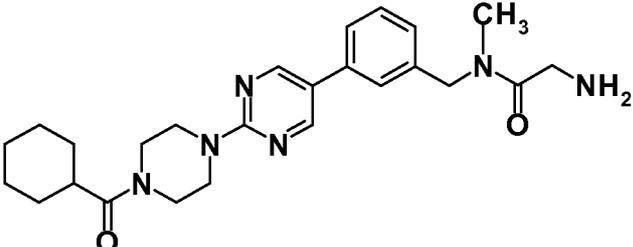
C221	219		HCl
C222	222		L-TA
C223	222		L-TA

[Tabla 120]

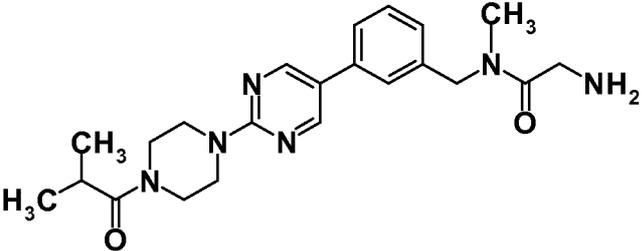
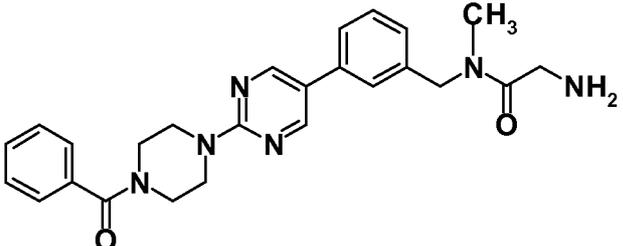
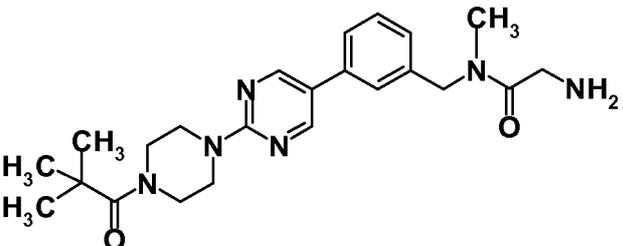
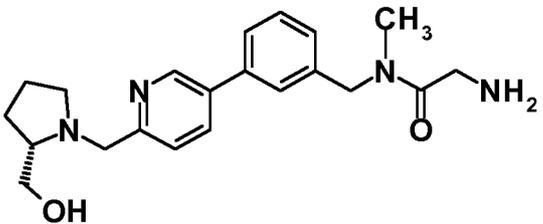
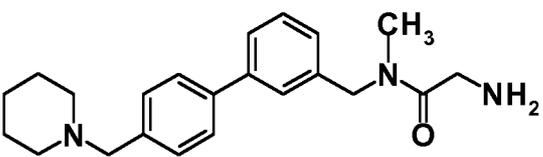
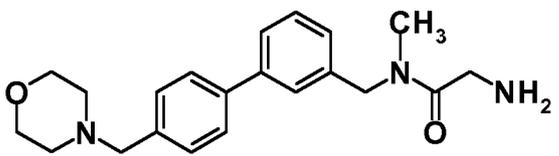
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C224	222		OA
C225	222		OA
C226	226		HCl
C227	226		HCl
C228	228		OA

229	19		3HCl
-----	----	--	------

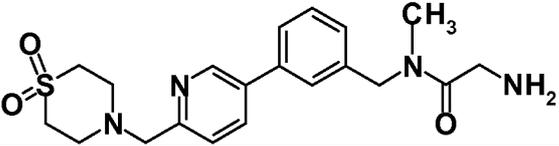
[Tabla 121]

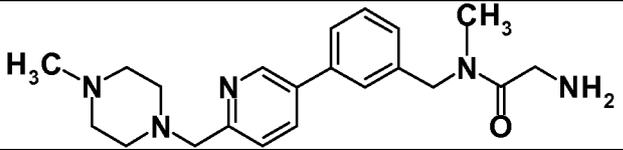
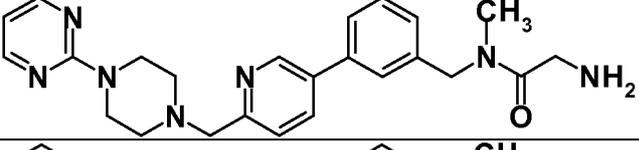
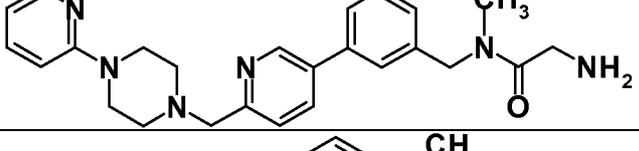
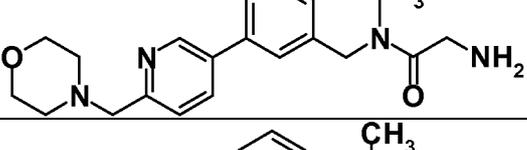
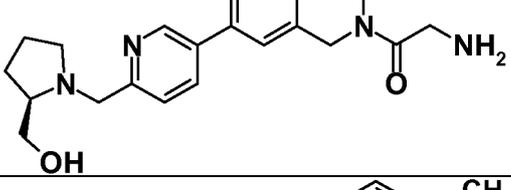
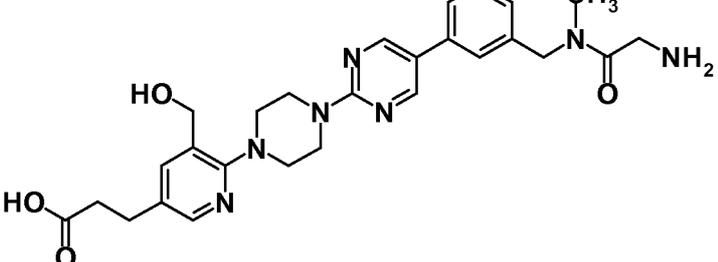
Ej	Sin	Estructura	Ácido
C230	228		OA
C231	228		OA
C232	228		OA
C233	228		L-TA
C234	228		L-TA
C235	228		L-TA

[Tabla 122]

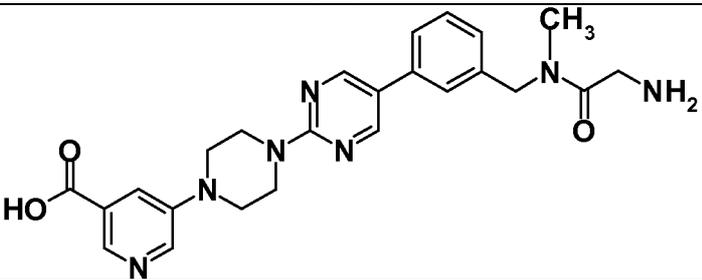
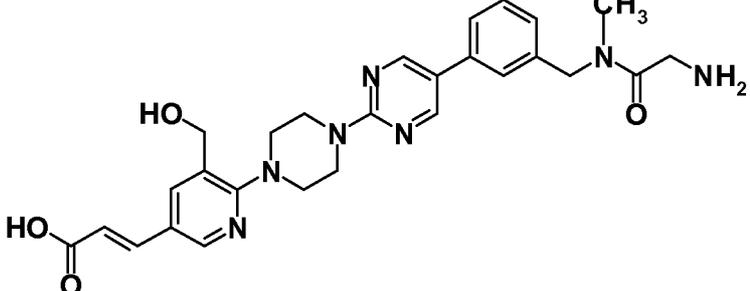
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C236	228		L-TA
C237	228		L-TA
C238	228		L-TA
C239	239		3HCl
C240	239		2HCl
C241	239		2HCl

[Tabla 123]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C242	239		3HCl

C243	239		4HCl
C244	244		L-TA
C245	244		L-TA
C246	244		L-TA
C247	244		L-TA
C248	248		2HCl

[Tabla 124]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
249	248		2HCl
C250	248		2HCl

C251	248		2HCl
252	248		2HCl
253	248		2HCl

[Tabla 125]

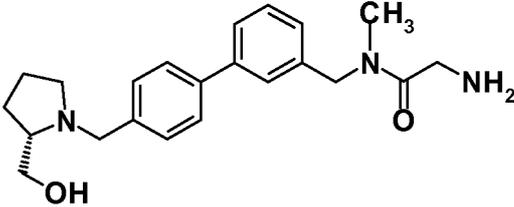
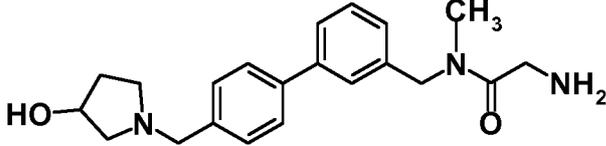
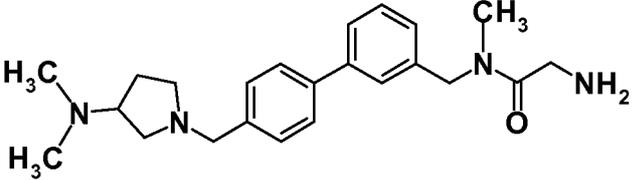
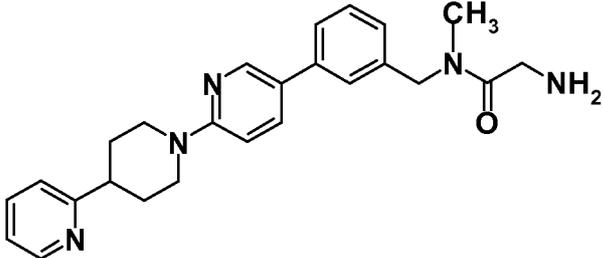
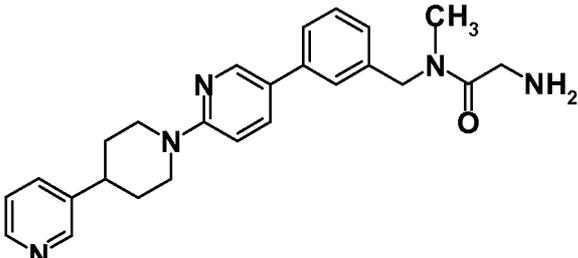
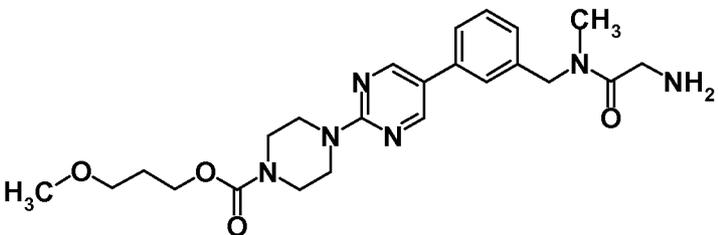
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C254	254		L-TA
C255	254		3HCl
C256	254		HCl
C257	254		L-TA
C258	254		L-TA

