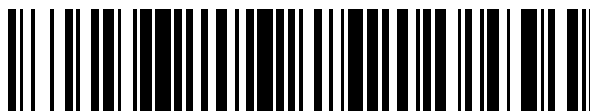


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 082**

51 Int. Cl.:

C07D 251/46	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013 PCT/JP2013/059589**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147183**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013 E 13769812 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2832728**

54 Título: **Compuesto de triazinona e inhibidor de canales de calcio de tipo T**

30 Prioridad:

30.03.2012 JP 2012081163
28.02.2013 JP 2013039267

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2018

73 Titular/es:

NISSAN CHEMICAL CORPORATION (100.0%)
5-1, Nihonbashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo, JP

72 Inventor/es:

SAITO, NORIKO;
EGI, JUN;
NAGAI, HIROSHI;
UENO, MEGUMI;
SHINTANI, YUSUKE;
INABA, YUSUKE;
ADACHI, MICHIAKI;
HIRAI, YUICHI;
KAWAZU, TAKESHI;
YASUTAKE, KOICHI y
TAKAHASHI, DAIKI

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 691 082 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 triazinona e inhibidor de canales de calcio de tipo T

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos de triazinona novedosos que tienen una actividad inhibitora sobre un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo T.

10 Antecedentes de la técnica

Los canales de calcio dependientes de voltaje son proteínas de múltiples subunidades transmembrana que controlan el flujo de entrada de iones de calcio extracelulares al interior de las células. Los canales de calcio dependientes de voltaje se clasifican además en diversos tipos en células de mamífero. Los principales tipos de los canales de calcio dependientes de voltaje incluyen los canales de calcio de tipo L, tipo T, tipo N, tipo P/Q y tipo R, que desempeñan papeles respectivos en diversos tejidos incluyendo músculos esqueléticos, músculos cardiacos, pulmones, músculos lisos y cerebro. Entre estos tipos, el canal de calcio de "tipo T" (o "tipo activado por bajo voltaje") se nombra tras su característica de que tiene un tiempo de apertura más corto (T = transitorio) que el canal de calcio de tipo L, que tiene un tiempo de apertura más largo (L = duradero ("*long-lasting*")) [documento no de patente 1].

Los canales de calcio de tipo T tienen características de canal que se sabe que son un factor para abrir los canales de calcio de tipo L y un factor para hacer fluctuar el potencial de acción de canales de sodio. En este caso, se cree que la hiperexcitabilidad de los nervios debido a una anomalía (activación anómala) en las fluctuaciones del potencial de acción de los canales de sodio es una patogénesis de dolores neuropáticos. Se supone que los canales de calcio de tipo T están relacionados con la activación anómala, y se cree que el bloqueo de los canales de calcio de tipo T suprime la activación anómala por sí misma y suprime los dolores [documento no de patente 2].

Más específicamente, los canales de calcio de tipo T identificados en diversos mamíferos incluyendo seres humanos incluyen tres subtipos, $\alpha 1G$ (Cav3.1), $\alpha 1H$ (Cav3.2) y $\alpha 1I$ (Cav3.3). Entre los tres subtipos de los canales de calcio de tipo T, $\alpha 1H$ se expresa en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) y el asta dorsal de la médula espinal, que están relacionados con la transmisión del dolor [documento no de patente 2, documento no de patente 12]. En estudios que usan ratones deficientes en $\alpha 1H$, se ha divulgado una acción analgésica en modelos de dolor agudo (pruebas de corte en la cola, golpe en la cola y placa caliente), modelos de dolor inflamatorio (pruebas inducidas por formalina y capsaicina) y modelos de dolor visceral (inducciones con ácido acético y sulfato de magnesio). Durante las pruebas, no se observaron anomalías en el comportamiento general [documento no de patente 3].

También se ha identificado acción analgésica en ratas modelo de dolor neuropático (CCD) a las que se les administra un gen antisentido de $\alpha 1H$ para suprimir la expresión de $\alpha 1H$ en la médula espinal [documento no de patente 4]. Además, en el caso de suprimir la expresión en el DRG, se ha identificado una acción analgésica en ratas modelo de dolor neuropático (CCI) [documento no de patente 5].

Como para la acción sobre dolores asociados con neuropatía diabética, en el DRG de ratas modelo de dolor que tienen neuropatía diabética preparada mediante la administración de estreptozotocina, se ha divulgado un aumento en la expresión génica de $\alpha 1H$ [documento no de patente 6] y un aumento en la corriente de canales de calcio de tipo T [documento no de patente 7], y también se ha identificado una acción supresora del dolor mediante la administración intratecal de un gen antisentido de $\alpha 1H$ a las ratas modelo de dolor [documento no de patente 8]. Se ha divulgado que el comienzo del dolor se ha suprimido completamente en ratones deficientes en $\alpha 1H$ a los que se les ha administrado estreptozotocina, y la expresión de $\alpha 1H$ en el DRG ha aumentado y la administración de un inhibidor de canales de calcio de tipo T ha proporcionado una acción analgésica en ratones ob/ob como ratones modelo diabéticos [documento no de patente 9]. A partir de estos hallazgos, deben usarse compuestos que tienen la actividad inhibitora sobre el canal de calcio de tipo T como agentes terapéuticos para el dolor.

Se considera que los canales de calcio de tipo T están relacionados con dolores tales como dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer, así como la patología de diversas enfermedades y trastornos incluyendo epilepsia, temblor esencial, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad, trastorno del sueño, alteración del sueño, enfermedad mental, esquizofrenia, arritmia cardiaca, hipertensión, dolor, cáncer, diabetes, vejiga sobreactiva, enfermedad renal crónica, esterilidad y disfunción sexual [documento no de patente 2, documento no de patente 3, documento no de patente 10, documento no de patente 11, documento no de patente 13, documento no de patente 14].

Los métodos de tratamiento para tales enfermedades implican muchos problemas y, por tanto, existe una demanda de productos farmacéuticos novedosos. Aunque se han divulgado algunos compuestos que tienen la actividad inhibitora de canales de calcio de tipo T (por ejemplo, véanse los documentos de patente 1 a 3), existe una demanda del desarrollo de nuevos agentes medicinales.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

5 Documento de patente 1: Publicación internacional WO 2009/146540

Documento de patente 2: Publicación internacional WO 2011/115813

10 Documento de patente 3: Publicación internacional WO 2011/035159

Documento de patente 4: La publicación internacional WO 2012/020749 A1 describe un compuesto que actúa como antagonista para los receptores P2X3 y/o P2X2/3. También se divulga una composición farmacéutica que presenta actividad analgésica o actúa mejorando problemas urinarios.

15 Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Physiology of Neuron, Kyoto University Press, págs. 231-260 (2009)

20 Documento no de patente 2: British Journal of Pharmacology, Vol. 163, págs. 484-495 (2011)

Documento no de patente 3: Genes, Brain and Behavior, vol. 6, págs. 425-431 (2007)

Documento no de patente 4: Acta Pharmacologica Sinica, vol. 27 (n.º 12), págs. 1547-1552 (2006)

25 Documento no de patente 5: The EMBO Journal, vol. 24, págs. 315-324 (2005)

Documento no de patente 6: Journal of Neurochemistry, vol. 119 (n.º 3), págs. 594-603 (2011)

30 Documento no de patente 7: Journal of Neuroscience, vol. 27 (n.º 12), págs. 3305-3316 (2007)

Documento no de patente 8: Pain, vol. 145 (n.º 1-2), págs. 184-195 (2009)

Documento no de patente 9: Diabetes, vol. 58, págs. 2656-2665 (2009)

35 Documento no de patente 10: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 335, n.º 2, págs. 409-417 (2010)

Documento no de patente 11: Journal of Assisted Reproduction and Genetics, vol. 28, n.º 1, págs. 23-30 (2011)

40 Documento no de patente 12: Physiological Reviews, vol. 83, págs. 117-161 (2003)

Documento no de patente 13: Neurourology and Urodynamics, vol. 26, págs. 870-878 (2007)

45 Documento no de patente 14: BJU International, vol. 99 (n.º 2), págs. 436-441 (2006)

Documento no de patente 15: Chemistry-A European Journal, vol. 18 (n.º 5), págs. 1476-1486 (2012) describe una síntesis en fase sólida a base de tiouronio de un armazón de 1,3,5-triazina.

50 Documento no de patente 16: Collection of Czechoslovak Chemical Communications, vol. 68 (n.º 4), págs. 711-743 (2003) describe la preparación de una serie de N⁴-alquil-5-azacitidinas mediante tratamiento del análogo de 4-metoxilo de 5-azacitidina con las respectivas aminas.

Sumario de la invención

55 **Problema que va a solucionarse mediante la invención**

La presente invención proporciona compuestos de triazinona novedosos que son inhibidores de canales de calcio dependientes de voltaje de tipo T. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención.

60

Medios para solucionar el problema

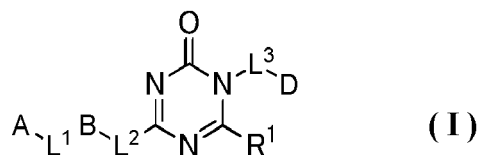
65 Como resultado de estudios intensivos para desarrollar inhibidores de un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo T, los inventores de la presente invención han encontrado que los compuestos de la presente invención tienen una alta actividad inhibidora sobre el canal de calcio dependiente de voltaje de tipo T y han logrado la presente invención.

Específicamente, la presente invención tiene los siguientes aspectos:

(1)

5

La presente invención proporciona: un compuesto de fórmula (I):



10 en la que

R¹ es

15 un átomo de hidrógeno,

un átomo de halógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆,

20 un grupo alcoxilo C₁₋₆,

un grupo alquiltio C₁₋₆,

25 un grupo mono-alquilamino C₁₋₆,

un grupo di-alquilamino C₁₋₆

(el grupo alquilo C₁₋₆, el grupo alcoxilo C₁₋₆, el grupo alquiltio C₁₋₆, el grupo mono-alquilamino C₁₋₆ y el grupo di-alquilamino C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸), o

30

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁

(el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸);

35

cada uno de L¹ y L² es independientemente

un enlace sencillo,

40

NR²,

O,

45

S,

SO,

SO₂, o

50

un grupo alquileo C₁₋₆

(el grupo alquileo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶, y un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR³);

55

B es

un grupo cicloalquileo C₃₋₁₁,

60

un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁,

un grupo heterocicileno de 3 a 11 miembros,

un grupo arileno C_{6-14} ,

5

un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros

(el grupo cicloalquileno C_{3-11} , el grupo cicloalquenileno C_{3-11} , el grupo heterocicileno de 3 a 11 miembros, el grupo arileno C_{6-14} y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^6 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C_{3-11} o el grupo cicloalquenileno C_{3-11} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7}),

10

un grupo alquileno C_{1-6} ,

15

un grupo alquenileno C_{2-6} , o

un grupo alquinileno C_{2-6}

(el grupo alquileno C_{1-6} , el grupo alquenileno C_{2-6} y el grupo alquinileno C_{2-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8 , y un único grupo metileno del grupo alquileno C_{1-6} , el grupo alquenileno C_{2-6} o el grupo alquinileno C_{2-6} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7});

20

cuando L^1 es un enlace sencillo, O o un grupo alquileno C_{1-6} y L^2 es un enlace sencillo o un grupo alquileno C_{1-6} , B no es un grupo alquileno C_{1-6} , un grupo alquenileno C_{2-6} , un grupo alquinileno C_{2-6} o un grupo arileno C_{6-14} ;

25

cuando L^1 es un enlace sencillo, O o un grupo alquileno C_{1-6} y L^2 es NR^2 , O, S, SO o SO_2 , B no es un grupo alquileno C_{1-6} , un grupo alquenileno C_{2-6} o un grupo alquinileno C_{2-6} ;

30

A es

un grupo alquilo C_{1-6} ,

35

un grupo alquenilo C_{2-6}

(el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alquenilo C_{2-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8), un grupo cicloalquilo C_{3-11} ,

40

un grupo cicloalquenilo C_{3-11} ,

un grupo heterocicilo de 3 a 11 miembros,

un grupo arilo C_{6-14} , o

45

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros

(el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo cicloalquenilo C_{3-11} , el grupo heterocicilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^6);

50

L^3 es

un grupo alquileno C_{1-6}

55

(el grupo alquileno C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8 , y un único grupo metileno del grupo alquileno C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por $C=O$ o $C=S$);

60

D es

un grupo cicloalquilo C_{3-11} ,

un grupo cicloalquenilo C_{3-11} ,

65

un grupo heterocicilo de 3 a 11 miembros,

un grupo arilo C₆₋₁₄, o

un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros

5 (el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenilo C₃₋₁₁, el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);

10 cada uno de R² y R³ es independientemente

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆,

15 un grupo alquenilo C₂₋₆

(el grupo alquilo C₁₋₆ y el grupo alquenilo C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁,

20 un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros,

un grupo arilo C₆₋₁₄, o

25 un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros

(el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);

30 el grupo de sustituyentes V⁶ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V⁸, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alquenilo C₂₋₆ y grupos alquinilo C₂₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alquenilo C₂₋₆ y los grupos alquinilo C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹);

35 el grupo de sustituyentes V⁸ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilcarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos mono-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquilcarboniloxilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆, grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆, los grupos alquilcarbonilo C₁₋₆, los grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, los grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆, los grupos mono-alquilamino C₁₋₆, los grupos di-alquilamino C₁₋₆, los grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, los grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, los grupos mono-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, los grupos di-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, los grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, los grupos alquilcarboniloxilo C₁₋₆, los grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₁₁, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₁₁, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);

60 el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo;

65 el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₁₁, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos

cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆); y el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(2) El compuesto según (1), en el que

L³ es un grupo alquileo C₁₋₃,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(3) El compuesto según (1) o (2), en el que

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C₁₋₆ (el grupo alcoxilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes V⁷);

el grupo de sustituyentes V⁷ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆ (los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆ y los grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);

el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆); el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(4) El compuesto según (3), en el que

R¹ es un átomo de hidrógeno,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(5) El compuesto según (1) o (2), en el que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^9);

el grupo de sustituyentes V^9 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilcarboniloxilo C_{1-6} , grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} (los grupos alcoxilo C_{1-6} , los grupos alquiltio C_{1-6} , los grupos alquilcarboniloxilo C_{1-6} y los grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^1), grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos cicloalquilo C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^2);

el grupo de sustituyentes V^1 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos haloalcoxilo C_{1-3} , grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} , grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C_{6-14} y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalquilo C_{1-3} , uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-3} , uno o más grupos mono-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , uno o más grupos alquiltio C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6}); el grupo de sustituyentes V^2 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(6) El compuesto según (5), en el que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(7) El compuesto según (1) o (2), en el que

R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , en el que el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8 .