C259	254		L-TA
C260	254		L-TA

[Tabla 126]

Ej	Sin	Estructura	Ácido
261	261		L-TA
262	261		L-TA
263	263		2HCl
C264	264		3HCl
C265	265		L-TA
C266	265		L-TA

[Tabla 127]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C267	265		L-TA
C268	265		L-TA
C269	265		L-TA
C270	270		L-TA
C271	270		L-TA
C272	272		L-TA

[Tabla 128]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C273	272		L-TA
C274	272		L-TA
C275	272		L-TA
C276	272		L-TA
C277	272		L-TA

[Tabla 129]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C278	272		L-TA
C279	272		L-TA
C280	272		L-TA
C281	281		-
C282	281		-

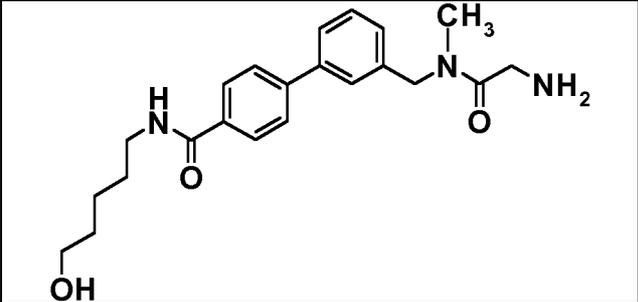
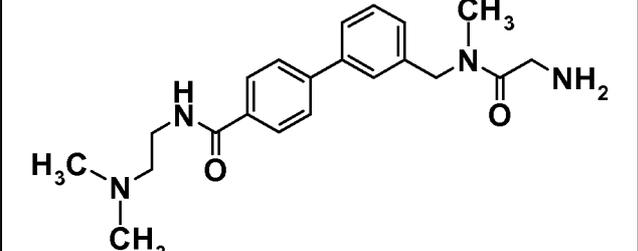
[Tabla 130]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C283	281		-

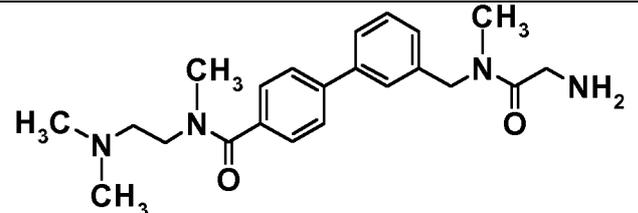
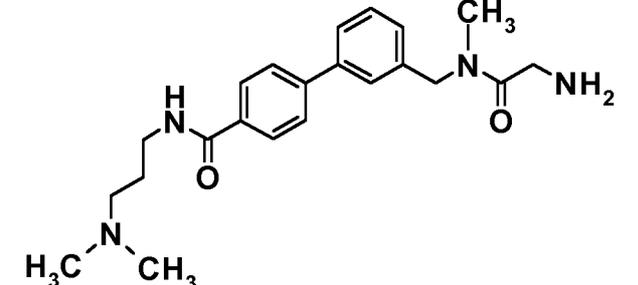
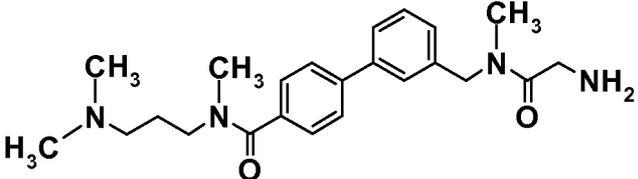
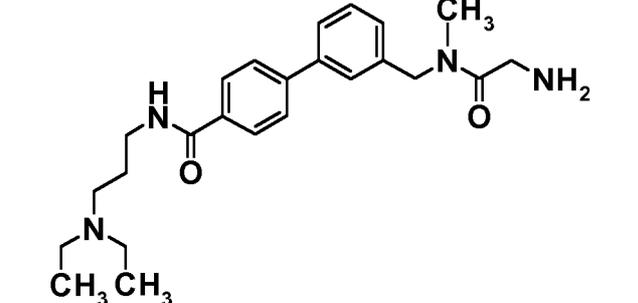
C284	281		-
C285	281		-
C286	281		-
C287	281		-

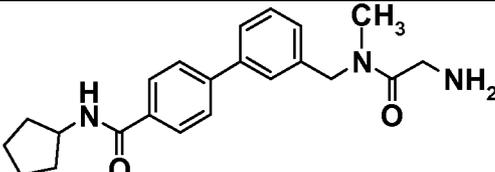
[Tabla 131]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C288	281		-
C289	281		-
C290	281		-

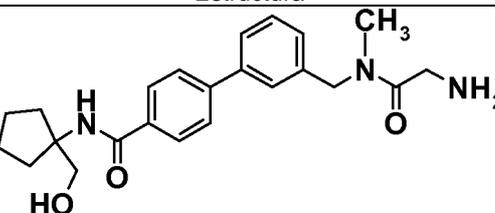
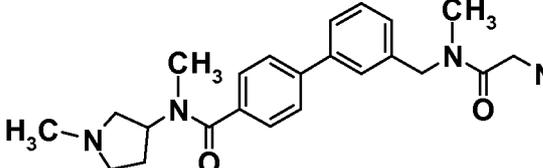
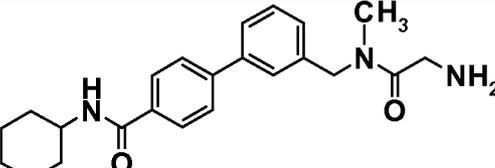
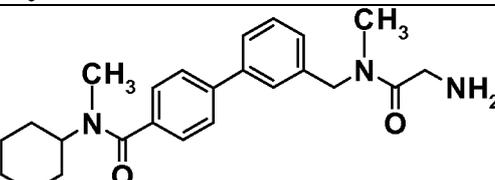
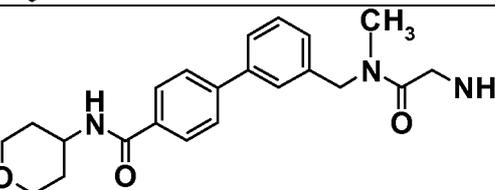
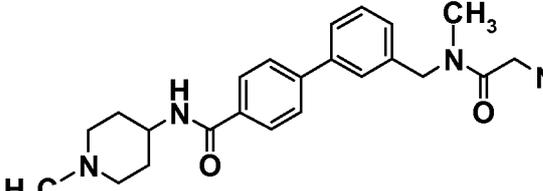
C291	281		-
C292	281		-

[Tabla 132]

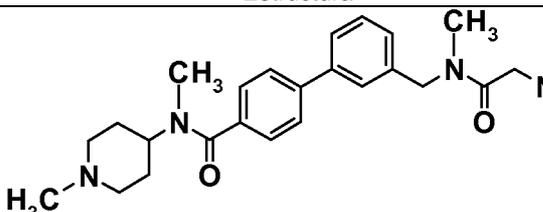
Ej	Sin	Estructura	Acido
C293	281		-
C294	281		-
C295	281		-
C296	281		-

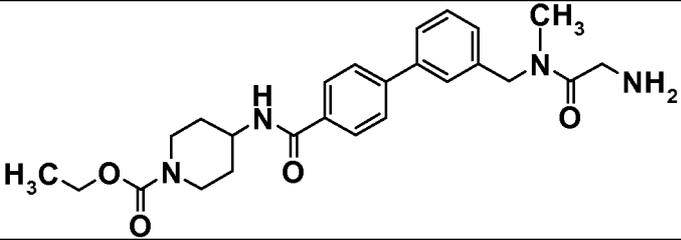
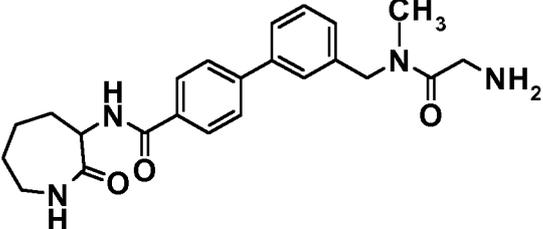
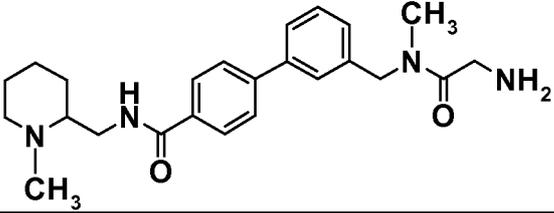
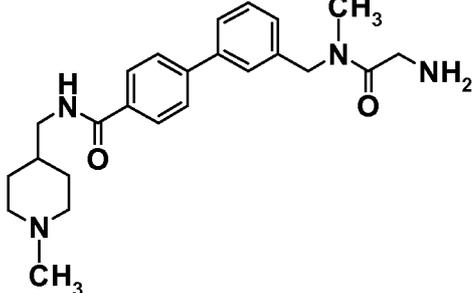
C297	281		-
------	-----	--	---

[Tabla 133]

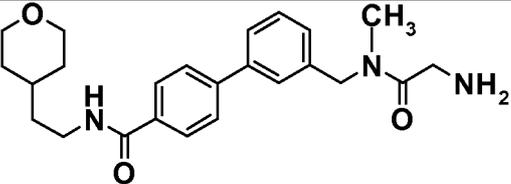
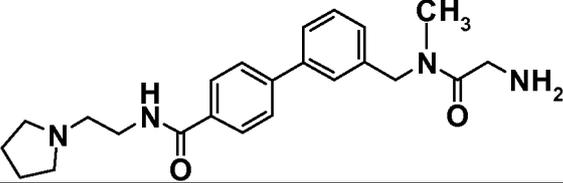
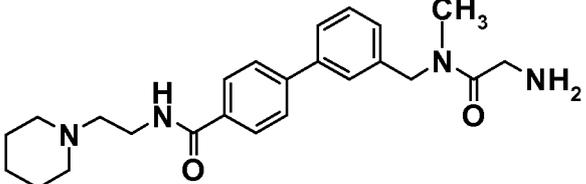
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C298	281		-
C299	281		-
C300	281		-
C301	281		-
C302	281		-
C303	281		-

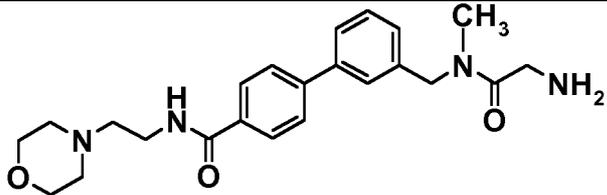
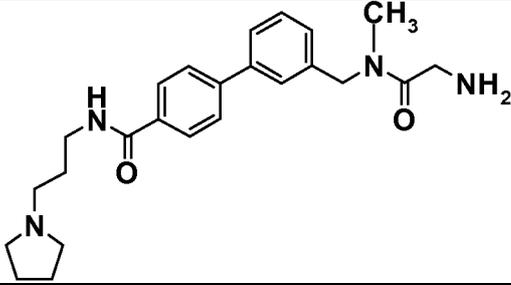
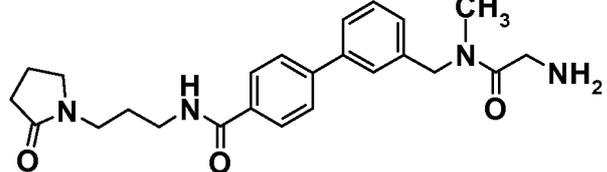
[Tabla 134]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C304	281		-

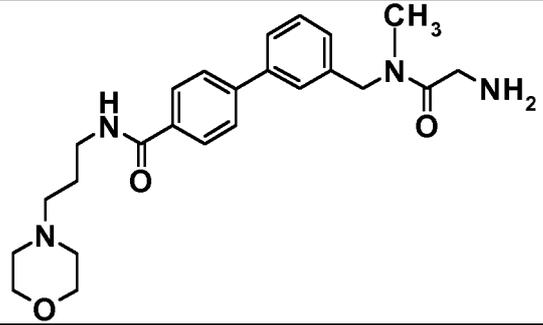
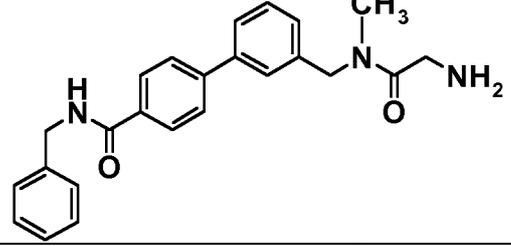
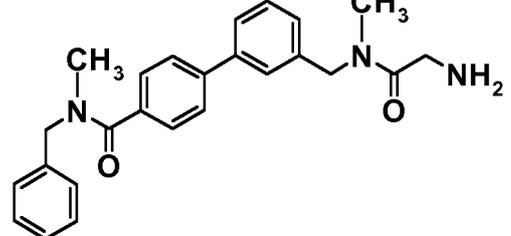
C305	281		-
C306	281		-
C307	281		-
C308	281		-

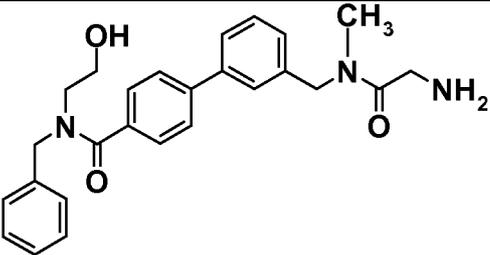
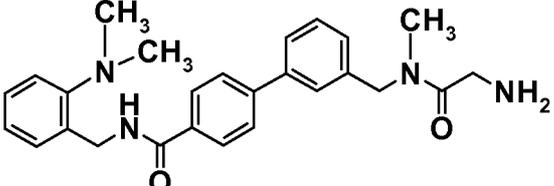
[Tabla 135]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C309	281		-
C310	281		-
C311	281		-

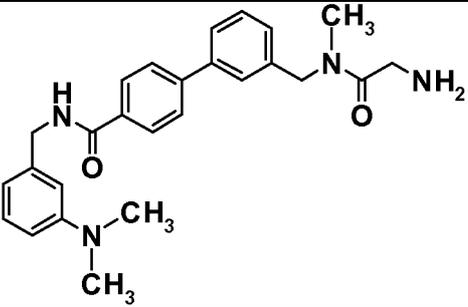
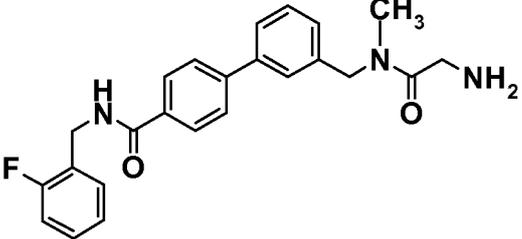
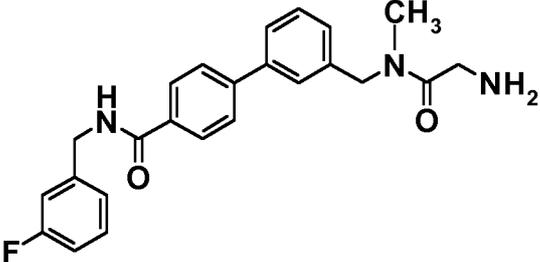
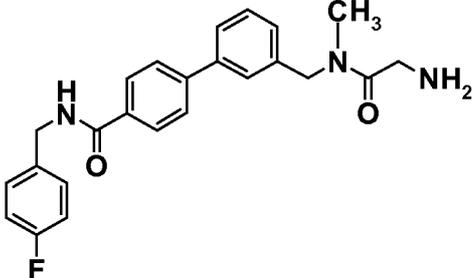
C312	281		-
C313	281		-
C314	281		-

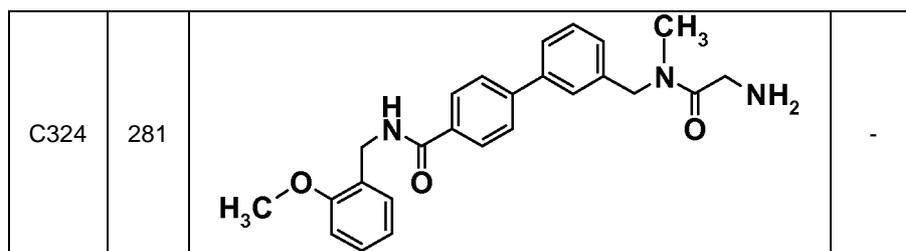
[Tabla 136]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C315	281		-
C316	281		-
C317	281		-

C318	281		-
C319	281		-

[Tabla 137]

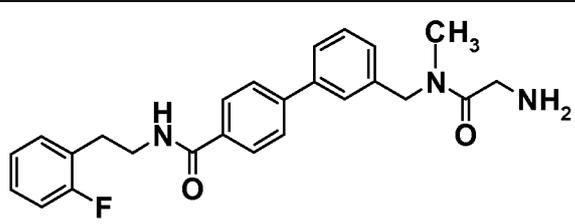
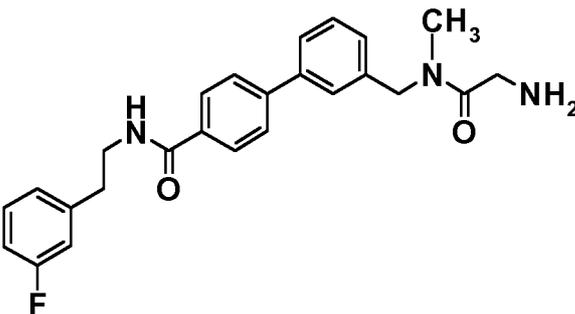
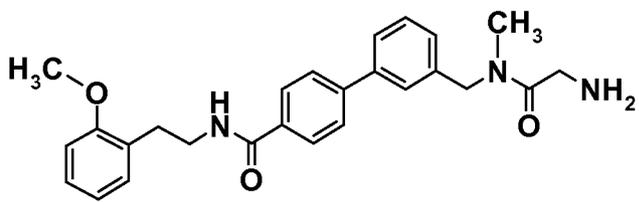
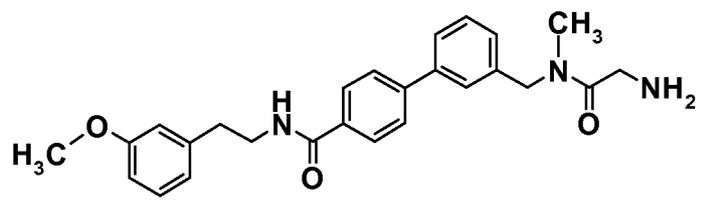
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C320	281		-
C321	281		-
C322	281		-
C323	281		-



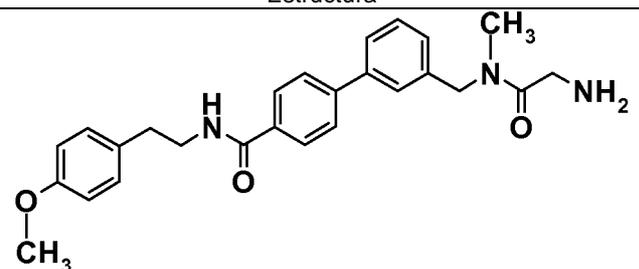
[Tabla 138]

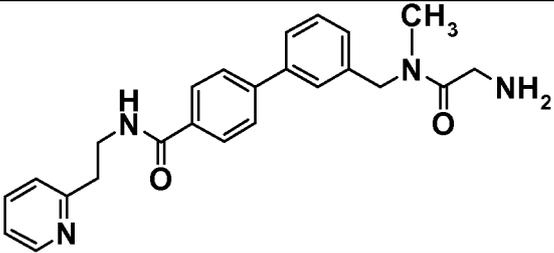
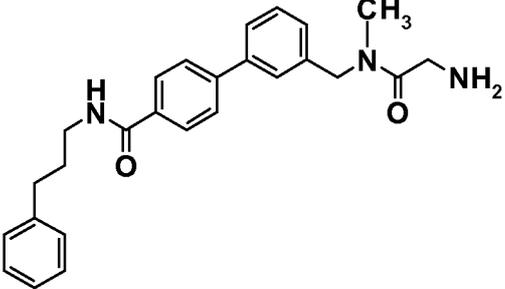
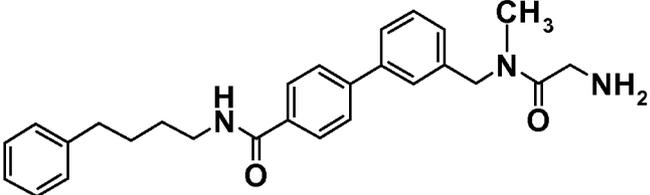
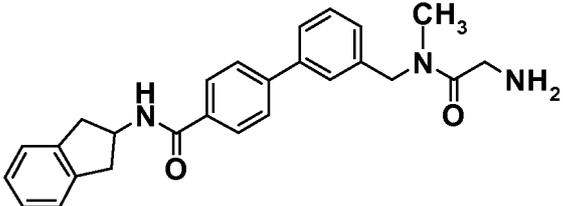
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C325	281		-
C326	281		-
C327	281		-
C328	281		-
C329	281		-

[Tabla 139]