(8) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (7), en el que

L^1 es un enlace sencillo, NR^{2a} , O, S, SO, SO_2 o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3a});

L^2 es un enlace sencillo y B es un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), o

L^2 es NR^{2b} , O, S, SO, SO_2 o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3b}) y B es un grupo cicloalquileo C_{3-11} , un grupo cicloalquenileno C_{3-11} , un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquileo C_{3-11} , el grupo cicloalquenileno C_{3-11} , el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C_{3-11} y el grupo cicloalquenileno C_{3-11} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7});

el grupo de sustituyentes V^5 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alcocarbonilo C_{1-6} (los grupos alquilo C_{1-6} , los grupos alcoxilo C_{1-6} , los grupos alquiltio C_{1-6} y los grupos alcocarbonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^1), grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos cicloalquilo C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^2);

el grupo de sustituyentes V^1 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos haloalcoxilo C_{1-3} , grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} , grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C_{6-14} y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalquilo C_{1-3} , uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-3} , uno o más grupos mono-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , uno o más grupos alquiltio C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6}); el grupo de sustituyentes V^2 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ;

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo; y

cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} y R^{3b} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo haloalquilo C_{1-3} ,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(9) El compuesto según (8), en el que

L^1 es un enlace sencillo;

L^2 es un enlace sencillo, y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7}), o

L^2 es NR^{2c} , O o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O o NR^{3c}), y B es un grupo cicloalquileo C_{3-6} , un grupo cicloalquenileno C_{3-6} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileo C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo

metileno del grupo cicloalquileo C₃₋₆, el grupo cicloalquenileno C₃₋₆ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇;

el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆; y

cada uno de R^{2c} y R^{3c} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo haloalquilo C₁₋₃,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(10) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (7), en el que

L¹ es un enlace sencillo;

L² es un enlace sencillo y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo amino, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆ y grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³, y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇), o

L² es NR^{2c}, O o un grupo alquileo C₁₋₆ (un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O o NR^{3c}), y B es un grupo cicloalquileo C₃₋₆, un grupo cicloalquenileno C₃₋₆ o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileo C₃₋₆, el grupo cicloalquenileno C₃₋₆ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros están sustituidos con un sustituyente seleccionado de uno o más grupos amino, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆ y uno o más grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C₃₋₆, el grupo cicloalquenileno C₃₋₆ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇); el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆; y

cada uno de R^{2c} y R^{3c} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo haloalquilo C₁₋₃,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(11) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (10), en el que

D es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵);

el grupo de sustituyentes V⁵ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alcocarbonilo C₁₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆ y los grupos alcocarbonilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);

el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a

10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆);

el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(12) El compuesto según (11), en el que

D es un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes V⁴);

el grupo de sustituyentes V⁴ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆ y grupos cicloalquiltio C₃₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆ y los grupos cicloalquiltio C₃₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos amino, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, uno o más grupos arilo C₆₋₁₄ o uno o más grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos amino, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(13) El compuesto según (12), en el que

D es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₆, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆),

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(14) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (10), en el que

D es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (los grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆) y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₆, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆),

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(15) El compuesto según (14), en el que

5 D es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está sustituido con uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6} (los grupos alquilsulfonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} o uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-6})),

10 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(16) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (15), en el que

15 A es un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5); y

20 el grupo de sustituyentes V^5 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} (los grupos alquilo C_{1-6} , los grupos alcoxilo C_{1-6} , los grupos alquiltio C_{1-6} y los grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^1), grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos heterocíclico de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos cicloalquilo C_{3-6} , los grupos heterocíclico de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^2);

30 el grupo de sustituyentes V^1 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos haloalcoxilo C_{1-3} , grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} , grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos heterocíclico de 3 a 11 miembros, grupos arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos heterocíclico de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C_{6-14} y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalquilo C_{1-3} , uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-3} , uno o más grupos mono-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , uno o más grupos alquiltio C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6});

50 el grupo de sustituyentes V^2 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ; y

55 el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(17) El compuesto según (16), en el que

60 A es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3); y

65 el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo

C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,
el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

(18) El compuesto según (8), en el que

5

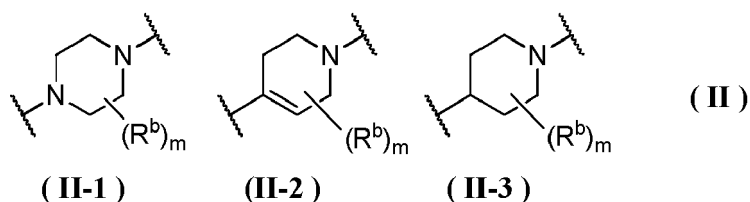
B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (II),

m es de 0 a 1,

10 R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³,

el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15



(19) El compuesto según (18), en el que

20

D tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (VI),

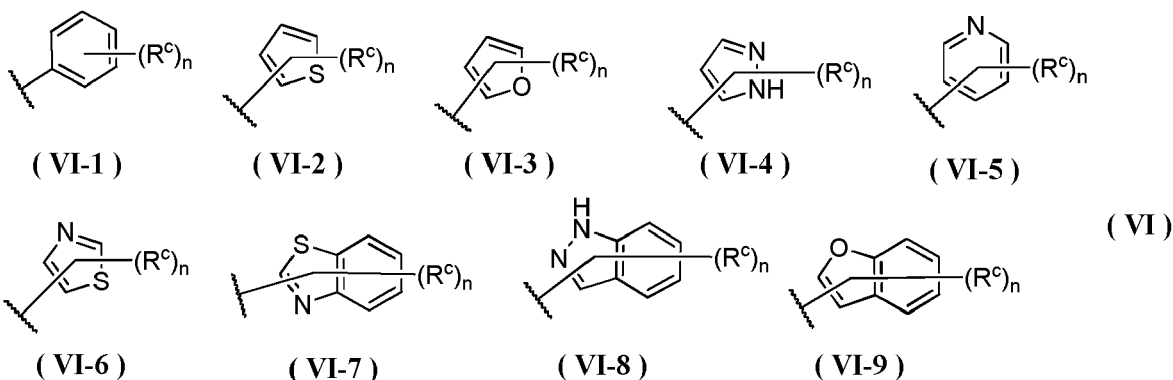
n es de 0 a 3,

25 R^c es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³, y R^c puede ser el mismo o diferente entre sí cuando n es 2 o 3,

el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,

30

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



35

(20) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (19), en el que

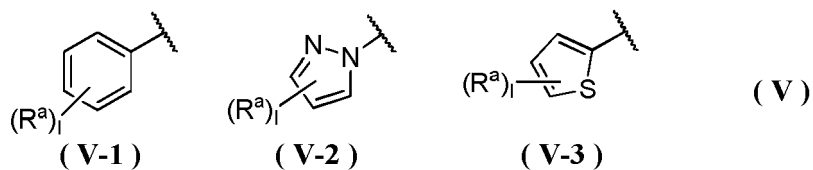
A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V),

40 l es de 0 a 2,

R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³, y los R^a pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando l es 2, el tautómero del compuesto,

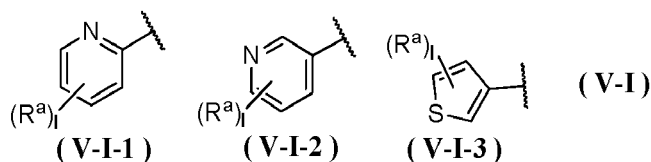
45 el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

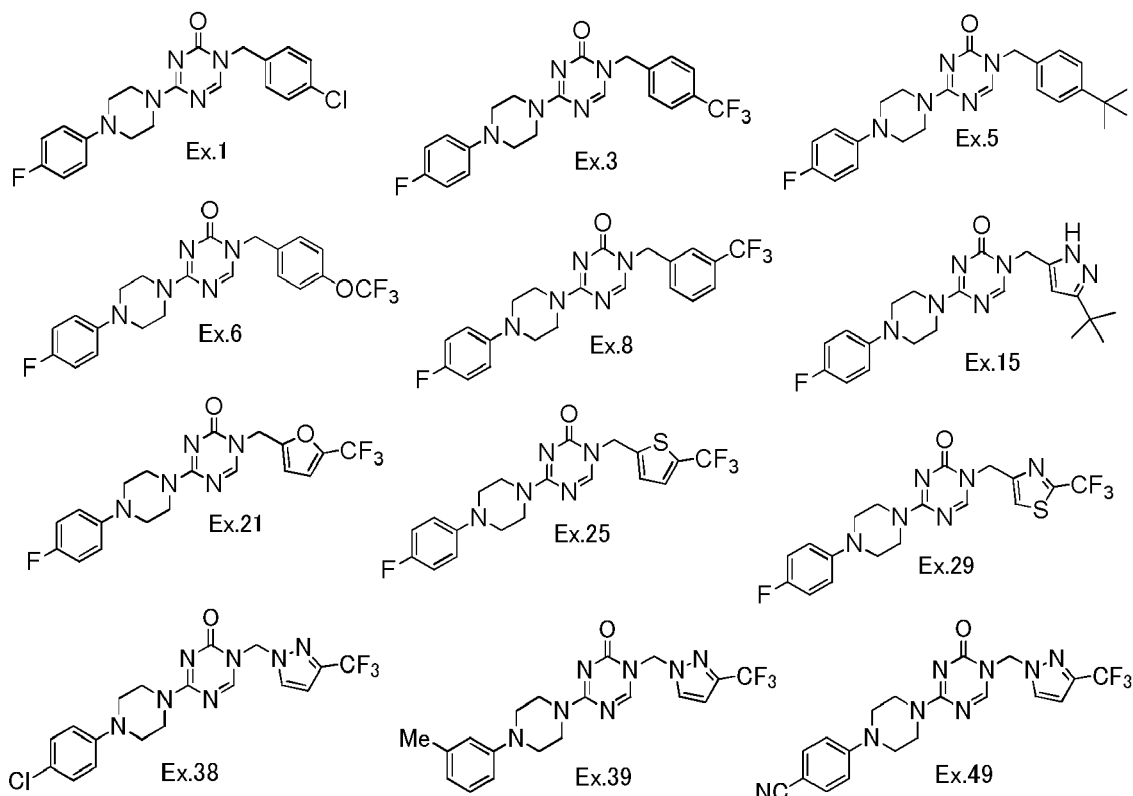


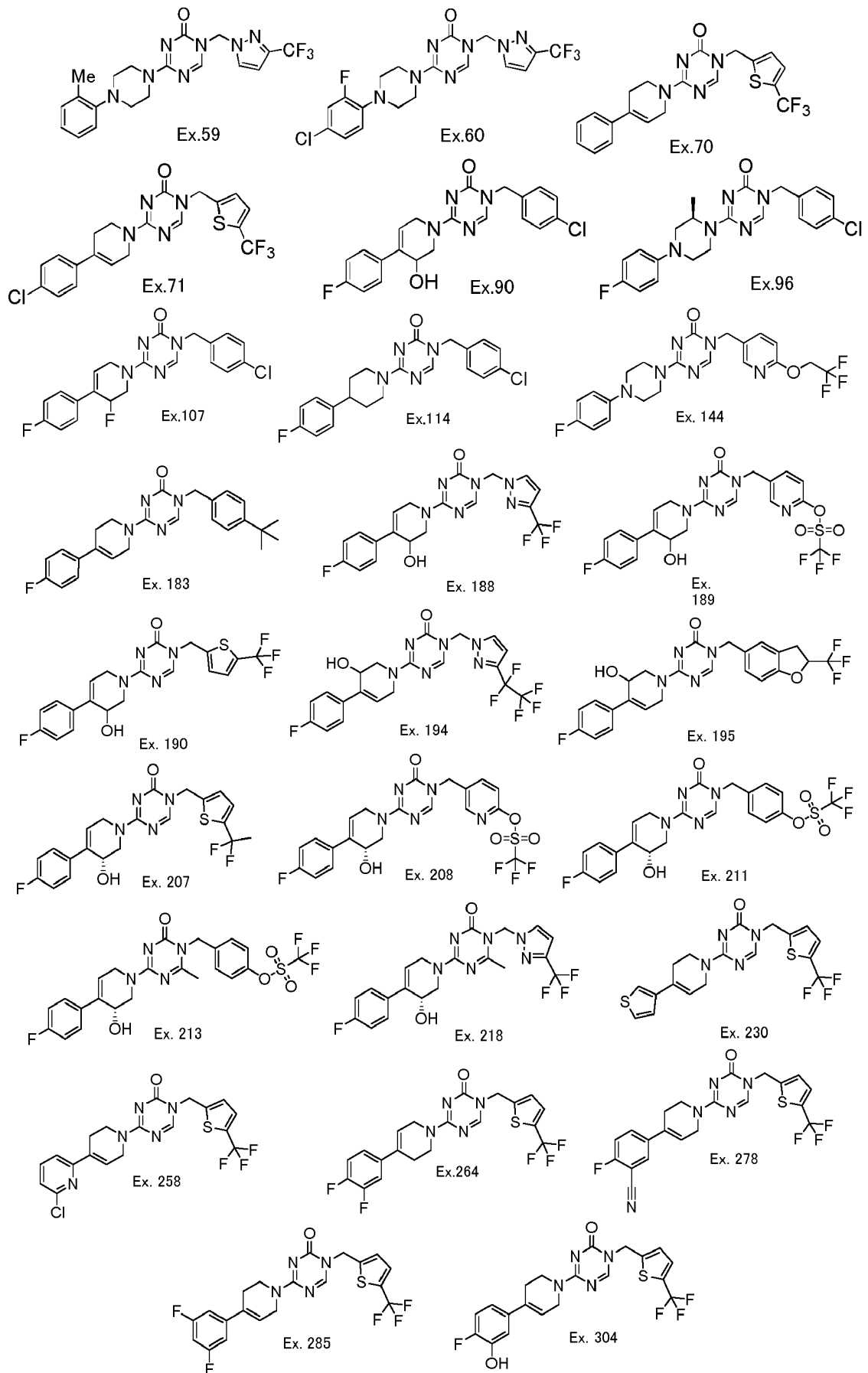
- 5
 (21) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (19), en el que
 A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V-1),
 10 I es de 0 a 2,
 R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³, y los R^a pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando les 2,
 15 el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,

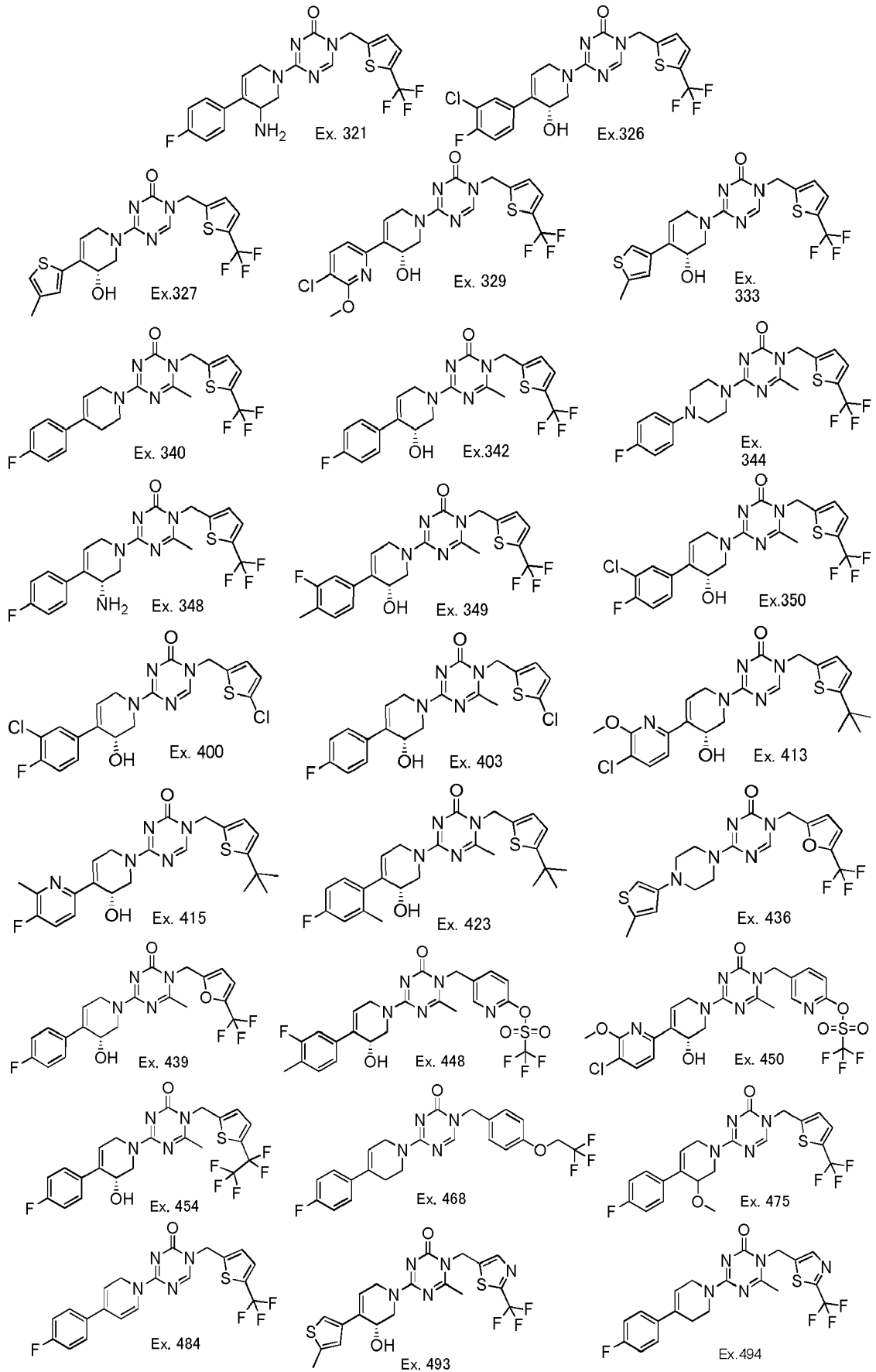
el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

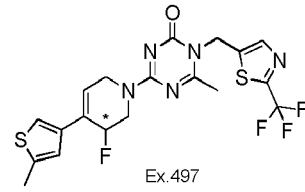
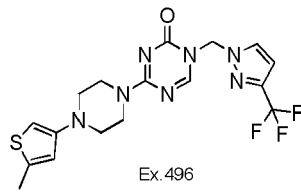
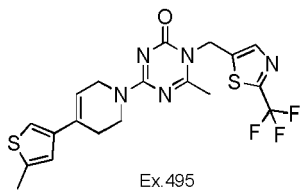


(22) El compuesto según (1), que se representa por las fórmulas a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



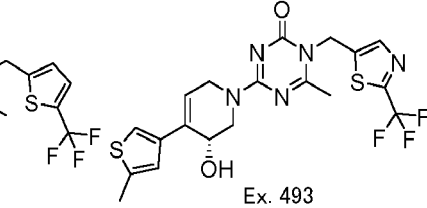
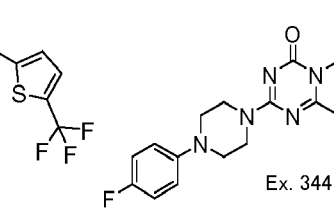
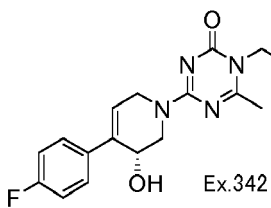
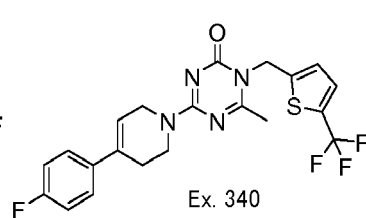
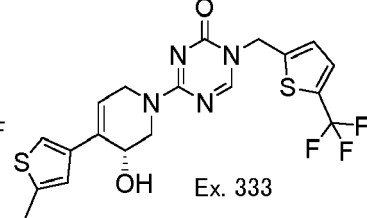
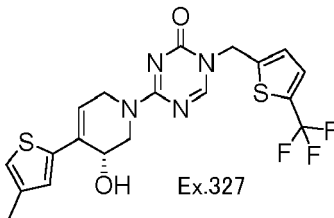
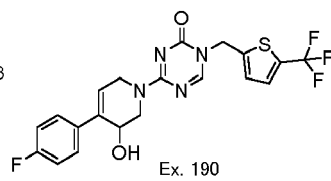
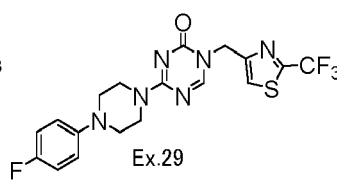
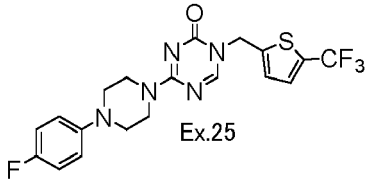






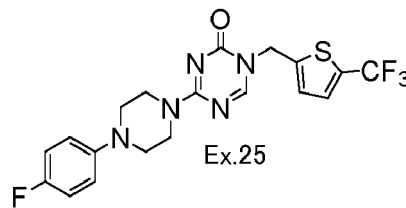
(23) El compuesto según (22), que se representa por las fórmulas a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



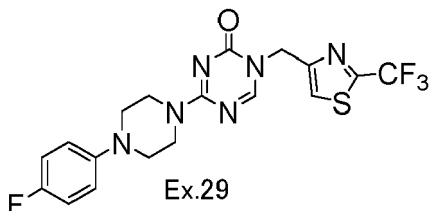
(24) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10



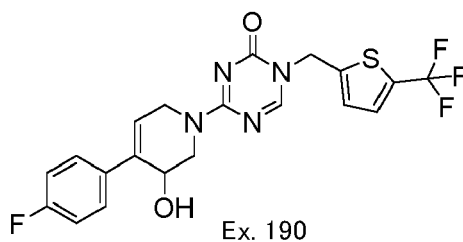
(25) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15



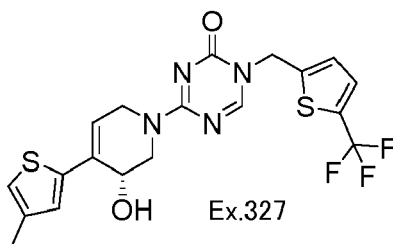
(26) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20



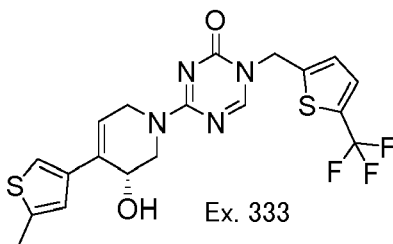
(27) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



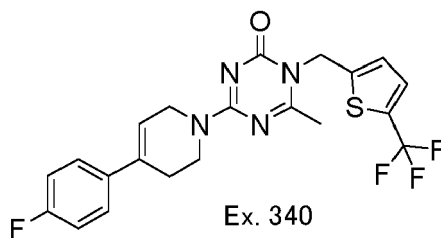
(28) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10



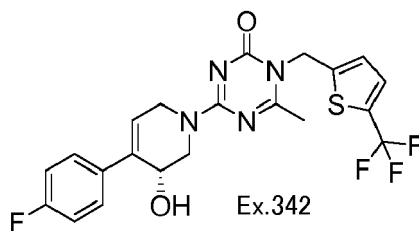
(29) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15



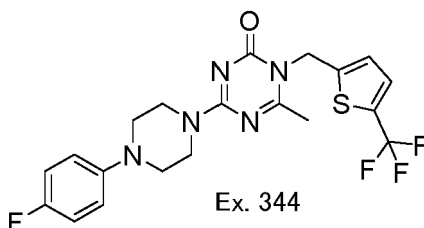
(30) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20



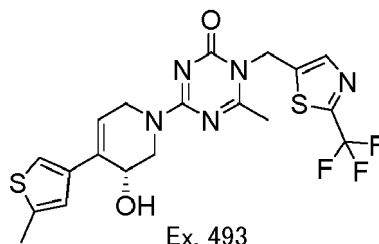
(31) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

25



(32) El compuesto según (23), que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



(33) El compuesto, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo tal como se define en uno cualquiera de (1) a (32) para su uso como medicamento.

10

(34) El compuesto, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo tal como se define en uno cualquiera de (1) a (32) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T, en el que la enfermedad es dolor, enfermedades asociadas con trastornos del sistema nervioso central, trastornos de la función de la vejiga, apoplejía cerebral, prurito, dermatitis atópica, hipertensión, cardiopatías isquémicas, fibrilación auricular, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, esterilidad, disfunción sexual, epilepsia y convulsiones tónicas parciales y generalizadas, esclerosis múltiple, taquiarritmia, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés y trastornos de ansiedad.

20

(35) El compuesto, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo tal como se define en uno cualquiera de (1) a (32) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T, en el que la enfermedad es dolor.

25

(36) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo tal como se define en uno cualquiera de (1) a (32) y portadores farmacéuticamente aceptables.

30 Efectos de la invención

La presente invención puede proporcionar compuestos de triazinona novedosos que tienen una excelente actividad inhibitoria de canales de calcio de tipo T y son específicamente útiles para la prevención o el tratamiento de dolor neuropático.

35

Modos para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá ahora en más detalle.

40

En la presente invención, “n-” es normal, “i-” es iso, “s-” y “sec-” son secundario, “t-” y “terc-” son terciario, “o-” es orto, “m-” es meta, “p-” es para, “Ph” es fenilo, “Bu” es butilo, “Boc” es terc-butoxicarbonilo, “Z” es benciloxicarbonilo, “Ts” es p-toluenosulfonilo y “Bn” es bencilo.

45

En primer lugar, se describirán los términos usados para la explicación de las estructuras químicas en la presente memoria descriptiva.

El “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El “grupo alquilo C₁₋₃” significa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

50

El “grupo alquilo C₁₋₆” significa grupos alquilo lineales o ramificados que tienen un número de carbonos de 1 a 6, y

los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo y un grupo n-hexilo.

5 El "grupo alquileo C_{1-3} " significa un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propano-1,3-diilo y un grupo propano-1,2-diilo.

10 El "grupo alquileo C_{1-6} " significa sustituyentes divalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquilo C_{1-6} " definido anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propano-1,3-diilo, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo 2,2-dimetil-propano-1,3-diilo, un grupo hexano-1,6-diilo y un grupo 3-metilbutano-1,2-diilo.

15 El "grupo haloalquilo C_{1-3} " significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquilo C_{1-3} " definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo 3-cloro-n-propilo.

20 El "grupo haloalquilo C_{1-6} " significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquilo C_{1-6} " definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo, un grupo 3-cloro-n-propilo y un grupo 4-cloro-n-butilo.

25 El "cicloalcano C_{3-11} " significa anillos hidrocarbonados alifáticos de sistema monocíclico, condensado, en puente o de espiro que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 3 a 11, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, adamantano, biciclo[3.1.0]octano, biciclo[2.2.1]heptano y espiro[5.5]undecano.

30 El "grupo cicloalquilo C_{3-11} " significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del "cicloalcano C_{3-11} " definido anteriormente.

El "grupo cicloalquileo C_{3-11} " significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del "cicloalcano C_{3-11} " definido anteriormente.

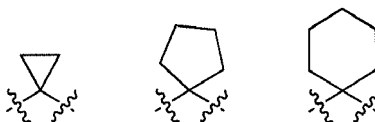
35 El "cicloalcano C_{3-6} " significa cicloalcanos que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 3 a 6 entre los "cicloalcanos C_{3-11} " definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

40 El "grupo cicloalquilo C_{3-6} " significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del "cicloalcano C_{3-6} " definido anteriormente.

El "grupo cicloalquileo C_{3-6} " significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del "cicloalcano C_{3-6} " definido anteriormente.

45 El "cicloalcano C_{3-7} " significa cicloalcanos que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 3 a 7 entre los "cicloalcanos C_{3-11} " definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

50 El "grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7} " significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en el mismo carbono del "cicloalcano C_{3-7} " definido anteriormente. El grupo se ejemplifica específicamente mediante las estructuras mostradas en las figuras a continuación.



55 El "cicloalcano C_{4-7} " significa cicloalcanos que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 4 a 7 entre los "cicloalcanos C_{3-11} " definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

60 El "grupo cicloalquileo C_{4-7} " significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del "cicloalcano C_{4-7} " definido anteriormente.

El "cicloalqueno C_{3-11} " significa anillos no aromáticos formados reemplazando uno o más cualesquiera enlaces del

“cicloalcano C₃₋₁₁” definido anteriormente por dobles enlaces, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexa-1,3-dieno, ciclohexa-1,4-dieno, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, espiro[2.5]oct-4-eno y 1,2,5,6-tetrahidronaftaleno.

5 El “grupo cicloalquenilo C₃₋₁₁” significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del “cicloalqueno C₃₋₁₁” definido anteriormente.

El “grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁” significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del “cicloalqueno C₃₋₁₁” definido anteriormente.

10 El “cicloalqueno C₄₋₇” significa cicloalquenos que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 4 a 7 entre los “cicloalquenos C₃₋₁₁” definidos anteriormente.

15 El “grupo cicloalquenileno C₄₋₇” significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del “cicloalqueno C₄₋₇” definido anteriormente.

20 El “cicloalqueno C₃₋₆” significa cicloalquenos que tienen un número de carbonos constituyentes del anillo de 3 a 6 entre los “cicloalquenos C₃₋₁₁” definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

El “grupo cicloalquenileno C₃₋₆” significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes carbonos del “cicloalqueno C₃₋₆” definido anteriormente.

25 El “grupo alquenilo C₂₋₆” significa grupos alquenilo lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace y un número de carbonos de 2 a 6, y los ejemplos específicos incluyen un grupo etenilo (vinilo), un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo (alilo), un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo (homoalilo), un grupo 4-pentenilo y un grupo 5-hexenilo.

30 El “grupo alquenileno C₂₋₆” significa sustituyentes divalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del “grupo alquenilo C₂₋₆” definido anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen un grupo etenilo, un grupo prop-1-en-1-ilo, un grupo prop-2-en-1-ilo, un grupo prop-1-en-2-ilo, un grupo but-1-en-1-ilo, un grupo but-2-en-1-ilo, un grupo but-3-en-1-ilo, un grupo pent-1-en-1-ilo, un grupo pent-4-en-1-ilo, un grupo hex-1-en-1-ilo, un grupo hex-5-en-1-ilo, un grupo 4-metilpent-3-en-1-ilo y un grupo penta-2,4-dien-1-ilo.

35 El “grupo haloalquenilo C₂₋₆” significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del “grupo alquenilo C₂₋₆” definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

40 El “grupo alquinilo C₂₋₆” significa grupos alquinilo lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace y un número de carbonos de 2 a 6, y los ejemplos específicos incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 4-pentinilo y un grupo 5-hexinilo.

45 El “grupo alquinileno C₂₋₆” significa sustituyentes divalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del “grupo alquinilo C₂₋₆” definido anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo incluyen un grupo etinileno, un grupo 1-propinileno, un grupo 2-propinileno, un grupo 1-butinileno, un grupo 2-butinileno, un grupo 3-butinileno, un grupo 4-pentinileno y un grupo 5-hexinileno.

50 El “grupo alcoxilo C₁₋₆” significa grupos alcoxilo lineales o ramificados que tienen un número de carbonos de 1 a 6, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo t-butoxilo, un grupo n-pentiloxilo y un grupo n-hexiloxilo.