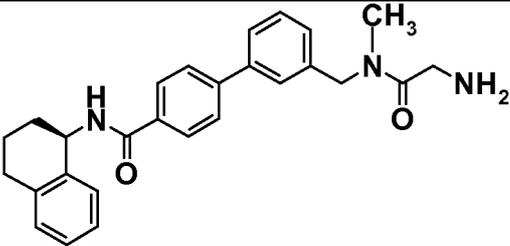
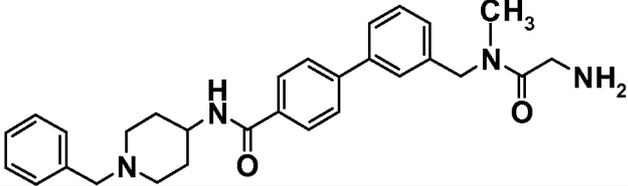
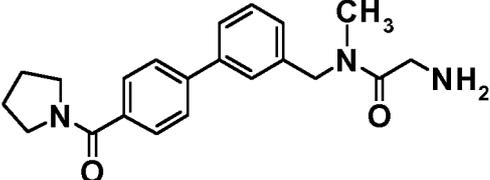
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C330	281		-
C331	281		-
C332	281		-
C333	281		-
C334	281		-

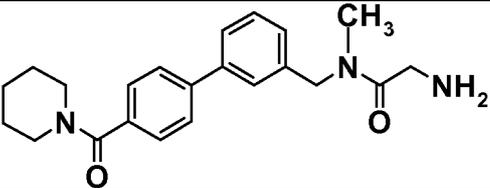
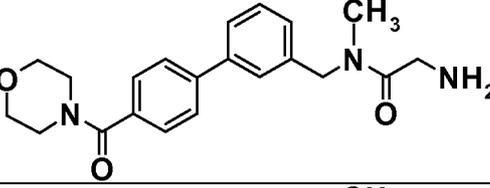
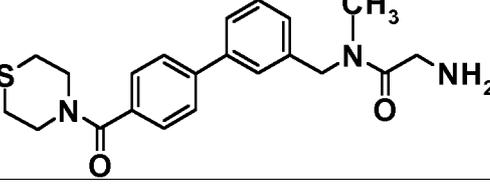
[Tabla 140]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C335	281		-

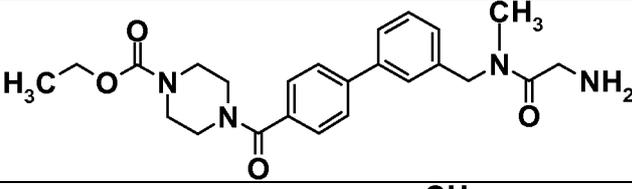
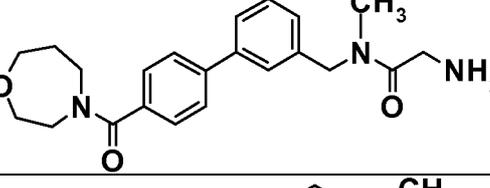
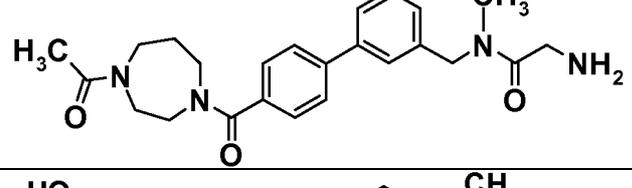
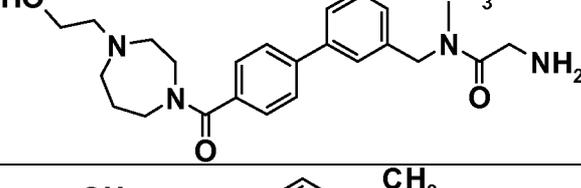
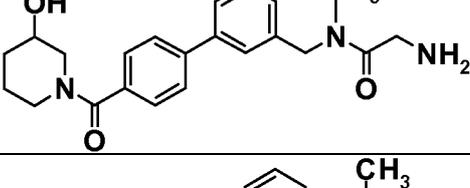
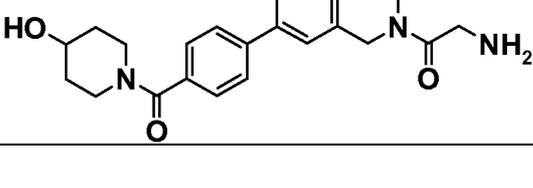
C336	281		-
C337	281		-
C338	281		-
C339	281		-

[Tabla 141]

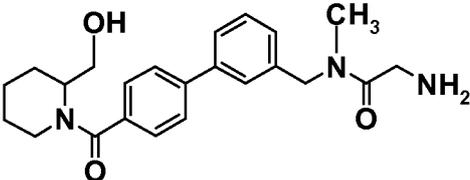
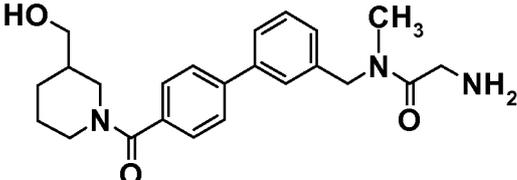
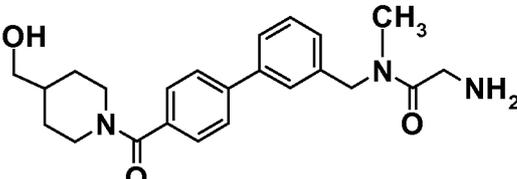
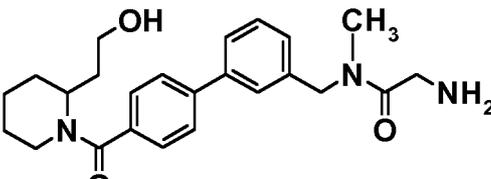
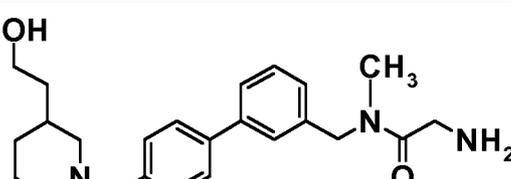
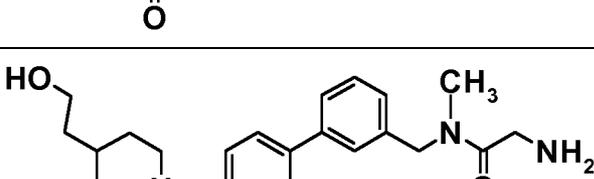
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C340	281		-
C341	281		-
C342	281		-

C343	281		-
C344	281		-
C345	281		-

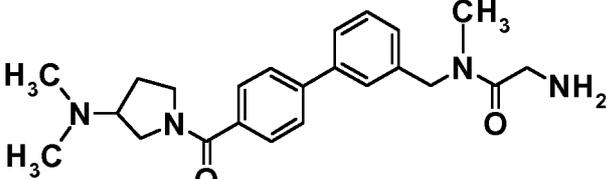
[Tabla 142]

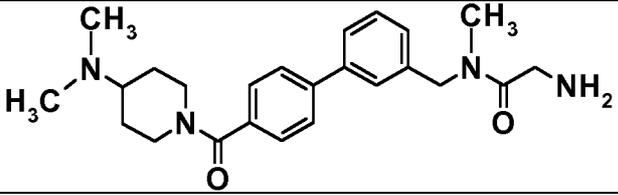
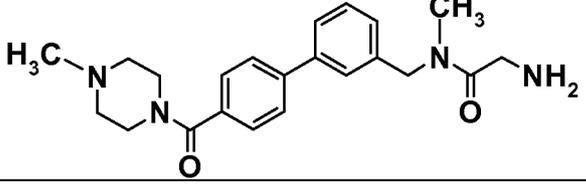
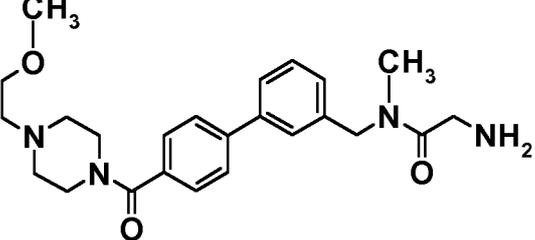
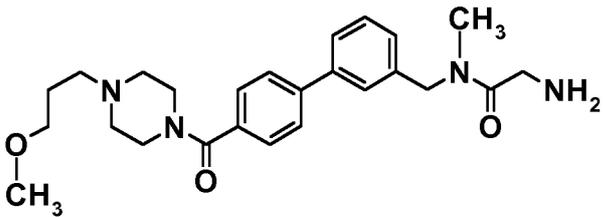
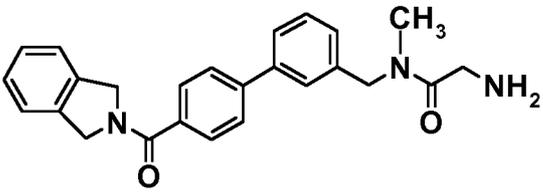
Ej	Sin	Estructura	Ácido
C346	281		-
C347	281		-
C348	281		-
C349	281		-
C350	281		-
C351	281		-

[Tabla 143]

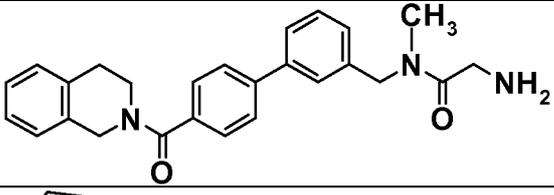
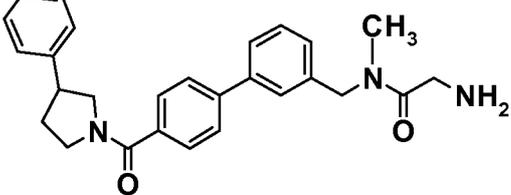
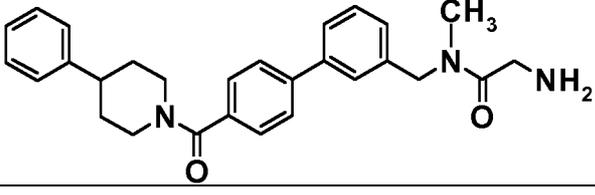
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C352	281		-
C353	281		-
C354	281		-
C355	281		-
C356	281		-
C357	281		-

[Tabla 144]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C358	281		-

C359	281		-
C360	281		-
C361	281		-
C362	281		-
C363	281		-

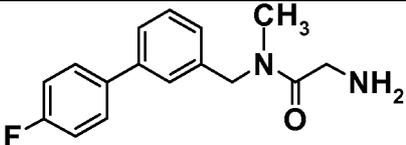
[Tabla 145]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C364	281		-
C365	281		-
C366	281		-