55 El “grupo cicloalcoxilo C₃₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo cicloalquilo C₃₋₆” individual a -O-, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropoxilo, un grupo ciclobutoxilo, un grupo ciclopentiloxilo y un grupo ciclohexiloxilo.

El “grupo alcoxilo C₁₋₃” significa un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propoxilo y un grupo isopropoxilo.

60 El “grupo haloalcoxilo C₁₋₆” significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del “grupo alcoxilo C₁₋₆” definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo trifluorometoxilo, un grupo pentafluoroetoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxilo, un grupo 3-cloro-n-propiloxilo y un grupo 4-cloro-n-butoxilo.

65 El “grupo haloalcoxilo C₁₋₃” significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en

cualquier posición del “grupo alcoxilo C₁₋₃” definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo trifluorometoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo pentafluoroetoxilo y un grupo 3-cloro-n-propiloxilo.

El “anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄” significa anillos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos en los que todos los átomos que constituyen los anillos son átomos de carbono y el número de carbonos es de 6 a 14 e incluye anillos condensados bicíclicos compuestos por un anillo hidrocarbonado aromático monocíclico y cicloalcanos o cicloalquenos monocíclicos. Los ejemplos específicos del anillo incluyen benceno, pentaleno, naftaleno, azuleno, antraceno, fenantreno, indeno, indano, dihidronaftaleno y tetrahidronaftaleno.

El “grupo arilo C₆₋₁₄” significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición en el anillo aromático del “anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄” definido anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El “grupo arileno C₆₋₁₄” significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en el anillo aromático del “anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄” definido anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y los grupos pueden unirse en posiciones deseadas.

El “heterociclo aromático de 5 a 10 miembros” significa heterociclos aromáticos monocíclicos o condensados que tienen un número de átomos constituyentes del anillo de 5 a 10 y que contienen de 1 a 5 heteroátomos como átomos que constituyen el anillo (el heteroátomo es un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), y los ejemplos específicos incluyen furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, pirazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, quinazolina, ftalazina, imidazopiridina, imidazotiazol, imidazooxazol, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, indolina, isoindolina, indazolina, pirrolopiridina, tienopiridina, furopiridina, benzotiadiazol, benzooxadiazol, piridopirimidina, benzofurano, benzotiofeno y tienofurano.

Cuando se tiene un doble enlace C=N, el “heterociclo aromático de 5 a 10 miembros” incluye una forma de N-óxidos.

El “heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene NH” significa heterociclos aromáticos que tienen NH entre los “heterociclos aromáticos de 5 a 10 miembros” definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, purina, pteridina, bencimidazol, indolina, isoindolina, indazolina y pirrolopiridina.

El “grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros” significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del “heterociclo aromático de 5 a 10 miembros” definido anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El “grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene NH” significa grupos heteroarilo que tienen NH entre los “grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros” definidos anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El “grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros” significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición del “heterociclo aromático de 5 a 10 miembros” definido anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y los grupos pueden unirse en posiciones deseadas.

El “grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH” significa grupos heteroarileno que tienen NH entre los “grupos heteroarileno de 5 a 10 miembros” definidos anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y los grupos pueden unirse en posiciones deseadas.

El “heterociclo aromático de 5 a 6 miembros” significa heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen un número de átomos constituyentes del anillo de 5 a 6 entre los “heterociclos aromáticos de 5 a 10 miembros” definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol y tiadiazol.

El “grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros” significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del “heterociclo aromático de 5 a 6 miembros” definido anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El “heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros” significa heterociclos no aromáticos de sistema en puente o de espiro que

1) tienen un número de átomos constituyentes del anillo de 3 a 11,

2) contienen de 1 a 5 heteroátomos como átomos que constituyen el anillo (el heteroátomo es un átomo de

nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre),

3) pueden contener uno o más grupos carbonilo, uno o más grupos tiocarbonilo, uno o más dobles enlaces o uno o más triples enlaces en el anillo,

4) cuando contiene átomos de azufre como átomo que constituye el anillo, el átomo de azufre puede reemplazarse por un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y

5) es heterociclos no aromáticos de sistema monocíclico, condensado, (en un heterociclo no aromático condensado, los anillos no aromáticos pueden condensarse entre sí o un único anillo no aromático puede condensarse con un anillo aromático), en puente o de espiro, y los ejemplos específicos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, tiazolidina, 1,4-dioxano, imidazolina, tiazolina, 1,2-benzopirano, isocromano, cromano, indolina, isoindolina, azaindano, azatetrahidronaftaleno, azacromano, tetrahidrobenzotiofeno, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepano, indan-1-ona, 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirazina, 6,7-dihidro-5H-[1]piridina, 6,7-dihidro-5H-[1]piridina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona, piridona y 1-H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tione.

El "heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros que contiene NH" significa heterociclos no aromáticos que tienen NH entre los "heterociclos no aromáticos de 3 a 11 miembros" definidos anteriormente, y los ejemplos específicos incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, imidazolina, tiazolina, indolina, isoindolina, azaindano, azatetrahidronaftaleno, azacromano, 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirazina, 6,7-dihidro-5H-[1]piridina, 6,7-dihidro-5H-[1]piridina, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, piridona y 1-H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tione.

El "grupo heterociclico de 3 a 11 miembros" significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un átomo de hidrógeno en cualquier posición del "heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros" definido anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El "grupo heterociclico de 3 a 11 miembros que contiene NH" significa grupos heterociclico que tienen NH entre los "grupos heterociclico de 3 a 11 miembros" definidos anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El "grupo heterociclicileno de 3 a 11 miembros" significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes átomos del "heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros" definido anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y los grupos pueden unirse en posiciones deseadas. En el caso de un grupo heterociclicileno condensado que tiene un anillo no aromático condensado con un anillo aromático, el grupo heterociclicileno está sustituido en el anillo no aromático.

El "grupo heterociclicileno de 3 a 11 miembros que contiene NH" significa grupos heterociclicileno que tienen NH entre los "grupos heterociclicileno de 3 a 11 miembros" definidos anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y los grupos pueden unirse en posiciones deseadas.

El "heterociclo no aromático de 4 a 7 miembros" significa heterociclos no aromáticos monocíclicos que

1) tienen un número de átomos constituyentes del anillo de 4 a 7,

2) contienen de 1 a 3 heteroátomos como átomos que constituyen el anillo (el heteroátomo es un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre),

3) pueden contener un grupo carbonilo, un doble enlace o un triple enlace en el anillo, y

4) cuando contienen átomos de azufre como átomo que constituye el anillo, el átomo de azufre puede reemplazarse por un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, y

los ejemplos específicos incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolidinona, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, piperazina, piperazinona, piperidina, piperidinona, morfolina, tiomorfolina, azepina, diazepina, oxetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, oxepano y homomorfolina.

El "grupo heterociclico de 4 a 7 miembros" significa sustituyentes monovalentes formados eliminando un único átomo de hidrógeno en cualquier posición del "heterociclo no aromático de 4 a 7 miembros" definido anteriormente. La posición de unión no está limitada, y el grupo puede unirse en una posición deseada.

El "grupo heterociclicileno de 4 a 7 miembros" significa sustituyentes divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno en cualquier posición en diferentes átomos del "heterociclo no aromático de 4 a 7 miembros" definido

anteriormente. Las posiciones de unión no están limitadas, y el grupo puede unirse en posiciones deseadas.

El "grupo alquiltio C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alquilo C₁₋₆" individual a -S-, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo t-butiltio, un grupo n-pentiltio y un grupo n-hexiltio.

El "grupo cicloalquiltio C₃₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo cicloalquilo C₃₋₆" individual a -S-, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio y un grupo ciclohexiltio.

El "grupo haloalquiltio C₁₋₆" significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquiltio C₁₋₆" definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alquilo C₁₋₆" individual a un grupo sulfonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo t-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo y un grupo n-hexilsulfonilo.

El "grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" individual a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo n-propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo n-butilsulfonilamino, un grupo isobutilsulfonilamino, un grupo t-butilsulfonilamino, un grupo n-pentilsulfonilamino y un grupo n-hexilsulfonilamino.

El "grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" individual a un grupo oxilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilsulfoniloxilo, un grupo etilsulfoniloxilo, un grupo n-propilsulfoniloxilo, un grupo isopropilsulfoniloxilo, un grupo n-butilsulfoniloxilo, un grupo isobutilsulfoniloxilo, un grupo t-butilsulfoniloxilo, un grupo n-pentilsulfoniloxilo y un grupo n-hexilsulfoniloxilo.

El "grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo cicloalquilo C₃₋₆" individual a un grupo sulfonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo y un grupo ciclohexilsulfonilo.

El "grupo cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆" individual a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilsulfonilamino, un grupo ciclobutilsulfonilamino, un grupo ciclopentilsulfonilamino y un grupo ciclohexilsulfonilamino.

El "grupo cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆" individual a un grupo oxilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilsulfoniloxilo, un grupo ciclobutilsulfoniloxilo, un grupo ciclopentilsulfoniloxilo y un grupo ciclohexilsulfoniloxilo.

El "grupo haloalquilsulfonilo C₁₋₆" significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alcoxilo C₁₋₆" individual a un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo n-pentiloxicarbonilo y un grupo n-hexiloxicarbonilo.

El "grupo mono-alquilamino C₁₋₆" significa grupos formados uniendo el "grupo alquilo C₁₋₆" individual a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo n-butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo t-butilamino, un grupo n-pentilamino y un grupo n-hexilamino.

El "grupo di-alquilamino C₁₋₆" significa grupos formados uniendo los dos "grupos alquilo C₁₋₆", que pueden ser el mismo o diferentes entre sí, a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo di-n-propilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo di-n-butilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo di-t-butilamino, un grupo di-n-pentilamino, un grupo di-n-hexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-n-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-n-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-t-butil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-n-pentilamino, un grupo N-n-hexil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-n-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-n-butil-N-etilamino, un grupo N-etil-N-isobutilamino, un grupo N-t-butil-N-etilamino, un grupo N-etil-N-n-pentilamino y un grupo N-etil-N-n-hexilamino.

El “grupo mono-cicloalquilamino C₃₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo cicloalquilo C₃₋₆” individual a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilamino, un grupo ciclobutilamino, un grupo ciclopropilamino y un grupo ciclohexilamino.

5 El “grupo di- cicloalquilamino C₃₋₆” significa grupos formados uniendo los dos “grupos cicloalquilo C₃₋₆”, que pueden ser el mismo o diferentes entre sí, a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo diciticlopropilamino, un grupo diciticlobutilamino, un grupo diciticlopropilamino y un grupo diciticlohexilamino.

10 El “grupo alquilcarbonilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo alquilo C₁₋₆” individual a un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoílo, un grupo 3-metilbutanoílo, un grupo pivaloílo, un grupo hexanoílo y un grupo heptanoílo.

15 El “grupo cicloalquilcarbonilo C₃₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo cicloalquilo C₃₋₆” individual a un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo y un grupo cicloheptilcarbonilo.

20 El “grupo haloalquilcarbonilo C₁₋₆” significa sustituyentes formados sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno en cualquier posición del “grupo alquilcarbonilo C₁₋₆” definido anteriormente por uno o más átomos de halógeno seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

25 El “grupo mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo mono-alquilamino C₁₋₆” individual a un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo n-propilaminocarbonilo, un grupo isopropilaminocarbonilo, un grupo n-butilaminocarbonilo, un grupo isobutilaminocarbonilo, un grupo t-butilaminocarbonilo, un grupo n-pentilaminocarbonilo y un grupo n-hexilaminocarbonilo.

30 El “grupo di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo di-alquilamino C₁₋₆” individual a un grupo carbonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo di-n-propilaminocarbonilo, un grupo diisopropilaminocarbonilo, un grupo di-n-butilaminocarbonilo, un grupo diisobutilaminocarbonilo, un grupo di-t-butilaminocarbonilo, un grupo di-n-pentilaminocarbonilo, un grupo di-n-hexilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, un grupo N-isopropil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-n-butil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-metil-N-n-pentilaminocarbonilo, un grupo N-n-hexil-N-metilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-n-propilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-isopropilaminocarbonilo, un grupo N-n-butil-N-etilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-isobutilaminocarbonilo, un grupo N-t-butil-N-etilaminocarbonilo, un grupo N-etil-N-n-pentilaminocarbonilo y un grupo N-etil-N-n-hexilaminocarbonilo.

35 El “grupo alquilcarbonilamino C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo alquilcarbonilo C₁₋₆” individual a un grupo amino, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo n-propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo n-butilcarbonilamino, un grupo isobutilcarbonilamino, un grupo t-butilcarbonilamino, un grupo n-pentilcarbonilamino y un grupo n-hexilcarbonilamino.

40 El grupo “alquilcarboniloxilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo alquilcarbonilo C₁₋₆” individual a un grupo oxilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilcarboniloxilo, un grupo etilcarboniloxilo, un grupo n-propilcarboniloxilo, un grupo isopropilcarboniloxilo, un grupo n-butilcarboniloxilo, un grupo isobutilcarboniloxilo, un grupo t-butilcarboniloxilo, un grupo n-pentilcarboniloxilo y un grupo n-hexilcarboniloxilo.

45 El “grupo mono-alquilaminosulfonilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo mono-alquilamino C₁₋₆” individual a un grupo sulfonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo metilaminosulfonilo, un grupo etilaminosulfonilo, un grupo n-propilaminosulfonilo, un grupo isopropilaminosulfonilo, un grupo n-butilaminosulfonilo, un grupo isobutilaminosulfonilo, un grupo t-butilaminosulfonilo, un grupo n-pentilaminosulfonilo y un grupo n-hexilaminosulfonilo.

50 El “grupo di-alquilaminosulfonilo C₁₋₆” significa grupos formados uniendo el “grupo di-alquilamino C₁₋₆” individual a un grupo sulfonilo, y los ejemplos específicos incluyen un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dietilaminosulfonilo, un grupo di-n-propilaminosulfonilo, un grupo diisopropilaminosulfonilo, un grupo di-n-butilaminosulfonilo, un grupo diisobutilaminosulfonilo, un grupo di-t-butilaminosulfonilo, un grupo di-n-pentilaminosulfonilo, un grupo di-n-hexilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-metil-N-n-propilaminosulfonilo, un grupo N-isopropil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-n-butil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-isobutil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-t-butil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-metil-N-n-pentilaminosulfonilo, un grupo N-n-hexil-N-metilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-n-propilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-isopropilaminosulfonilo, un grupo N-n-butil-N-etilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-isobutilaminosulfonilo, un grupo N-t-butil-N-etilaminosulfonilo, un grupo N-etil-N-n-pentilaminosulfonilo y un grupo N-etil-N-n-hexilaminosulfonilo.

65

En la presente invención se describirá la manera de unión de B.

5 Tal como se mostró de manera obvia mediante la fórmula (I), en la imagen en el papel, el sitio izquierdo de la fórmula parcial que representa B está unido a L¹, y el sitio derecho de la fórmula parcial que representa B está unido a L² en la presente invención.

A continuación se describirán estructuras preferidas para cada sustituyente en la presente invención.

10 El sustituyente R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, un grupo di-alquilamino C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alcoxilo C₁₋₆, el grupo mono-alquilamino C₁₋₆, el grupo di-alquilamino C₁₋₆ y el grupo alquilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷).

15 El sustituyente R¹ es más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C₁₋₆.

El sustituyente R¹ es incluso más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

20 En otra realización, el sustituyente R¹ es más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno). En el sustituyente R¹, el grupo alquilo C₁₋₆ es incluso más preferiblemente un grupo metilo.

A continuación se describirán estructuras preferidas para la combinación de L¹, L² y B.

25 Para una combinación preferida de L¹, L² y B,

30 L¹ y L² son enlaces sencillos, y B es un grupo cicloalquileo C₄₋₇ o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileo C₄₋₇ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C₄₋₇ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇);

35 uno de L¹ y L² es un enlace sencillo, el otro de L¹ y L² es NR^{2d} (en donde R^{2d} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷)), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquileo C₁₋₃ (un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₃ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3d} (en donde R^{3d} tiene la misma definición que R^{2d})), y B es un grupo cicloalquileo C₄₋₇ o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileo C₄₋₇ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇);

40 cada uno de L¹ y L² es independientemente NR^{2e} (en donde R^{2e} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷)), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquileo C₁₋₃ (un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₃ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3e} (en donde R^{3e} tiene la misma definición que R^{2e})), y B es un grupo cicloalquileo C₄₋₇ o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileo C₄₋₇ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C₄₋₇ y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇); o

45 cada uno de L¹ y L² es independientemente NR^{2f} (en donde R^{2f} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷)), O, S, SO o SO₂ (en donde L² no es NR^{2f} cuando L¹ es O), y

50 B es un grupo alquileo C₁₋₆, (el grupo alquileo C₁₋₆ no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C₃₋₇).

55 Para una combinación más preferida de L¹, L² y B,

60 L¹ y L² son enlaces sencillos, y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³);

65

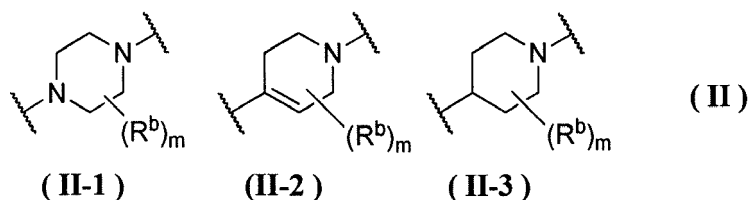
uno de L^1 y L^2 es un enlace sencillo, el otro de L^1 y L^2 es NR^{2e} (en donde R^{2e} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo) u O, y B es un grupo cicloalquileno C_{4-7} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileno C_{4-7} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3);

cada uno de L^1 y L^2 es independientemente NR^{2g} (en donde R^{2g} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), y B es un grupo cicloalquileno C_{4-7} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileno C_{4-7} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3); o

L^1 es NR^{2h} (en donde R^{2h} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), L^2 es NR^{2i} (en donde R^{2i} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo) o un átomo de oxígeno, y B es un grupo alquileno C_{1-6} (el grupo alquileno C_{1-6} no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3).

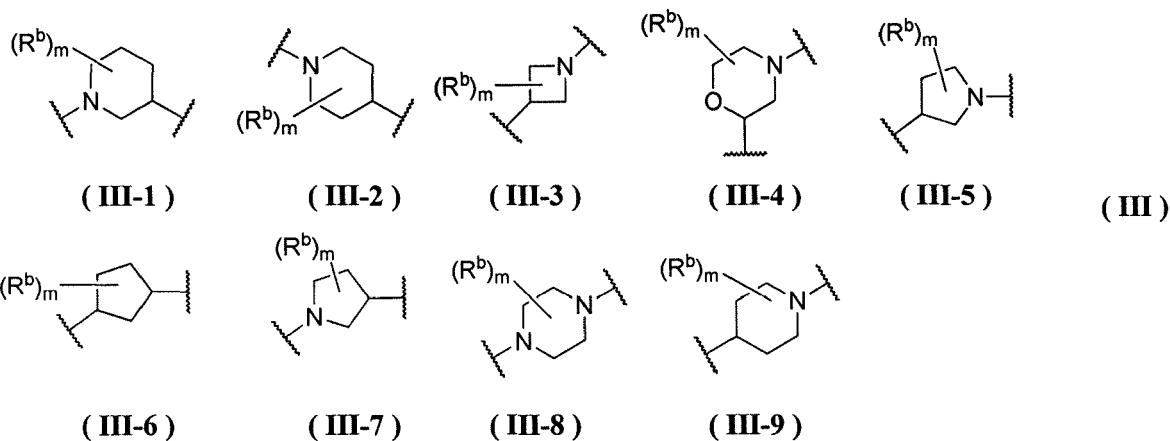
Para una combinación incluso más preferida de L^1 , L^2 y B,

L^1 y L^2 son enlaces sencillos, y B se representa por cualquiera de fórmula (II-1) a fórmula (II-3) mostradas en la figura (II):



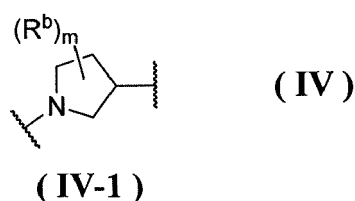
(en donde m es 0 o 1, y R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3);

uno de L^1 y L^2 es un enlace sencillo, el otro de L^1 y L^2 es NR^{2j} (en donde R^{2j} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo) o un átomo de oxígeno, y B se representa por cualquiera de fórmula (III-1) a fórmula (III-9) mostradas en la figura (III):



(en donde m es 0 o 1, y R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3);

cada uno de L^1 y L^2 es independientemente NR^{2k} (en donde R^{2k} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), y B se representa por la fórmula (IV-1) mostrada en la figura (IV):



(en donde m es 0 o 1, y R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3); o

L^1 es NR^{2l} (en donde R^{2l} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), L^2 es NR^{2m} (en donde R^{2m} tiene la misma definición que R^{2k}) o un átomo de oxígeno, y B es un grupo etileno.

5 En otra realización, para una combinación preferida de L^1 , L^2 y B,

L^1 y L^2 son enlaces sencillos, y

10 B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros está sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos amino, grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} y grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7}); o L^1 es un enlace sencillo, L^2 es NR^{2c} , O o un grupo alquileno C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileno C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O o NR^{3c}), y

20 B es un grupo cicloalquileno C_{3-6} , un grupo cicloalquenileno C_{3-6} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos amino, grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} y grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7}),

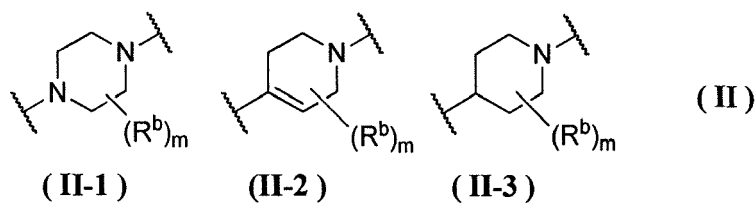
25 en donde cada uno de R^{2c} y R^{3c} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo haloalquilo C_{1-3} .

Para una combinación más preferida de L^1 , L^2 y B,

30 L^1 y L^2 son enlaces sencillos, y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros está sustituido con un sustituyente seleccionado de grupos amino, grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} y grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3).

35 Para una combinación incluso más preferida de L^1 , L^2 y B,

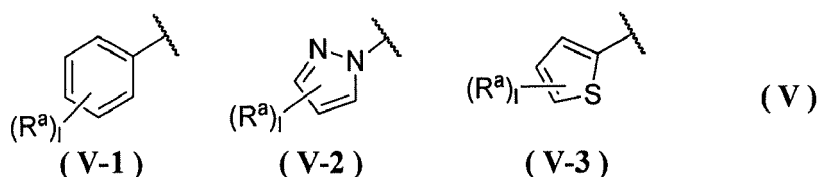
L^1 y L^2 son enlaces sencillos, y B se representa por cualquiera de fórmula (II-1) a fórmula (II-3) mostradas en la figura (II):



40 (en donde m es 1, y R^b es un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C_{1-6} , un grupo di-alquilamino C_{1-6} o un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6}).

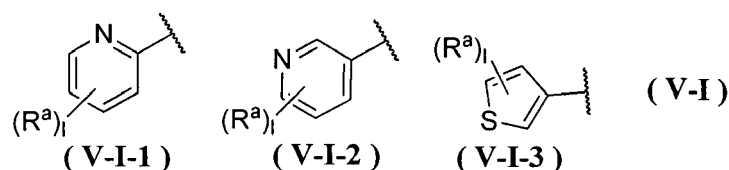
45 A es preferiblemente un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo cicloalquilo C_{3-11} , un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5). A es más preferiblemente un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3). A es más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3).

55 A se representa incluso más preferiblemente mediante cualquiera de fórmula (V-1) a fórmula (V-3) mostradas en la figura (V):



(en donde l es de 0 a 3, R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y R^a puede ser el mismo o diferente entre sí cuando l es 2 o 3).

5 En otra realización, A se representa incluso más preferiblemente mediante cualquiera de fórmula (V-I-1) a fórmula (V-I-3) mostradas en la figura (V-I):



10 (en donde l es de 0 a 3, R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y R^a puede ser el mismo o diferente entre sí cuando l es 2 o 3).

15 L^3 es preferiblemente un grupo alquileo C_{1-3} (el grupo alquileo C_{1-3} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-3} se reemplaza opcionalmente por C=O o C=S).

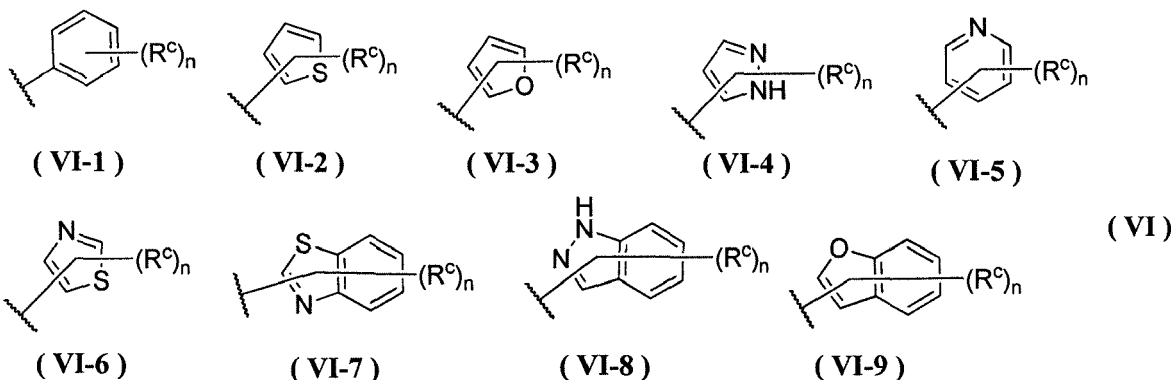
L^3 es más preferiblemente un grupo metileno.

20 D es preferiblemente un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo cicloalquilo C_{3-11} , un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5).

25 D es más preferiblemente un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4).

30 D es incluso más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3).

35 D se representa de manera particularmente preferible mediante cualquiera de fórmula (VI-1) a fórmula (VI-9) mostradas en la figura (VI):



40 (en donde n es de 0 a 3, R^c es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y los R^c pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando n es 2 o 3).

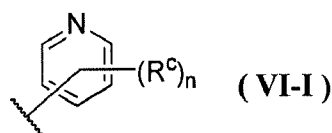
En otra realización, D es preferiblemente un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo

de 5 a 10 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (el grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ y el grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆) y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵).

D es más preferiblemente un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (el grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ y el grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆) y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁴).

D es incluso más preferiblemente un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está sustituido con uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (el grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno)).

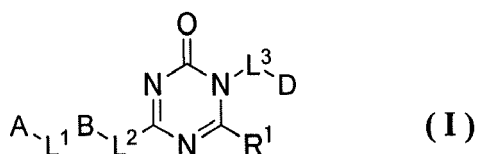
D se representa de manera particularmente preferible por la fórmula (VI-1) mostrada en la figura (VI):



(en donde n es 1, y R^c es un grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (el grupo alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ está sustituido con uno o más átomos de halógeno)).

A continuación se muestran compuestos preferiblemente usados para el inhibidor de canales de calcio de tipo T y para el agente preventivo, el agente terapéutico y/o el agente de mejora para una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T de la presente invención.

1) Un compuesto de fórmula (I)



[en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, un grupo di-alquilamino C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alcoxilo C₁₋₆, el grupo mono-alquilamino C₁₋₆, el grupo di-alquilamino C₁₋₆ y el grupo alquilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷);

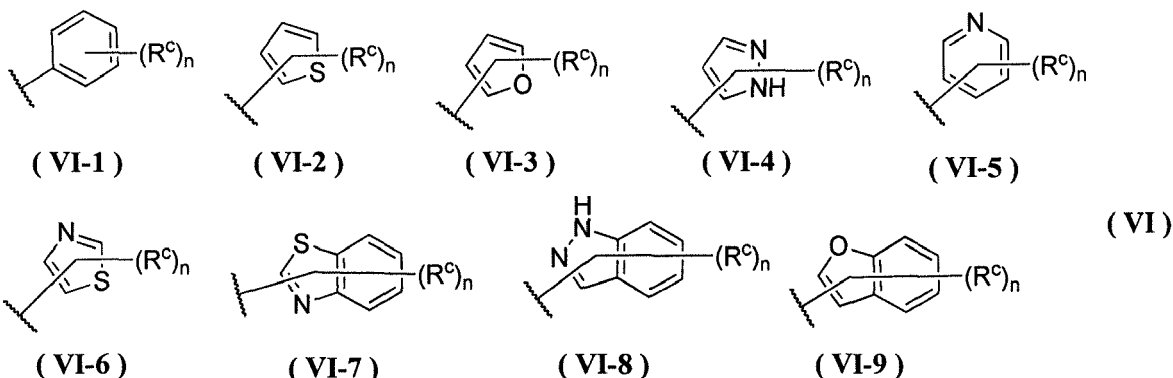
cada uno de L¹ y L² es independientemente cualquiera de un enlace sencillo, NR²ⁿ (en donde R²ⁿ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁ (el grupo alquilo C₁₋₆ y el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷)), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquilenilo C₁₋₆ (el grupo alquilenilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³, y un único grupo metileno del grupo alquilenilo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR³ⁿ (en donde el R³ⁿ tiene la misma definición que R²ⁿ));

cada uno de L¹ y L² es independientemente un enlace sencillo, NR^{2o} (en donde R^{2o} tiene la misma definición que R²ⁿ), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquilenilo C₁₋₆, y B es un grupo cicloalquilenilo C₃₋₁₁, un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquilenilo C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸, y un único grupo metileno del grupo cicloalquilenilo C₃₋₁₁ y el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquilenilo C₃₋₇); o