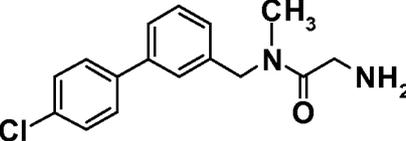
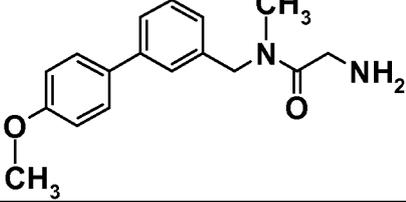
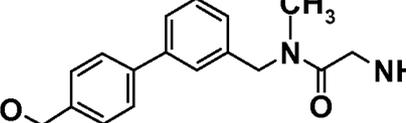
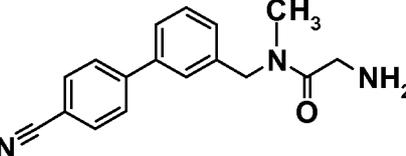
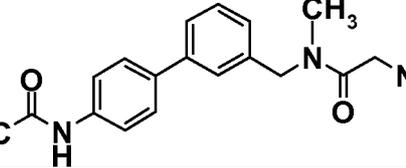
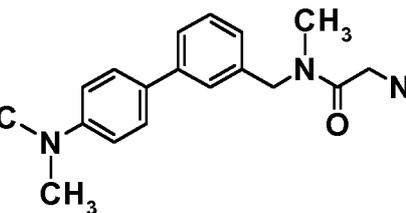
C367	281		-
C368	281		-
C369	281		-

[Tabla 146]

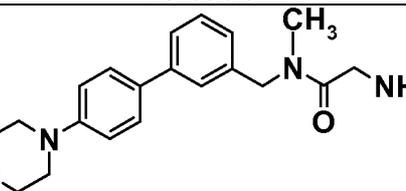
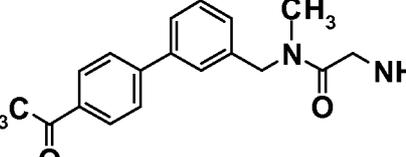
Ej	Sín	Estructura	Ácido
C370	281		-
C371	281		-
C372	281		-
C373	281		-
C374	374		-

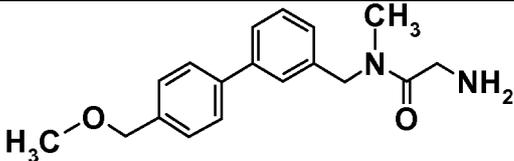
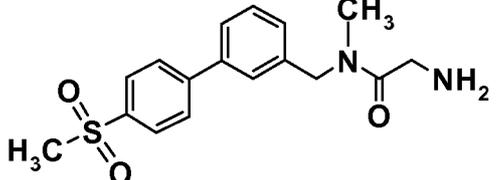
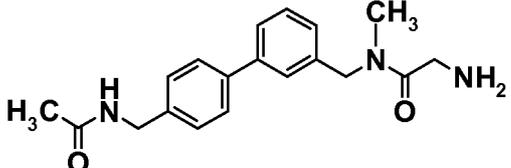
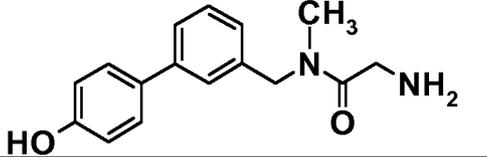
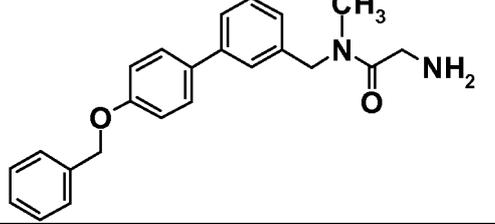
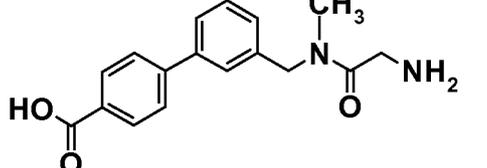
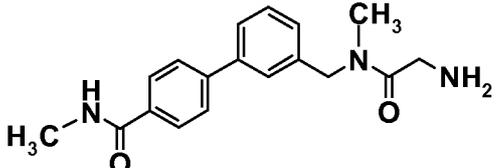
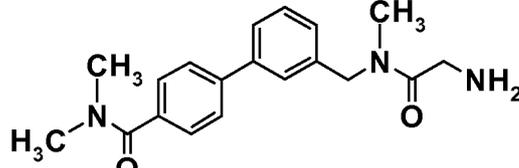
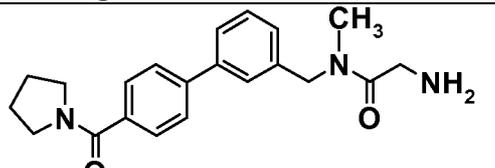
C375	374		-
------	-----	--	---

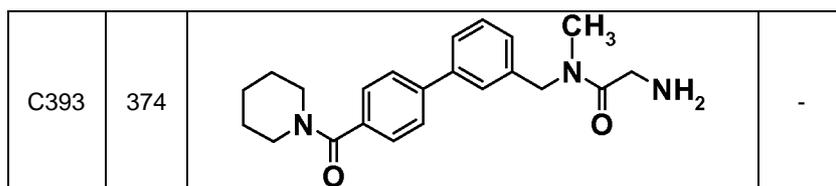
[Tabla 147]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C376	374		-
C377	374		-
C378	374		-
C379	374		-
C380	374		-
C381	374		-

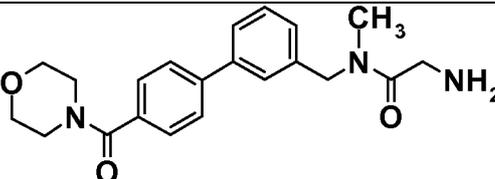
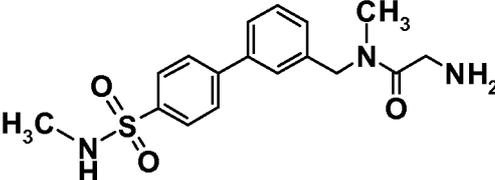
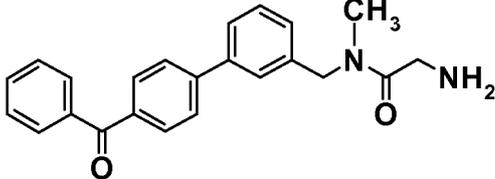
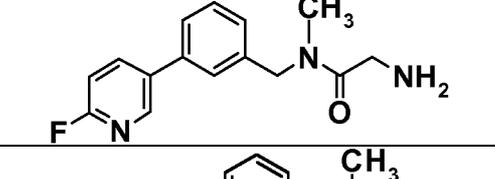
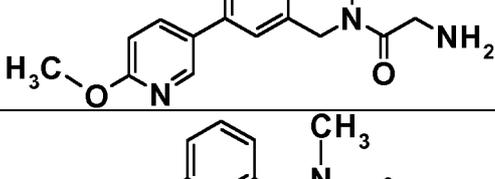
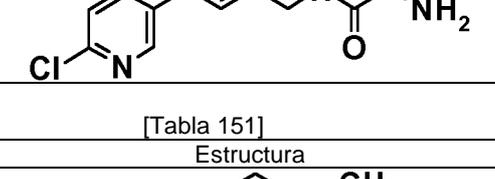
[Tabla 148]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C382	374		-
C383	374		-

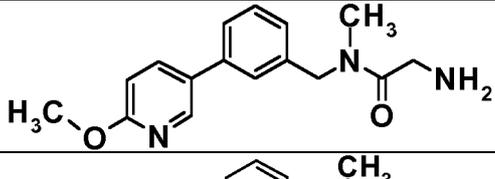
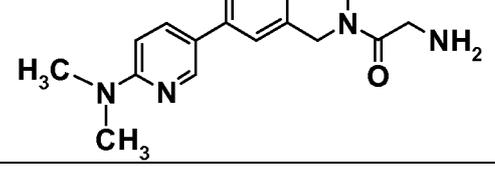
C384	374		-
C385	374		-
C386	374		-
C387	374		-
C388	374		-
C389	374		-
C390	374		-
C391	374		-
C392	374		-



[Tabla 150]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C394	374		-
C395	374		-
C396	374		-
C397	374		-
C398	374		-
C399	374		-

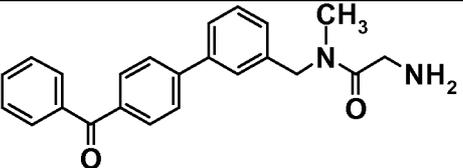
[Tabla 151]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C400	374		-
C401	374		-

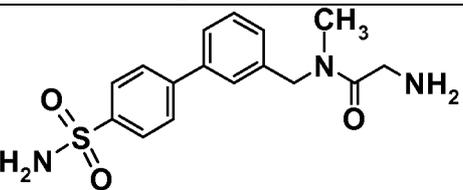
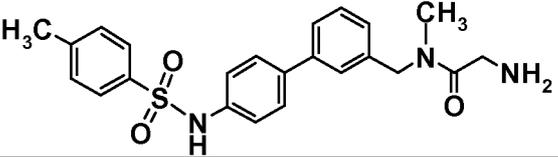
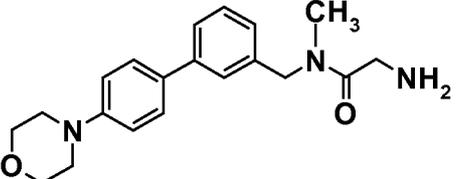
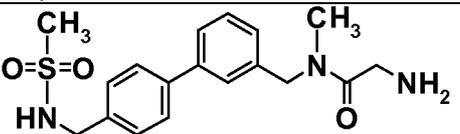
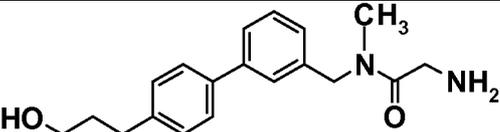
C402	374		-
C403	374		-
C404	374		-
C405	374		-

[Tabla 152]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C406	374		-
C407	374		-
C408	374		-
C409	374		-
C410	374		-

C411	374		-
------	-----	--	---

[Tabla 153]

Ej	Sín	Estructura	Ácido
C412	374		-
C413	374		-
C414	374		-
C415	374		-
C416	374		-

[Tabla 154]