L¹ es NR^{2p} (en donde R^{2p} tiene la misma definición que R²ⁿ), S, SO o SO₂,

- 5 L^2 es NR^{2q} (en donde R^{2q} tiene la misma definición que R^{2n}), O, S, SO o SO_2 , y B es un grupo alquileo C_{1-6} , un grupo alquenileno C_{2-6} o un grupo alquinileno C_{2-6} (el grupo alquileo C_{1-6} , el grupo alquenileno C_{2-6} y el grupo alquinileno C_{2-6} no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} , el grupo alquenileno C_{2-6} y el grupo alquinileno C_{2-6} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7});
- 10 L^3 es un grupo alquileo C_{1-6} (el grupo alquileo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por C=O o C=S);
- 15 A es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} (el grupo alquilo C_{1-6} y el grupo alquenilo C_{2-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7), un grupo cicloalquilo C_{3-11} , un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5);
- 20 D es un grupo cicloalquilo C_{3-11} , un grupo cicloalquenilo C_{3-11} , un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo cicloalquenilo C_{3-11} , el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8);
- 25 un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
- 30 2) El compuesto según 1), en el que L^3 es un grupo metileno, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 35 3) El compuesto según 1) o 2), en el que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C_{1-3} (el grupo alcoxilo C_{1-3} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 40 4) El compuesto según 3), en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 45 5) El compuesto según 1) o 2), en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^9), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 50 6) El compuesto según 5), en el que R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} (el grupo alquilo C_{1-3} no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 55 7) El compuesto según 6), en el que R^1 es un grupo metilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 60 8) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 7), en el que D es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 65 9) El compuesto según 8), en el que D es un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 10) El compuesto según 9), en el que D es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 11) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 9), en el que D tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (VI), n

es de 0 a 3, R^c es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y R^c puede ser el mismo o diferente entre sí cuando n es 2 o 3, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



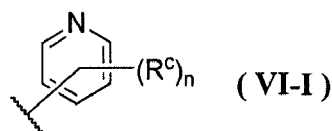
12) El compuesto según 11), en el que n es 1 o 2, R^c es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y R^c puede ser el mismo o diferente entre sí cuando n es 2, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

13) El compuesto según 8), en el que D es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (el grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} y el grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} o uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-6}) y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

14) El compuesto según 13), en el que D es un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (el grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} y el grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} o uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-6}) y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15) El compuesto según 14), en el que D es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está sustituido con uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (el grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de halógeno) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

16) El compuesto según 15), en el que D tiene la estructura de fórmula (VI-I), n es 1 y R^c es un grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (el grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} está sustituido con uno o más átomos de halógeno), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



17) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 16), en el que A es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo cicloalquilo C_{3-11} , un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo cicloalquilo C_{3-11} , el grupo arilo C_{6-14} y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

18) El compuesto según 17), en el que A es un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C_{1-6} (el grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} y el grupo alquilsulfoniloxilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} o uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-6}) y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

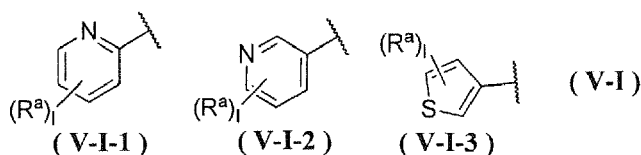
6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5 19) El compuesto según 18), en el que A es un grupo fenilo (el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10 20) El compuesto según 18), en el que A es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

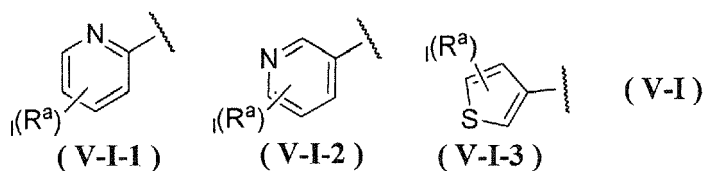
15 21) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 16), en el que A es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-11} o un grupo alquenilo C_{2-6} (el grupo alquilo C_{1-6} , el grupo cicloalquilo C_{3-11} y el grupo alquenilo C_{2-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20 22) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 18), en el que A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V), l es de 0 a 2, R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y los R^a pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando l es 2, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



25 23) El compuesto según 22), en el que les 1 o 2, R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y R^a puede ser el mismo o diferente entre sí cuando l es 2, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

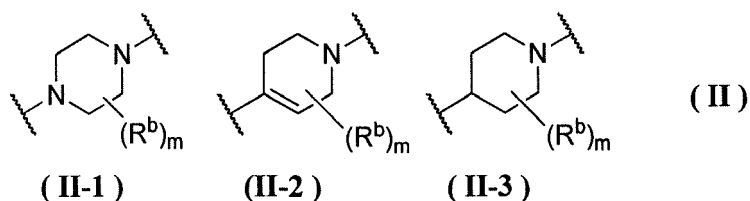
30 24) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 18), en el que A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V-I), l es de 0 a 2, R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y R^a puede ser el mismo o diferente entre sí cuando l es 2, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



35 25) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que L^1 y L^2 son enlaces sencillos, B es un grupo cicloalquileo C_{3-11} , un grupo cicloalquenileo C_{3-11} , un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros, un grupo arileno C_{6-14} o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquileo C_{3-11} , el grupo cicloalquenileo C_{3-11} , el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros, el grupo arileno C_{6-14} y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C_{3-11} y el grupo cicloalquenileo C_{3-11} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7}), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

45 26) El compuesto según 25), en el que B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

50 27) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 26), en el que B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (II), m es de 0 a 3, R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y R^b puede ser el mismo o diferente entre sí cuando m es 2 o 3, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

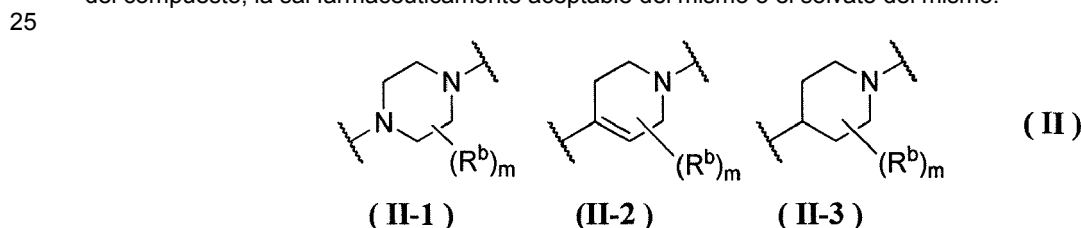


28) El compuesto según 27), en el que m es 0 o 1, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5 29) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que L¹ y L² son enlaces sencillos, B es un grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos amino, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆ y grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³, y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15 30) El compuesto según 29), en el que B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos amino, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆ y grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20 31) El compuesto según 30), en el que B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (II), m es 1, R^b es un grupo amino, un grupo mono-alquilamino C₁₋₆, un grupo di-alquilamino C₁₋₆ o un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



25 32) El compuesto, según uno cualquiera de 1) a 24), en el que

30 L¹ es un enlace sencillo,

L² es NR^{2r} (en donde R^{2r} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquileno C₁₋₆ (el grupo alquileno C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo alquileno C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3r} (en donde R^{3r} tiene la misma definición que R^{2r})),

35 B es un grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ o un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros (el grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ y el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C₃₋₁₁ y el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

40 33) El compuesto según 32), en el que

45 L² es NR^{2s} (en donde R^{2s} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), O o un grupo alquileno C₁₋₆ (el grupo alquileno C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷, y un único grupo metileno del grupo alquileno C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3s} (en donde R^{3s} tiene la misma definición que R^{2s})), y

50 B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo

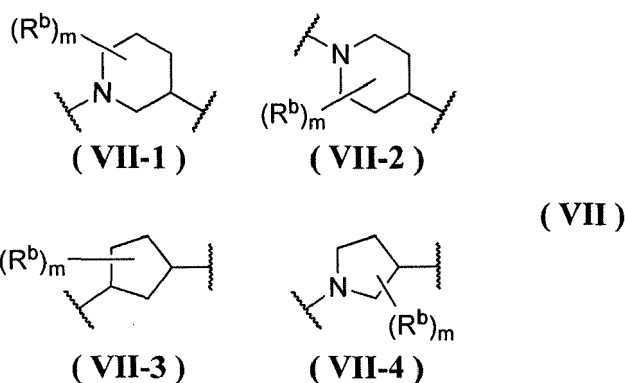
de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

34) El compuesto según 32), en el que

L^2 es NR^{2t} (en donde R^{2t} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), O o un grupo alquileo C_{1-6} (el grupo alquileo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3t} (en donde R^{3t} tiene la misma definición que R^{2t})), y

B es un grupo cicloalquileo C_{4-7} o un grupo cicloalquenileno C_{4-7} (el grupo cicloalquileo C_{4-7} y el grupo cicloalquenileno C_{4-7} no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

35) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (VII), m es de 0 a 3, R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 y los R^b pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando m es 2 o 3, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



36) El compuesto según 35), en el que m es 0 o 1, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

37) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que

L^1 es NR^{2u} (en donde R^{2u} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7)), O, S, SO, SO_2 o un grupo alquileo C_{1-6} (el grupo alquileo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3u} (en donde R^{3u} tiene la misma definición que R^{2u})),

L^2 es un enlace sencillo y

B es un grupo cicloalquileo C_{3-11} , un grupo cicloalquenileno C_{3-11} o un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros (el grupo cicloalquileo C_{3-11} , el grupo cicloalquenileno C_{3-11} y el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C_{3-11} y el grupo cicloalquenileno C_{3-11} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7}), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

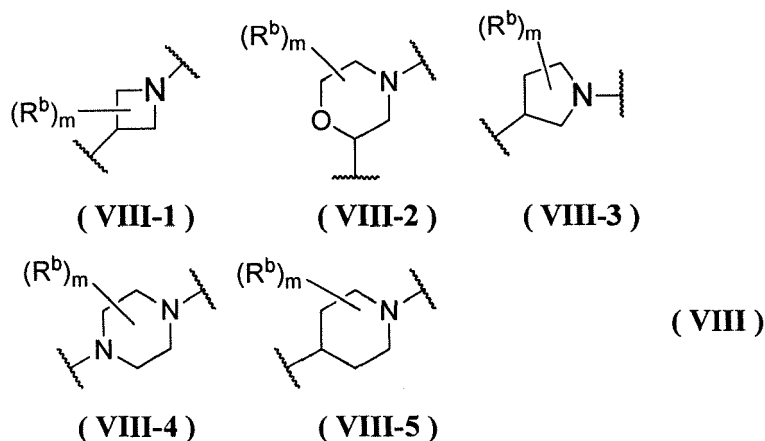
38) El compuesto según 37), en el que

L^1 es NR^{2v} (en donde R^{2v} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), O o un grupo alquileo C_{1-6} (el grupo alquileo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^7 , y un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3v} (en donde R^{3v} tiene la misma definición que R^{2v})), y

B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^4), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del

mismo.

39) El compuesto según 37), en el que B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (VIII), m es de 0 a 3, R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³ y R^b puede ser el mismo o diferente entre sí cuando m es 2 o 3, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



40) El compuesto según 39), en el que m es 0 o 1, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

41) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que

cada uno de L¹ y L² es independientemente NR^{2w} (en donde R^w es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷), O, S, SO, SO₂ o un grupo alquilenilo C₁₋₆ (el grupo alquilenilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo alquilenilo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3w} (en donde R^{3w} tiene la misma definición que R^{2w})), y

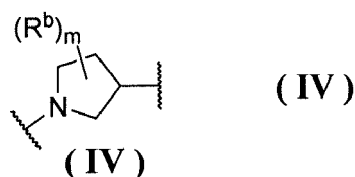
B es un grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros, un grupo arileno C₆₋₁₄ o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros, el grupo arileno C₆₋₁₄ y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C₃₋₁₁ y el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

42) El compuesto según 41), en el que

cada uno de L¹ y L² es independientemente NR^{2x} (en donde R^{2x} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo), O o un grupo alquilenilo C₁₋₆ (el grupo alquilenilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁴, y un único grupo metileno del grupo alquilenilo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR^{3x} (en donde R^{3x} tiene la misma definición que R^{2x})), y

B es un grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ o un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros (el grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ y el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁴, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C₃₋₁₁ y el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

43) El compuesto según 41), en el que B tiene la estructura de fórmula (IV), m es de 0 a 3, R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³ y R^b puede ser el mismo o diferente entre sí cuando m es 2 o 3, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



44) El compuesto según 43), en el que m es 0 o 1, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5

45) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 24), en el que

L¹ es NR^{2x} (en donde R^{2x} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁷)), S, SO o SO₂,

10

L² es NR^{2y} (en donde R^{2y} tiene la misma definición que R^{2x}), O, S, SO o SO₂, y

B es un grupo alquilenilo C₁₋₆, un grupo alquenileno C₂₋₆ o un grupo alquinileno C₂₋₆ (el grupo alquilenilo C₁₋₆, el grupo alquenileno C₂₋₆ y el grupo alquinileno C₂₋₆ no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15

46) El compuesto según 45), en el que

20

L¹ es NR^{2z} (en donde R^{2z} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo),

L² es NR^{2aa} (en donde R^{2aa} tiene la misma definición que R^{2z}) u O, y

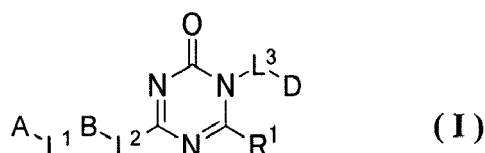
25

B es un grupo alquilenilo C₁₋₆ (el grupo alquilenilo C₁₋₆ no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁴), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

47) El compuesto según 46), en el que B es un grupo etileno, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

30

48) Un compuesto de fórmula (I):



35

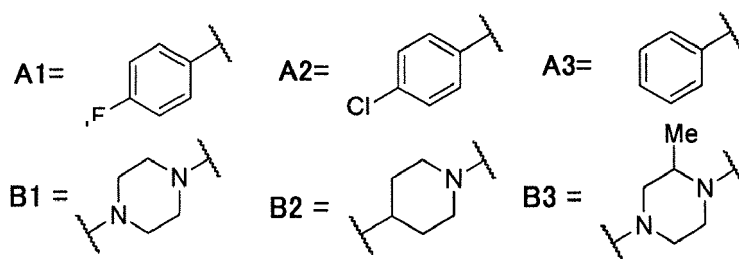
en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno y A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 a continuación,

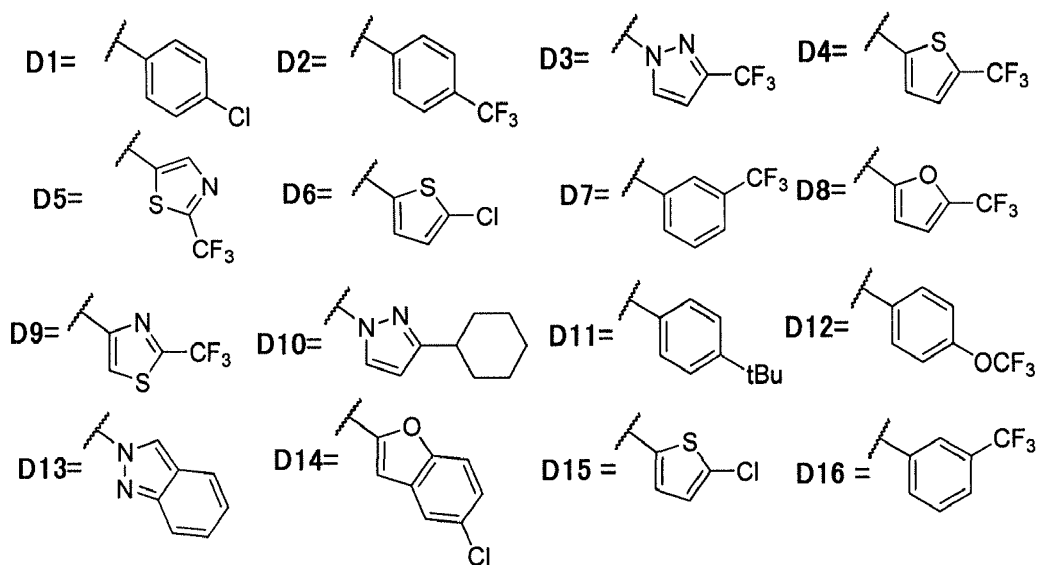
40

un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Los símbolos en la tabla 1 son los sustituyentes a continuación.



45



(Tabla 1)

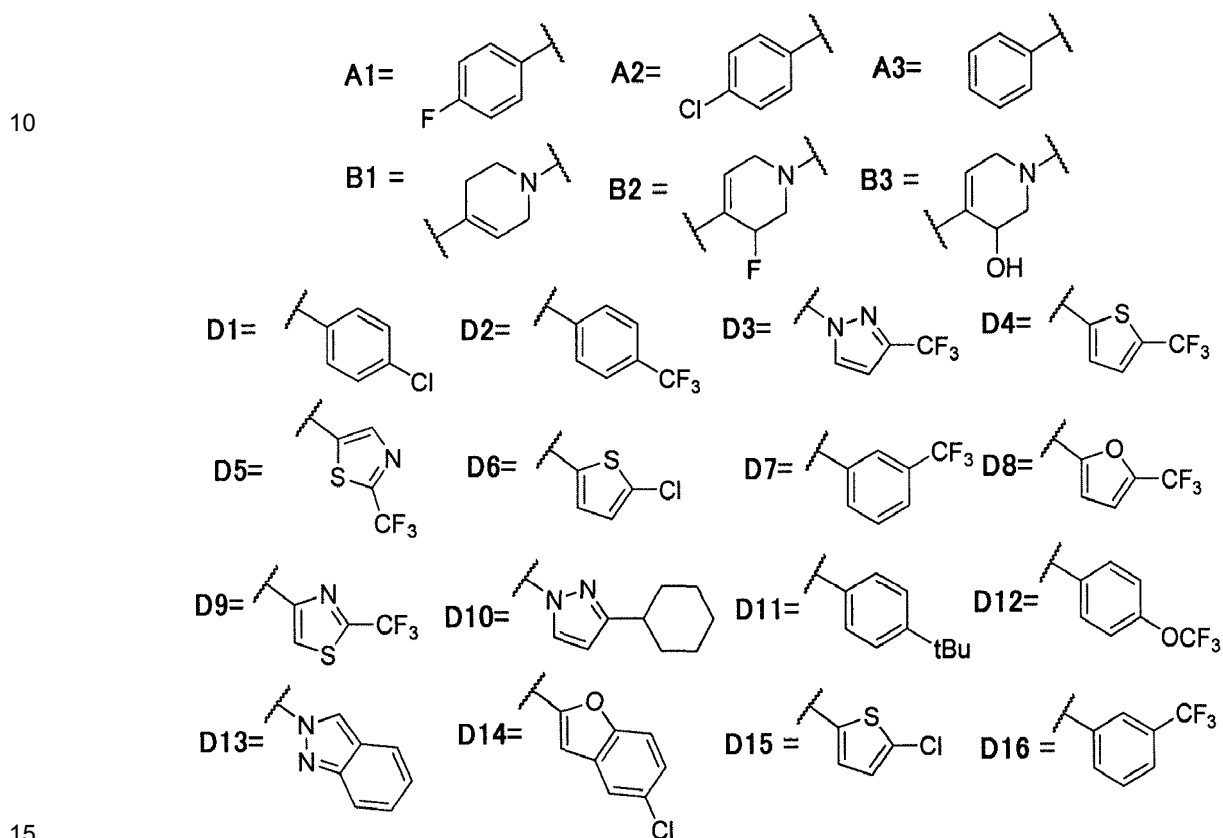
A	B	D	A	B	D	A	B	D
A 1	B 1	D 1	A 1	B 1	D 2	A 1	B 1	B 3
A 1	B 1	D 4	A 1	B 1	D 5	A 1	B 1	D 6
A 1	B 1	D 7	A 1	B 1	D 8	A 1	B 1	D 9
A 1	B 1	D 10	A 1	B 1	D 11	A 1	B 1	D 12
A 1	B 1	D 13	A 1	B 1	D 14	A 1	B 1	D 15
A 1	B 1	D 16	A 2	B 1	D 1	A 2	B 1	D 2
A 2	B 1	D 3	A 2	B 1	D 4	A 2	B 1	D 5
A 2	B 1	D 6	A 2	B 1	D 7	A 2	B 1	D 8
A 2	B 1	D 9	A 2	B 1	D 10	A 2	B 1	D 11
A 2	B 1	D 12	A 2	B 1	D 13	A 2	B 1	D 14
A 2	B 1	D 15	A 2	B 1	D 16	A 3	B 1	D 1
A 3	B 1	D 2	A 3	B 1	D 3	A 3	B 1	D 4
A 3	B 1	D 5	A 3	B 1	D 6	A 3	B 1	D 7
A 3	B 1	D 8	A 3	B 1	D 9	A 3	B 1	D 10
A 3	B 1	D 11	A 3	B 1	D 12	A 3	B 1	D 13
A 3	B 1	D 14	A 3	B 1	D 15	A 3	B 1	D 16
A 1	B 2	D 1	A 1	B 2	D 2	A 1	B 2	D 3
A 1	B 2	D 4	A 1	B 2	D 5	A 1	B 2	D 6
A 1	B 2	D 7	A 1	B 2	D 8	A 1	B 2	D 9
A 1	B 2	D 10	A 1	B 2	D 11	A 1	B 2	D 12
A 1	B 2	D 13	A 1	B 2	D 14	A 1	B 2	D 15
A 1	B 2	D 16	A 2	B 2	D 1	A 2	B 2	D 2
A 2	B 2	D 3	A 2	B 2	D 4	A 2	B 2	D 5
A 2	B 2	D 6	A 2	B 2	D 7	A 2	B 2	D 8
A 2	B 2	D 9	A 2	B 2	D 10	A 2	B 2	D 11
A 2	B 2	D 12	A 2	B 2	D 13	A 2	B 2	D 14
A 2	B 2	D 15	A 2	B 2	D 16	A 3	B 2	D 1
A 3	B 2	D 2	A 3	B 2	D 3	A 3	B 2	D 4
A 3	B 2	D 5	A 3	B 2	D 6	A 3	B 2	D 7
A 3	B 2	D 8	A 3	B 2	D 9	A 3	B 2	D 10
A 3	B 2	D 11	A 3	B 2	D 12	A 3	B 2	D 13
A 3	B 2	D 14	A 3	B 2	D 15	A 3	B 2	D 16

A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 1	B 3	D 9
A 1	B 3	D 10	A 1	B 3	D 11	A 1	B 3	D 12
A 1	B 3	D 13	A 1	B 3	D 14	A 1	B 3	D 15
A 1	B 3	D 16	A 2	B 3	D 1	A 2	B 3	D 2
A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4	A 2	B 3	D 5
A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7	A 2	B 3	D 8
A 2	B 3	D 9	A 2	B 3	D 10	A 2	B 3	D 11
A 2	B 3	D 12	A 2	B 3	D 13	A 2	B 3	D 14
A 2	B 3	D 15	A 2	B 3	D 16	A 3	B 3	D 1
A 3	B 3	D 2	A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4
A 3	B 3	D 5	A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7
A 3	B 3	D 8	A 3	B 3	D 9	A 3	B 3	D 10
A 3	B 3	D 11	A 3	B 3	D 12	A 3	B 3	D 13
A 3	B 3	D 14	A 3	B 3	D 15	A 3	B 3	D 16

49) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

5 A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 49)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



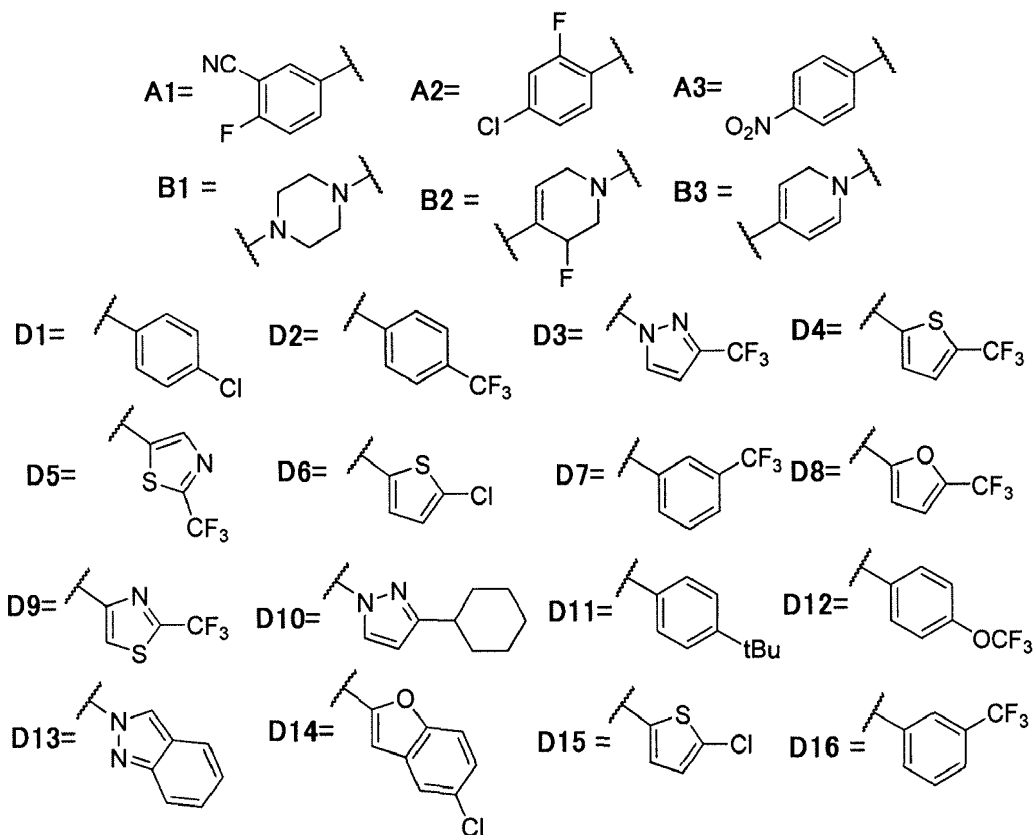
50) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

20 A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los

sustituyentes a continuación, en 50)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



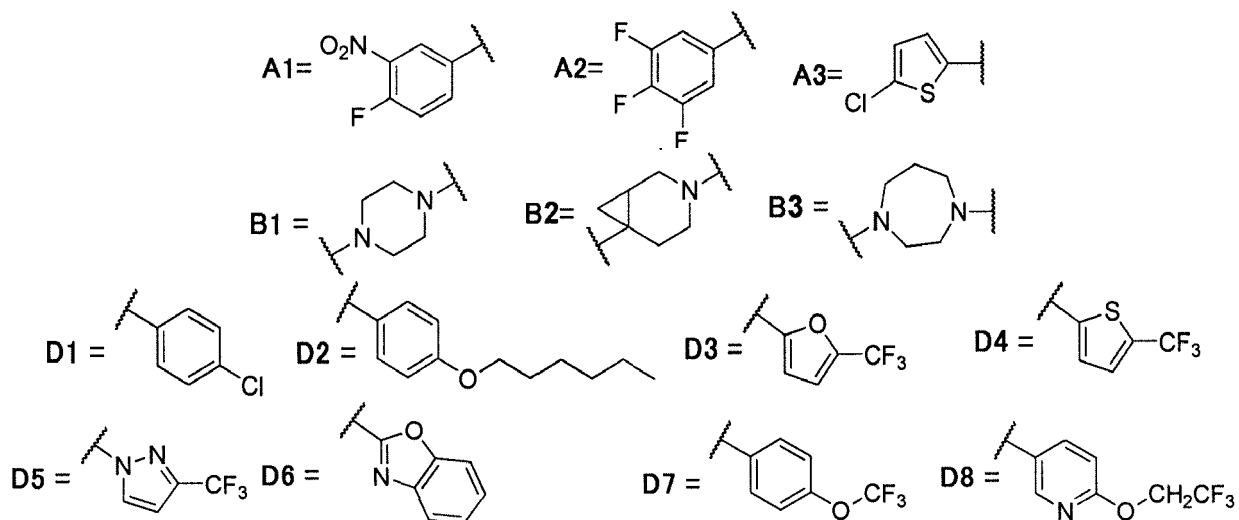
10

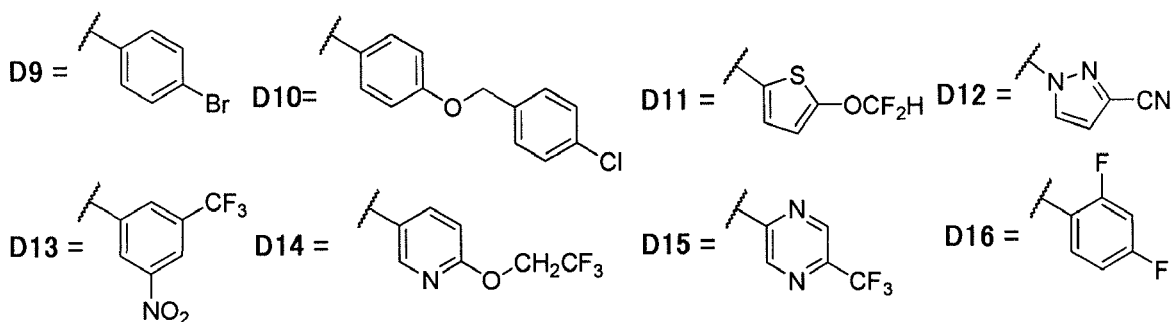
51) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno, L^1 y L^2 son enlaces sencillos, L^3 es un grupo metileno, y