Ej	Datos
C1	IEN+: 313
C2	BAR+: 312
3	IEN+: 432
C4	IEN+: 431
C5	IEN+: 486
C6	IEN+: 430
7	IEN+: 453
8	IEN+: 457
9	IEN+: 452
C10	IEN+: 413
C11	IEN+: 406 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,78-1,93 (2H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,96 (2,1H, s), 3,06-3,20 (2H, m), 3,82-4,20 (4H, m), 4,47-4,68 (3H, m), 4,74-4,87 (2H, m), 6,18-6,26 (1H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,37-7,52(3H, m), 7,53-7,65 (1H, m), 7,75-7,83 (1H, m), 8,72 (1,4H, s), 8,75 (0,6H, s)
C12	IEN+: 423
C13	IEN+: 409
C14	BAR+: 340 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,22 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,63-1,75 (1H, m), 1,84-2,12 (3H, m), 2,88 (0,9H, s), 2,93 (2,1H, s), 3,39-3,69 (4H, m), 3,70-3,79 (2H, m), 4,18-4,30 (1H, m), 4,58 (0,6H, s), 4,6 (1,4H, s), 7,13-7,22 (1H, m), 7,35-7,49 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m), 8,67 (1,4H, s), 8,69 (0,6H, s)
C15	BAR+: 344 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,08-2,36 (2H, m), 2,88 (0,9H, s), 2,93 (2,1H, s), 3,38-3,94 (8H, m), 4,56 (0,6H, s), 4,60 (1,4H, s), 5,34-5,56 (1H, m), 7,13-7,24 (1H, m), 7,34-7,50 (2H, m), 7,50-7,62 (1H, m), 8,63-8,78 (2H, m)

ES 2 651 690 T3

C16	BAR+: 344 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,08-2,35 (2H, m), 2,88 (0,9H, s), 2,93 (2,1H, s), 3,38-3,93 (8H, m), 4,57 (0,6H, s), 4,60 (1,4H, s), 5,35-5,56 (1H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,37-7,50 (2H, m), 7,50-7,62 (1H, m), 8,65-8,76 (2H, m)
-----	--

[Tabla 155]

Ej	Datos
C17	BAR+: 362 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,40-2,64 (2H, m), 2,89 (0,9H, s), 2,95 (2,1H, s), 3,70-3,83 (4H, m), 3,83-4,20 (4H, m), 4,58 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,16-7,26 (1H, m), 7,37-7,52 (2H, m), 7,52-7,64 (1H, m), 8,68-8,81 (2H, m)
C18	BAR+: 358
19	BAR+: 502
	RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,39 (3H, s), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,35-3,52 (4H, m), 3,87-4,04 (6H, m), 4,57-4,66 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,18-7,27 (1H, m), 7,38-7,53 (2H, m), 7,54-7,66 (2H, m), 8,07-8,31 (4H, m), 8,34-8,41 (1H, m), 8,76 (1,6H, s), 8,79 (0,4H, s)
C20	IEN+: 312
C21	IEN+: 340
C22	IEN+: 355
C23	IEN+: 396
C24	IEN+: 431
C25	IEN+: 356
C26	BAR+: 353
C27	IEN+: 418 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (1,2H, s), 2,97 (1,8H, s), 3,78-4,15 (10H, m), 4,61 (0,8H, s), 4,63 (1,2H, s), 7,17-7,65 (6H, m), 8,18-8,33 (5H, m), 8,78 (1,2H, s), 8,80 (0,8H, s)
C28	IEN+: 419 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (1,2H, s), 2,97 (1,8H, s), 3,50-4,10 (10H, m), 4,60 (0,8H, s), 4,63 (1,2H, s), 6,72 (1H, t, J = 5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7 Hz), 7,40-7,65 (3H, m), 8,07-8,22 (3H, m), 8,44 (2H, d, J = 5 Hz), 8,75 (1,2H, s), 8,77 (0,8H, s)
29	IEN+: 488 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,38 (3H, s), 3,39-3,44 (4H, m), 3,93-4,04 (6H, m), 4,42 (2H, d, J = 6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 16 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,54-7,61 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 2 Hz), 8,76 (2H, s), 8,99 (1H, t, J = 5 Hz)

[Tabla 156]

Ej	Datos
30	IEN+: 516 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,38 (3H, s), 3,39-3,44 (4H, m), 3,93-4,04 (6H, m), 4,42 (2H, d, J = 6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 16 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,54-7,61 (3H, m), 8,37 (1H, d, J = 2 Hz), 8,76 (2H, s), 8,99 (1H, t, J = 5 Hz)
C31	IEN+: 412
32	IEN+: 496, 498 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,57-3,62 (4H, m), 3,90-4,02 (6H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41-7,65 (3H, m), 8,06-8,17 (3H, a), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
33	IEN+: 522, 524 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,46-3,51 (4H, m), 3,90-4,02 (6H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 6,60 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41-7,65 (4H, m), 8,07-8,19 (3H, a), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
C34	IEN+: 397
C35	IEN+: 338
C36	IEN+: 375
C37	IEN+: 375
C38	IEN+: 380
C39	IEN+: 396
C40	BAR+: 355
C41	IEN+: 356 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,87-2,11 (4H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,37-3,67 (5H, m), 3,87-4,01 (2H, m), 4,12-4,24 (1H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,40-7,52 (2H, m), 7,54-7,64 (1H, m), 8,15-8,32 (3H, a), 8,73 (1,4H, s), 8,76 (0,6H, s)
C42	IEN+: 356 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,87-2,12 (4H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,36-3,67 (5H, m), 3,88-4,01 (2H, m), 4,12-4,24 (1H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,21-7,25 (1H, m), 7,39-7,51 (2H, m), 7,54-7,64 (1H, m), 8,73 (1,4H, s), 8,14-8,30 (3H, a), 8,75 (0,6H, s)

ES 2 651 690 T3

[Tabla 157]

Ej	Datos
C43	IEN+: 370 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,87-2,10 (4H, m), 2,89 (0,9H, s), 2,95 (2,1H, s), 3,28 (3H, s), 3,31-3,37 (1H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,54-3,61 (2H, m), 3,88-4,02 (2H, m), 4,23-4,31 (1H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,39-7,51 (2H, m), 7,53-7,65 (1H, m), 8,07-8,35 (3H, a), 8,72 (1,4H, s), 8,74 (0,6H, s)
44	IEN+: 417 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,98 (2,1H, s), 3,35-3,56 (4H, m), 3,87-4,01 (2H, m), 4,06-4,32 (4H, m), 4,61 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,10-7,29 (2H, m), 7,34-7,69 (7H, m), 8,15-8,35 (3H, a), 8,79 (1,4H, s), 8,81 (0,6H, s)
C45	IEN+: 461
46	IEN+: 447
C47	IEN+: 377
C48	IEN+: 391
C49	IEN+: 383
C50	IEN+: 354
C51	IEN+: 425
C52	IEN+: 438
C53	IEN+: 363
C54	IEN+: 377
C55	IEN+: 446
C56	IEN+: 432
C57	IEN+: 460
C58	IEN+: 433
C59	IEN+: 467
C60	IEN+: 397
C61	IEN+: 506 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,25-3,36 (4H, m), 3,87-4,05 (6H, m), 4,19 (2H, s), 4,57-4,66 (4H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,87-7,94 (1H, m), 8,05-8,19 (3H, a), 8,21-8,26 (1H, m), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
C62	BAR+: 386
C63	IEN+: 454
C64	BAR+: 452

[Tabla 158]

Ej	Datos
C65	IEN+: 441
66	BAR+: 504 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,41 (3H, s), 2,57-2,64 (2H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,40-3,53 (4H, m), 3,86-4,03 (6H, m), 4,58-4,66 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 7,55-7,66 (1H, m), 7,97-8,07 (2H, m), 8,13-8,30 (3H, m), 8,77 (1,4H, s), 8,80 (0,6H, s)
67	IEN+: 462 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,79-3,87 (4H, m), 3,89-4,02 (6H, m), 4,55-4,68 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39-7,53 (2H, m), 7,54-7,66 (1H, m), 7,98-8,07 (1H, m), 8,08-8,27 (3H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,76 (1,4H, s), 8,78 (0,6H, s)
68	IEN+: 461 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,40-3,50 (4H, m), 3,89-4,03 (6H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,03 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,39-7,53 (2H, m), 7,53-7,65 (1H, m), 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,10-8,31 (3H, m), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
C69	IEN+: 342 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,88 (1,2H, s), 2,93 (1,8H, s), 3,66-3,70 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 4,56 (0,8H, s), 4,60 (1,2H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,40-7,61 (3H, m), 8,72 (1,2H, s), 8,74 (0,8H, s)
C70	IEN+: 485
C71	IEN+: 485
C72	IEN+: 501,3
C73	IEN+: 341
C74	IEN+: 486
C75	IEN+: 326 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,85-2,04 (4H, m), 2,89 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 3,47-3,60 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,91 (0,8H, s), 3,96 (1,2H, s), 4,58 (0,8H, s), 4,62 (1,2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,62 (3H, m), 8,68 (1,2H, s), 8,70 (0,8H, s)
C76	IEN+: 341

ES 2 651 690 T3

[Tabla 159]

Ej	Datos
C77	IEN+: 368
C78	RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,16 (3H, s), 1,17 (3H, s), 2,54-2,62 (2H, m), 2,89 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 3,51-3,61 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,88 (0,8H, s), 3,94 (1,2H, s), 4,55 (2H, d, J = 13 Hz), 4,58 (0,8H, s), 4,62 (1,2H, s), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,39-7,66 (3H, m), 8,70 (1,2H, s), 8,73 (0,8H, s)
C79	IEN+: 372
C80	IEN+: 369
C81	IEN+: 344
C82	IEN+: 353
C83	IEN+: 370
C84	IEN+: 356
85	IEN+: 418 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,88 (1,2H, s), 2,93 (1,8H, s), 3,58-3,65 (4H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 3,87-3,94 (4H, m), 4,56 (0,8H, s), 4,61 (1,2H, s), 6,64-6,70 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17-7,24 (1H, m), 7,40-7,63 (4H, m), 8,13-8,16 (1H, m), 8,73 (1,2H, s), 8,75 (0,8H, s)
C86	RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,21 (3H, s), 2,30-2,36 (4H, m), 2,90 (0,8H, s), 2,94 (1,2H, s), 3,43-3,48 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,83 (0,8H, s), 3,89 (1,2H, s), 4,59 (0,8H, s), 4,62 (1,2H, s), 7,16-7,21 (1H, m), 7,37-7,60 (7H, m), 8,60 (0,6H, s), 8,61 (0,4H, s)
C87	IEN+: 415
88	BAR+: 432
89	IEN+: 490
90	BAR+: 432 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,26-2,32 (4H, m), 3,84-3,98 (8H, m), 4,59 (0,8H, s), 4,63 (1,2H, s), 7,20-7,25 (2H, m), 7,41-7,64 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 3 Hz), 8,74 (1,2H, s), 8,76 (0,8H, s)
91	IEN+: 432 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (1,2H, s), 2,97 (1,8H, s), 2,92-2,99 (4H, m), 3,90-4,00 (6H, m), 4,09 (3H, s), 4,59 (0,8H, s), 4,63 (1,2H, s), 7,16-7,26 (2H, m), 7,40-7,65 (4H, m), 8,16 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 8,74 (1,2H, s), 8,77 (0,8H, s)
C92	IEN+: 424

[Tabla 160]

Ej	Datos
C93	IEN+: 384
C94	BAR+: 412
C95	IEN+: 375 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,91 (1,2H, s), 2,98 (1,8H, s), 3,89-4,04 (2H, m), 4,62 (0,8H, s), 4,64 (1,2H, s), 4,94-5,03 (4H, m), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8 Hz), 7,49-7,68 (3H, m), 8,15-8,32 (4H, m), 8,68 (1H, d, J = 5 Hz), 8,84 (1,2H, s), 8,87 (0,8H, s)
C96	BAR+: 433 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,90-1,98 (2H, m), 2,88 (1,2H, s), 2,93 (1,8H, s), 3,64-4,03 (10H, m), 4,56 (0,8H, s), 4,60 (1,2H, s), 7,17-7,22 (1H, m), 7,37-7,58 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 3 Hz), 7,99-8,02 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 2 Hz), 8,66 (1,2H, s), 8,68 (0,8H, s)
C97	IEN+: 384
C98	BAR+: 402
C99	IEN+: 370 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,69-1,79 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,53-2,61 (1H, m), 2,89 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 3,24-3,54 (7H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,88 (0,8H, s), 3,95 (1,2H, s), 4,58 (0,8H, s), 4,62 (1,2H, s), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38-7,61 (3H, m), 8,68 (1,2H, s), 8,70 (0,8H, s)
C100	IEN+: 427
C101	BAR+: 397
C102	IEN+: 409
C103	BAR+: 447
C104	IEN+: 343
C105	IEN+: 398
C106	IEN+: 342
C107	IEN+: 358
C108	IEN+: 352
C109	IEN+: 396
C110	IEN+: 396
C111	IEN+: 384
C112	IEN+: 354
C113	BAR+: 395

ES 2 651 690 T3

C114	BAR+: 358
------	-----------

[Tabla 161]

Ej	Datos
C115	IEN+: 358
C116	IEN+: 374
C117	IEN+: 397
C118	IEN+: 370 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,87-2,09 (4H, m), 2,89 (0,9H, s), 2,95 (2,1H, s), 3,28 (3H, s), 3,30-3,37 (1H, m), 3,42-3,51 (1H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,85 (0,6H, s), 3,92 (1,4H, s), 4,23-4,28 (1H, m), 4,58 (0,6H, s), 4,61 (1,4H, s), 7,18-7,24 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 7,52-7,61 (1H, m), 8,70 (1,4H, s), 8,72 (0,6H, s)
C119	BAR+: 473
C120	IEN+: 419 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,68-3,73 (4H, m), 3,89-4,03 (8H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m), 8,37-8,40 (1H, m), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
121	BAR+: 431
122	BAR+: 435
123	IEN+: 451
C124	IEN+: 432
C125	IEN+: 454
C126	IEN+: 385
C127	IEN+: 413
C128	IEN+: 433
C129	IEN+: 364
C130	IEN+: 377
C131	IEN+: 369
C132	IEN+: 387
C133	IEN+: 432
134	IEN+: 490
135	IEN+: 443

[Tabla 162]

Ej	Datos
C136	IEN+: 446 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 0,96-1,01 (3H, m), 1,22-1,29 (3H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,26-3,32 (1H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,89-3,99 (4H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 4,47-4,54 (1H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 4,98-5,08 (1H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 7,54-7,64 (1H, m), 7,94-7,98 (1H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 8,73 (1,4H, s), 8,75 (0,6H, s)
C137	IEN+: 476
C138	IEN+: 452
C139	IEN+: 432
C140	IEN+: 446
C141	IEN+: 446
C142	IEN+: 417
C143	BAR+: 417
C144	IEN+: 416
C145	BAR+: 418 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,66-1,79 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,96 (2,1H, s), 3,09-3,24 (3H, m), 3,80 (2H, s), 3,85 (0,6H, s), 3,92 (1,4H, s), 4,58 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 4,74-4,83 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,40-7,51 (1H, m), 7,53-7,63 (1H, m), 8,70 (1,4H, s), 8,73 (0,6H, s), 8,75 (2H, d, J = 4,9 Hz)
146	IEN+: 443
147	IEN+: 452
C148	IEN+: 486
C149	IEN+: 417
C150	IEN+: 417 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,52-1,66 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,85-3,08 (6H, m), 3,82 (2H, s), 3,87 (0,6H, s), 3,94 (1,4H, s), 4,58 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 4,84-4,92 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,40-7,51 (2H, m), 7,54-7,63 (1H, m), 8,46-8,49 (2H, m), 8,71 (1,4H, s), 8,73 (0,6H, s)
151	IEN+: 436
152	IEN+: 431
153	IEN+: 435
154	IEN+: 453

ES 2 651 690 T3

[Tabla 163]

Ej	Datos
155	IEN+: 436
156	IEN+: 452
157	IEN+: 496, 498
158	IEN+: 448
C159	IEN+: 448
C160	IEN+: 432
161	IEN+: 419 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,70-3,76 (4H, m), 3,88-3,99 (8H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,39-7,52 (3H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,57-8,60 (1H, m), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
C162	IEN+: 467
C163	IEN+: 383
C164	IEN+: 423
C165	IEN+: 382
C166	IEN+: 411
C167	IEN+: 356 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,00-2,14 (2H, m), 2,89 (0,9H, s), 2,96 (2,1H, s), 3,27 (3H, s), 3,45-3,53 (1H, m), 3,55-3,70 (3H, m), 3,85 (2H, s), 3,90 (0,6H, s), 3,96 (1,4H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 4,58 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,17-7,24 (1H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 7,51-7,62 (1H, m), 8,69 (1,4H, s), 8,71 (0,6H, s)
C168	IEN+: 356 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,00-2,14 (2H, m), 2,89 (0,9H, s), 2,96 (2,1H, s), 3,24 (3H, s), 3,44-3,54 (1H, m), 3,55-3,71 (3H, m), 3,83 (2H, s), 3,88 (0,6H, s), 3,95 (1,4H, s), 4,06-4,11 (1H, m), 4,58 (0,6H, s), 4,62 (1,4H, s), 7,18-7,24 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 7,51-7,62 (1H, m), 8,69 (1,4H, s), 8,71 (0,6H, s)
C169	IEN+: 398
C170	BAR+: 383
C171	IEN+: 405
C172	IEN+: 399
C173	IEN+: 427
C174	IEN+: 427
C175	IEN+: 441

[Tabla 164]

Ej	Datos
C176	IEN+: 439
C177	IEN+: 451
C178	IEN+: 453
C179	IEN+: 479
C180	IEN+: 412
C181	BAR+: 453
C182	BAR+: 451
C183	BAR+: 437
C184	BAR+: 440
C185	IEN+: 412
C186	BAR+: 398
C187	IEN+: 381
C188	IEN+: 395
C189	BAR+: 367
C190	IEN+: 417 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,52-1,72 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,85-3,09 (6H, m), 3,88-4,03 (4H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 4,83-4,95 (2H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,38-7,52 (2H, m), 7,53-7,64 (1H, m), 7,66-7,72 (1H, m), 8,38-8,46 (1H, m), 8,47-8,55 (1H, m), 8,71 (1,4H, s), 8,73 (0,6H, s)
C191	IEN+: 415
C192	IEN+: 414
C193	IEN+: 414
C194	IEN+: 377
C195	IEN+: 340
C196	IEN+: 340
C197	IEN+: 356
C198	IEN+: 342
C199	IEN+: 457
C200	IEN+: 457

ES 2 651 690 T3

C201	IEN+: 395
C202	IEN+: 396
C203	BAR+: 438
C204	BAR+: 396
C205	IEN+ 368

[Tabla 165]

Ej	Datos
C206	IEN+: 411
207	IEN+: 452, 454
208	BAR+: 418 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,26-3,35 (4H, m), 3,90-4,04 (8H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,20-7,28 (2H, m), 7,36-7,52 (3H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 8,34-8,39 (1H, m), 8,74 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
209	IEN+: 432
210	IEN+: 432
C211	IEN+: 417 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,59-1,76 (2H, m), 1,84-1,97 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,81-3,99 (4H, m), 4,59 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 4,78-4,91 (2H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,38-7,51 (2H, m), 7,53-7,64 (1H, m), 7,67-7,76 (1H, m), 8,42-8,52 (1H, m), 8,71 (1,4H, s), 8,73 (0,6H, s)
212	IEN+: 476
C213	BAR+: 288
C214	BAR+: 298
C215	IEN+: 326
C216	IEN+: 390
C217	BAR+: 431
218	IEN+: 432
C219	IEN+: 471
C220	BAR+: 354
C221	IEN+: 326
C222	IEN+: 441
C223	IEN+: 410
C224	IEN+: 471
C225	IEN+: 354
C226	IEN+: 366
C227	IEN+: 326
C228	BAR+: 354
229	IEN+: 418
C230	IEN+: 356
C231	IEN+: 383

[Tabla 166]

Ej	Datos
C232	BAR+: 354
C233	IEN+: 397
C234	IEN+: 411
C235	IEN+: 451
C236	BAR+: 411
C237	BAR+: 445
C238	IEN+: 425
C239	BAR+: 369
C240	IEN+: 352
C241	IEN+: 354
C242	BAR+: 403
C243	BAR+: 368
C244	IEN+: 432
C245	IEN+: 431
C246	IEN+: 355
C247	IEN+: 369

ES 2 651 690 T3

C248	IEN+: 520 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,55-2,62 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,32-3,45 (4H, m), 3,87-4,02 (6H, m), 4,57 (2H, s), 4,60 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,40-7,52 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 8,08-8,22 (3H, a), 8,75 (1,4H, s), 8,78 (0,6H, s)
249	IEN+: 462
C250	IEN+: 518
C251	IEN+: 443
252	IEN+: 488
253	IEN+: 490
C254	IEN+: 381
C255	IEN+ 367
C256	IEN+: 402
C257	IEN+: 366
C258	IEN+: 368
C259	IEN+: 368
C260	IEN+: 431
261	IEN+: 443

[Tabla 167]

Ej	Datos
262	IEN+: 443
263	IEN+: 495, 497 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (0,9H, s), 2,97 (2,1H, s), 3,11-3,22 (4H, m), 3,88-4,02 (6H, m), 4,60 (0,6H, s), 4,63 (1,4H, s), 7,19-7,30 (2H, m), 7,40-7,53 (2H, m), 7,54-7,65 (1H, m), 7,83-8,89 (1H, m), 7,89-7,93 (1H, m), 8,05-8,25 (3H, m), 8,75 (1,4H, s), 8,77 (0,6H, s)
C264	BAR+: 395
C265	IEN+: 382
C266	BAR+: 382
C267	BAR+: 368
C268	BAR+: 354
C269	BAR+: 381
C270	IEN+: 416
C271	IEN+: 416 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 1,58-1,74 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,80-3,00 (6H, m), 3,60-3,82 (4H, m), 4,44-4,65 (4H, m), 6,92-7,20 (1H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 7,36-7,49 (2H, m), 7,49-7,60 (1H, m), 7,64-7,72 (1H, m), 7,78-7,89 (1H, m), 8,36-8,48 (2H, m), 8,48-8,54 (1H, m)
C272	IEN+: 457
C273	BAR+: 457
C274	BAR+: 455
C275	BAR+: 443
C276	BAR+: 469
C277	BAR+: 469
C278	IEN+: 471
C279	IEN+: 443
C280	IEN+: 455
C281	IEN+: 326
C282	IEN+: 368
C283	IEN+: 356
C284	IEN+: 398
C285	IEN+: 370
C286	IEN+: 398

[Tabla 168]

Ej	Datos
C287	IEN+: 342
C288	IEN+: 356
C289	IEN+: 356
C290	IEN+: 370
C291	IEN+: 384
C292	IEN+: 369
C293	IEN+: 383
C294	IEN+: 383

ES 2 651 690 T3

C295	IEN+: 397
C296	IEN+: 411
C297	IEN+: 366
C298	IEN+: 396
C299	IEN+: 395
C300	IEN+: 380
C301	IEN+: 394
C302	IEN+: 382
C303	IEN+: 395
C304	IEN+: 409
C305	IEN+: 453
C306	IEN+: 409
C307	IEN+: 409
C308	IEN+: 409
C309	IEN+: 410
C310	IEN+: 395
C311	IEN+: 409
C312	IEN+: 411
C313	IEN+: 409
C314	IEN+: 423
C315	IEN+: 425
C316	IEN+: 388
C317	IEN+: 402
C318	IEN+: 432
C319	IEN+: 431
C320	IEN+: 431

[Tabla 169]

Ej	Datos
C321	IEN+: 406
C322	IEN+: 406
C323	IEN+: 406
C324	IEN+: 418
C325	IEN+: 418
C326	IEN+: 418
C327	IEN+: 389
C328	IEN+: 402
C329	IEN+: 416
C330	IEN+: 420
C331	IEN+: 420
C332	IEN+: 420
C333	IEN+: 432
C334	IEN+: 432
C335	IEN+: 432
C336	IEN+: 403
C337	IEN+: 416
C338	IEN+: 430
C339	IEN+: 414
C340	IEN+: 428
C341	IEN+: 471
C342	IEN+: 352
C343	IEN+: 366
C344	IEN+: 368
C345	IEN+: 384
C346	IEN+: 439
C347	IEN+: 382
C348	IEN+: 423
C349	IEN+: 425
C350	IEN+: 382
C351	IEN+: 382
C352	IEN+: 396
C353	IEN+: 396
C354	IEN+: 396

[Tabla 170]

Ej	Datos
C355	IEN+: 410
C356	IEN+: 410
C357	IEN+: 410
C358	IEN+: 395
C359	IEN+: 409
C360	IEN+: 381
C361	IEN+: 425
C362	IEN+: 439
C363	IEN+: 400
C364	IEN+: 414
C365	IEN+: 428
C366	IEN+: 442
C367	IEN+: 443
C368	IEN+: 435
C369	IEN+: 451
C370	IEN+: 443
C371	IEN+: 461
C372	IEN+: 461
C373	IEN+: 461
C374	IEN+: 340
C375	IEN+: 273
C376	IEN+: 289
C377	IEN+: 285
C378	IEN+: 285
C379	IEN+: 280
C380	IEN+: 312
C381	IEN+: 298
C382	IEN+: 340
C383	IEN+: 297
C384	IEN+: 299
C385	IEN+: 333
C386	IEN+: 326
C387	IEN+: 271
C388	IEN+: 361

[Tabla 171]

Ej	Datos
C389	IEN+: 299
C390	IEN+: 312
C391	IEN+: 326
C392	IEN+: 352



[Tabla 173]

Ej	Datos
417	IEN+: 495 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,91 (3H, s), 3,18-3,22 (4H, m), 3,56(2H, s), 3,97-3,99 (4H, m), 4,58 (1H, s), 6,54 (1H, s), 7,19-7,23 (2H, m), 7,40-7,57 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,83-7,84 (1H, m), 7,89-7,90 (1H, m), 8,69 (2H, s). Difracción de rayos X de polvo usando Cu-K $\alpha$ : 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ): 12,5, 14,8, 17,6, 18,2, 22,0 y 23,4
C418	IEN+: 340 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,26 (2H, s), 2,89 (1H, s), 2,92 (2H, s), 3,14-3,16 (4H, m), 3,64 (0,7H, s), 3,70 (1,3H, s), 3,74-3,77 (4H, m), 4,57 (0,7H, s), 4,59 (1,3H, s), 7,01-7,36 (2H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,36-7,56 (5H, m). Difracción de rayos X de polvo usando Cu-K $\alpha$ : 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ): 4,9, 7,4, 15,6, 16,2, 17,7, 20,7 y 22,0
C419	IEN+: 340 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,88 (1H, s), 2,91 (2H, s), 3,14-3,16 (4H, m), 3,65 (0,7H, s), 3,70 (1,3H, s), 3,74-3,77 (4H, m), 4,56 (0,7H, s), 4,59 (1,3H, s), 6,41 (2H, s), 7,01-7,03 (2H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,35-7,57 (5H, m). Difracción de rayos X de polvo usando Cu-K $\alpha$ : 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ): 4,9, 7,4, 15,8, 16,4, 17,9, 20,8 y 22,6
C420	IEN+: 340 RMN-DMSO-d <sub>6</sub> : 2,90 (1H, s), 2,94 (2H, s), 3,14-3,17 (4H, m), 3,75-3,77 (4H, m), 3,83-3,91 (4H, m), 4,58 (0,7H, s), 4,61 (1,3H, s), 6,41 (2H, s), 7,01-7,04 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,36-7,57 (5H, m). Difracción de rayos X de polvo usando Cu-K $\alpha$ : 2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ): 3,9, 18,4, 18,8, 20,0, 21,0 y 21,9

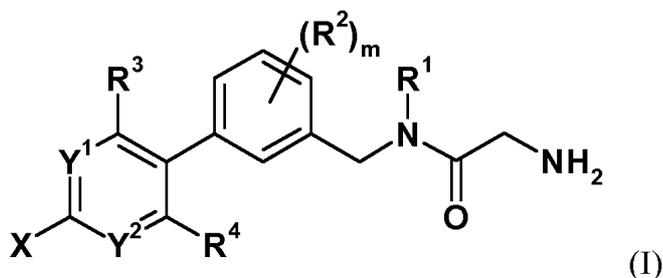
**Aplicabilidad industrial**

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

REIVINDICACIONES

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

[Quím. 1]



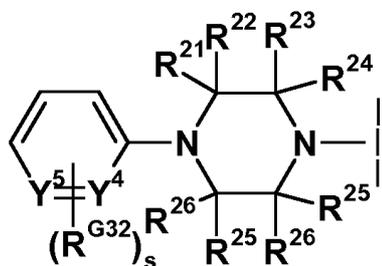
5

(en la que

- 10  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con halógeno,  
 $R^2$  es halógeno,  
 $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí, y son H o halógeno,  
 $m$  es 0, 1, 2, 3 o 4,  
 $Y^1$  e  $Y^2$  son N,  
 $X$  es  $Z-(CR^{11}R^{12})_n$ ,  
 $n$  es 0,  
 $Z$  es

15

[Quím. 7]

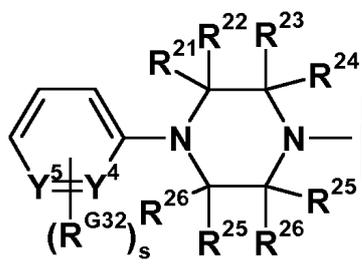


- 20  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son H,  $Y^4$  es N o  $CR^{Y41}$ ,  $Y^5$  es N o  $CR^{Y51}$ ,  $R^{Y41}$ ,  $R^{Y51}$  y  $R^{G32}$  son H, halógeno, -OH, -O-  
 alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 grupos OH, halógeno, -O-alquilo  $C_{1-6}$  (en el  
 que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con uno o más grupos -COOH) o arilo), -CHO, -CO-alquilo  $C_{1-6}$  (en el  
 que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno), -CO-cicloalquilo (en el que cicloalquilo  
 puede estar sustituido con uno o más grupos -O-alquilo  $C_{1-6}$ ), -CO-arilo, un grupo de hetero anillo saturado -CO-  
 25 monocíclico, ciano, -COOH, -COO-alquilo  $C_{1-6}$  (en el que el alquilo  $C_{1-6}$  puede estar sustituido con 1 a 3 átomos  
 de halógeno), alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$  que puede  
 estar sustituido con -COOH o -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y  $s$  es 0, 1, 2 o 3).

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

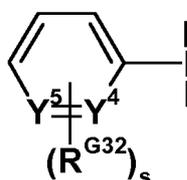
30

[Quím. 8]



$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son H, y

[Quím. 9]



5 es 3-metilpiridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-(2-carboxietil)-3-metilpiridin-2-ilo, 5-carboxi-3-cloro-piridin-2-ilo, 5-(2-carboxivinil)-3-cloro-piridin-2-ilo, 4-carboxi-6-cloro-fenilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo o 3-cloro-piridin-2-ilo.

10 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con halógeno.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son H.

15 5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que m es 0.

6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

20 N-metil-N-(3-{2-[4-(3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida,  
 ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico,  
 ácido 3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)propiónico,  
 ácido 5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}nicotínico,  
 ácido (2E)-3-(5-cloro-6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}piridin-3-il)acrílico,  
 ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico,  
 N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metilpiridin-3-il)]piperazin-1-il}pirimidin-5-il}bencil)glicinamida, o  
 25 N-(3-{2-[4-(3-cloropiridin-2-il)]piperazin-1-il}pirimidin-5-il}bencil)-N-metilglicinamida o una sal del mismo.

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

30 ácido 3-cloro-4-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}benzoico o una sal del mismo

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

35 ácido (2E)-3-(6-{4-[5-(3-{[glicil(metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-5-metilpiridin-3-il)acrílico o una sal del mismo

9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metilpiridin-3-il)]piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)glicinamida o una sal del mismo

40 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético, que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.
- 5 12. Uso del compuesto o de una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético.
- 10 13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con VAP-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en nefropatía diabética y edema macular diabético.