15 A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 51)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20



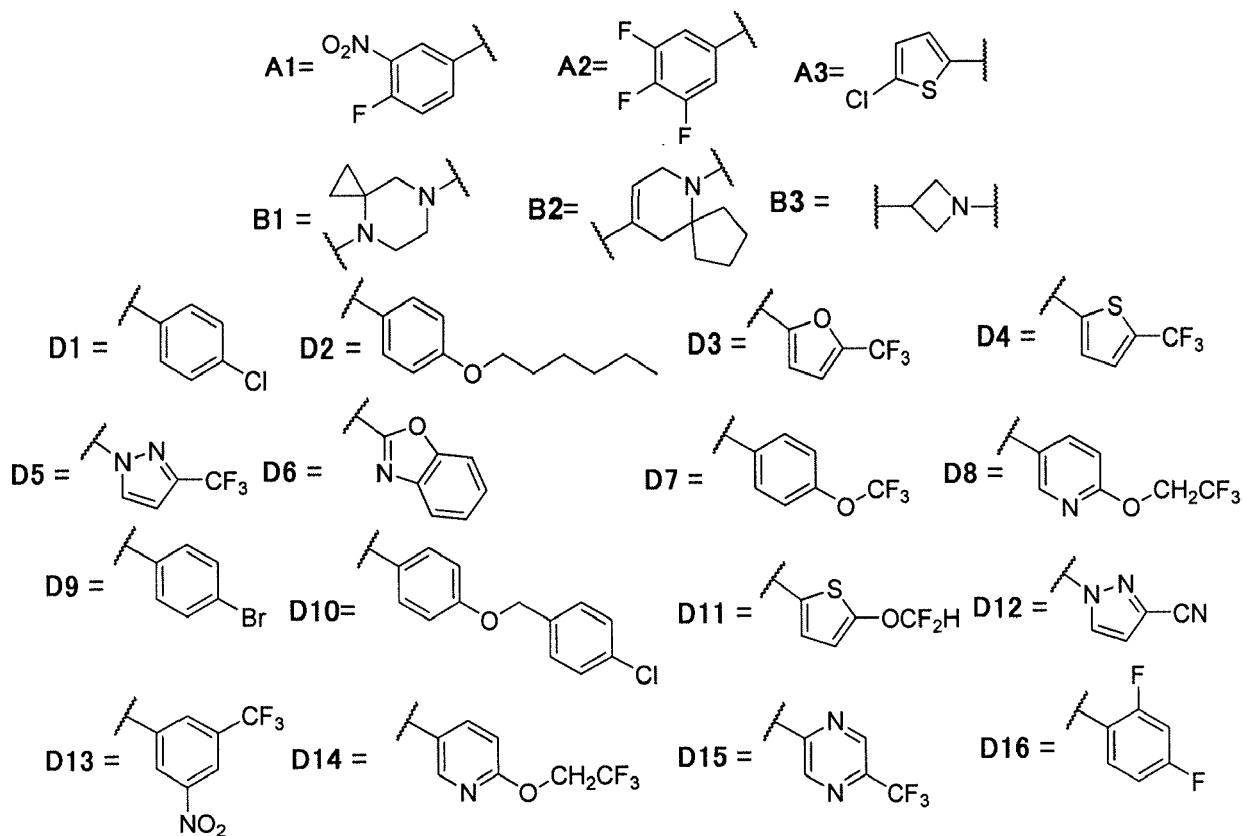


52) El compuesto según la fórmula (I), en la que

5 R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 52)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10

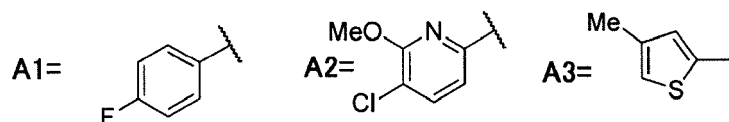


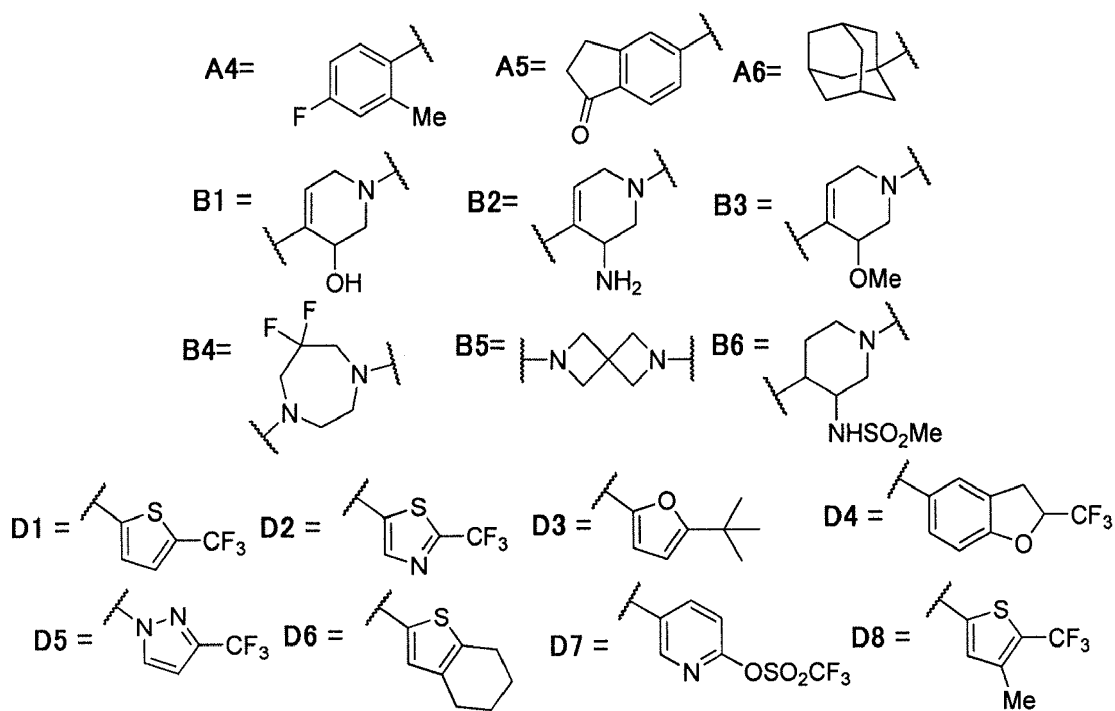
15

53) El compuesto según la fórmula (I), en la que

20 R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 2 a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.





(Tabla 2)

A	B	D	A	B	D	A	B	D
A1	B1	D1	A1	B1	D2	A1	B1	D3
A1	B1	D4	A1	B1	D5	A1	B1	D6
A1	B1	D7	A1	B1	D8	A2	B1	D1
A2	B1	D2	A2	B1	D3	A2	B1	D4
A2	B1	D5	A2	B1	D6	A2	B1	D7
A2	B1	D8	A3	B1	D1	A3	B1	D2
A3	B1	D3	A3	B1	D4	A3	B1	D5
A3	B1	D6	A3	B1	D7	A3	B1	D8
A4	B1	D1	A4	B1	D2	A4	B1	D3
A4	B1	D4	A4	B1	D5	A4	B1	D6
A4	B1	D7	A4	B1	D8	A5	B1	D1
A5	B1	D2	A5	B1	D3	A5	B1	D4
A5	B1	D5	A5	B1	D6	A5	B1	D7
A5	B1	D8	A6	B1	D1	A6	B1	D2
A6	B1	D3	A6	B1	D4	A6	B1	D5
A6	B1	D6	A6	B1	D7	A6	B1	D8
A1	B2	D1	A1	B2	D2	A1	B2	D3
A1	B2	D4	A1	B2	D5	A1	B2	D6
A1	B2	D7	A1	B2	D8	A2	B2	D1
A2	B2	D2	A2	B2	D3	A2	B2	D4
A2	B2	D5	A2	B2	D6	A2	B2	D7
A2	B2	D8	A3	B2	D1	A3	B2	D2
A3	B2	D3	A3	B2	D4	A3	B2	D5
A3	B2	D6	A3	B2	D7	A3	B2	D8
A4	B2	D1	A4	B2	D2	A4	B2	D3
A4	B2	D4	A4	B2	D5	A4	B2	D6
A4	B2	D7	A4	B2	D8	A5	B2	D1
A5	B2	D2	A5	B2	D3	A5	B2	D4

ES 2 691 082 T3

A 5	B 2	D 5	A 5	B 2	D 6	A 5	B 2	D 7
A 5	B 2	D 8	A 6	B 2	D 1	A 6	B 2	D 2
A 6	B 2	D 3	A 6	B 2	D 4	A 6	B 2	D 5
A 6	B 2	D 6	A 6	B 2	D 7	A 6	B 2	D 8
A 1	B 3	D 1	A 1	B 3	D 2	A 1	B 3	D 3
A 1	B 3	D 4	A 1	B 3	D 5	A 1	B 3	D 6
A 1	B 3	D 7	A 1	B 3	D 8	A 2	B 3	D 1
A 2	B 3	D 2	A 2	B 3	D 3	A 2	B 3	D 4
A 2	B 3	D 5	A 2	B 3	D 6	A 2	B 3	D 7
A 2	B 3	D 8	A 3	B 3	D 1	A 3	B 3	D 2
A 3	B 3	D 3	A 3	B 3	D 4	A 3	B 3	D 5
A 3	B 3	D 6	A 3	B 3	D 7	A 3	B 3	D 8
A 4	B 3	D 1	A 4	B 3	D 2	A 4	B 3	D 3
A 4	B 3	D 4	A 4	B 3	D 5	A 4	B 3	D 6
A 4	B 3	D 7	A 4	B 3	D 8	A 5	B 3	D 1
A 5	B 3	D 2	A 5	B 3	D 3	A 5	B 3	D 4
A 5	B 3	D 5	A 5	B 3	D 6	A 5	B 3	D 7
A 5	B 3	D 8	A 6	B 3	D 1	A 6	B 3	D 2
A 6	B 3	D 3	A 6	B 3	D 4	A 6	B 3	D 5
A 6	B 3	D 6	A 6	B 3	D 7	A 6	B 3	D 8
A 1	B 4	D 1	A 1	B 4	D 2	A 1	B 4	D 3
A 1	B 4	D 4	A 1	B 4	D 5	A 1	B 4	D 6
A 1	B 4	D 7	A 1	B 4	D 8	A 2	B 4	D 1
A 2	B 4	D 2	A 2	B 4	D 3	A 2	B 4	D 4
A 2	B 4	D 5	A 2	B 4	D 6	A 2	B 4	D 7
A 2	B 4	D 8	A 3	B 4	D 1	A 3	B 4	D 2
A 3	B 4	D 3	A 3	B 4	D 4	A 3	B 4	D 5
A 3	B 4	D 6	A 3	B 4	D 7	A 3	B 4	D 8
A 4	B 4	D 1	A 4	B 4	D 2	A 4	B 4	D 3
A 4	B 4	D 4	A 4	B 4	D 5	A 4	B 4	D 6
A 4	B 4	D 7	A 4	B 4	D 8	A 5	B 4	D 1
A 5	B 4	D 2	A 5	B 4	D 3	A 5	B 4	D 4
A 5	B 4	D 5	A 5	B 4	D 6	A 5	B 4	D 7
A 5	B 4	D 8	A 6	B 4	D 1	A 6	B 4	D 2
A 6	B 4	D 3	A 6	B 4	D 4	A 6	B 4	D 5
A 6	B 4	D 6	A 6	B 4	D 7	A 6	B 4	D 8
A 1	B 5	D 1	A 1	B 5	D 2	A 1	B 5	D 3
A 1	B 5	D 4	A 1	B 5	D 5	A 1	B 5	D 6
A 1	B 5	D 7	A 1	B 5	D 8	A 2	B 5	D 1
A 2	B 5	D 2	A 2	B 5	D 3	A 2	B 5	D 4
A 2	B 5	D 5	A 2	B 5	D 6	A 2	B 5	D 7
A 2	B 5	D 8	A 3	B 5	D 1	A 3	B 5	D 2
A 3	B 5	D 3	A 3	B 5	D 4	A 3	B 5	D 5
A 3	B 5	D 6	A 3	B 5	D 7	A 3	B 5	D 8
A 4	B 5	D 1	A 4	B 5	D 2	A 4	B 5	D 3
A 4	B 5	D 4	A 4	B 5	D 5	A 4	B 5	D 6
A 4	B 5	D 7	A 4	B 5	D 8	A 5	B 5	D 1
A 5	B 5	D 2	A 5	B 5	D 3	A 5	B 5	D 4
A 5	B 5	D 5	A 5	B 5	D 6	A 5	B 5	D 7
A 5	B 5	D 8	A 6	B 5	D 1	A 6	B 5	D 2
A 6	B 5	D 3	A 6	B 5	D 4	A 6	B 5	D 5
A 6	B 5	D 6	A 6	B 5	D 7	A 6	B 5	D 8
A 1	B 6	D 1	A 1	B 6	D 2	A 1	B 6	D 3

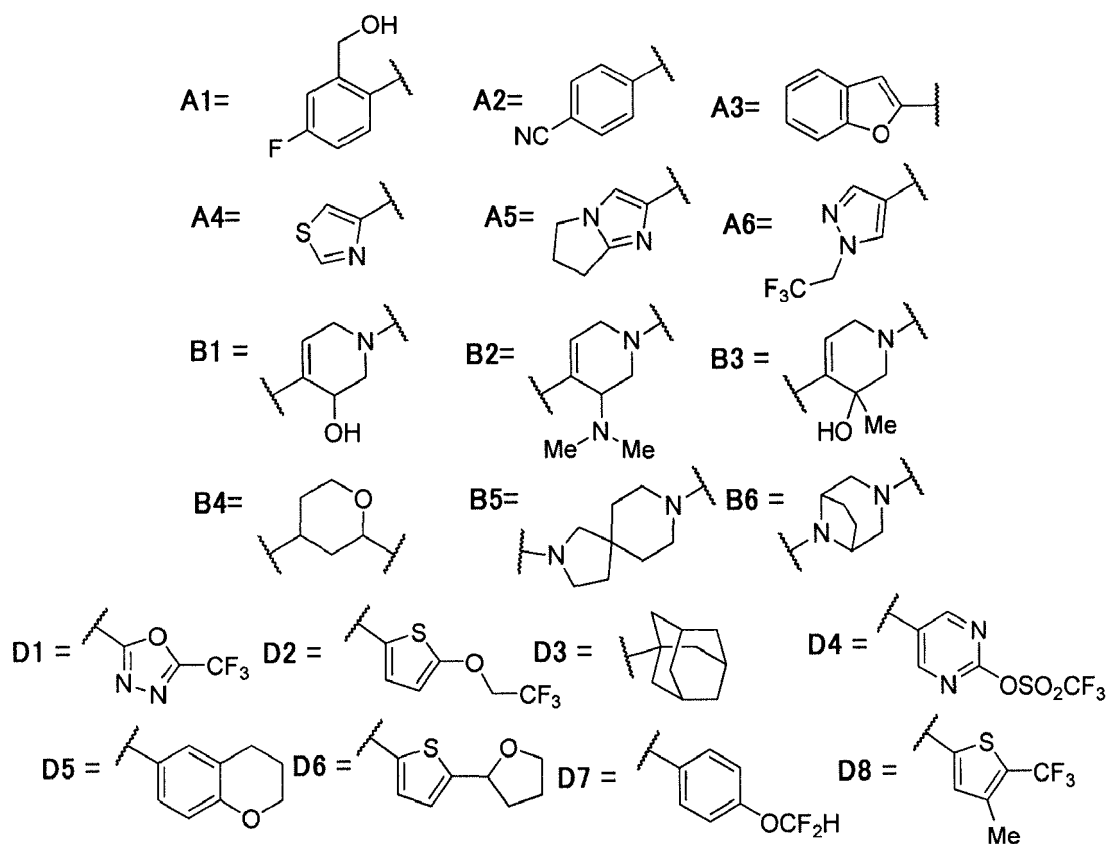
A 1	B 6	D 4	A 1	B 6	D 5	A 1	B 6	D 6
A 1	B 6	D 7	A 1	B 6	D 8	A 2	B 6	D 1
A 2	B 6	D 2	A 2	B 6	D 3	A 2	B 6	D 4
A 2	B 6	D 5	A 2	B 6	D 6	A 2	B 6	D 7
A 2	B 6	D 8	A 3	B 6	D 1	A 3	B 6	D 2
A 3	B 6	D 3	A 3	B 6	D 4	A 3	B 6	D 5
A 3	B 6	D 6	A 3	B 6	D 7	A 3	B 6	D 8
A 4	B 6	D 1	A 4	B 6	D 2	A 4	B 6	D 3
A 4	B 6	D 4	A 4	B 6	D 5	A 4	B 6	D 6
A 4	B 6	D 7	A 4	B 6	D 8	A 5	B 6	D 1
A 5	B 6	D 2	A 5	B 6	D 3	A 5	B 6	D 4
A 5	B 6	D 5	A 5	B 6	D 6	A 5	B 6	D 7
A 5	B 6	D 8	A 6	B 6	D 1	A 6	B 6	D 2
A 6	B 6	D 3	A 6	B 6	D 4	A 6	B 6	D 5
A 6	B 6	D 6	A 6	B 6	D 7	A 6	B 6	D 8

54) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

5 A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 2 (en donde A1 a A6, B1 a B6 y D1 a D8 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 54), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10



15

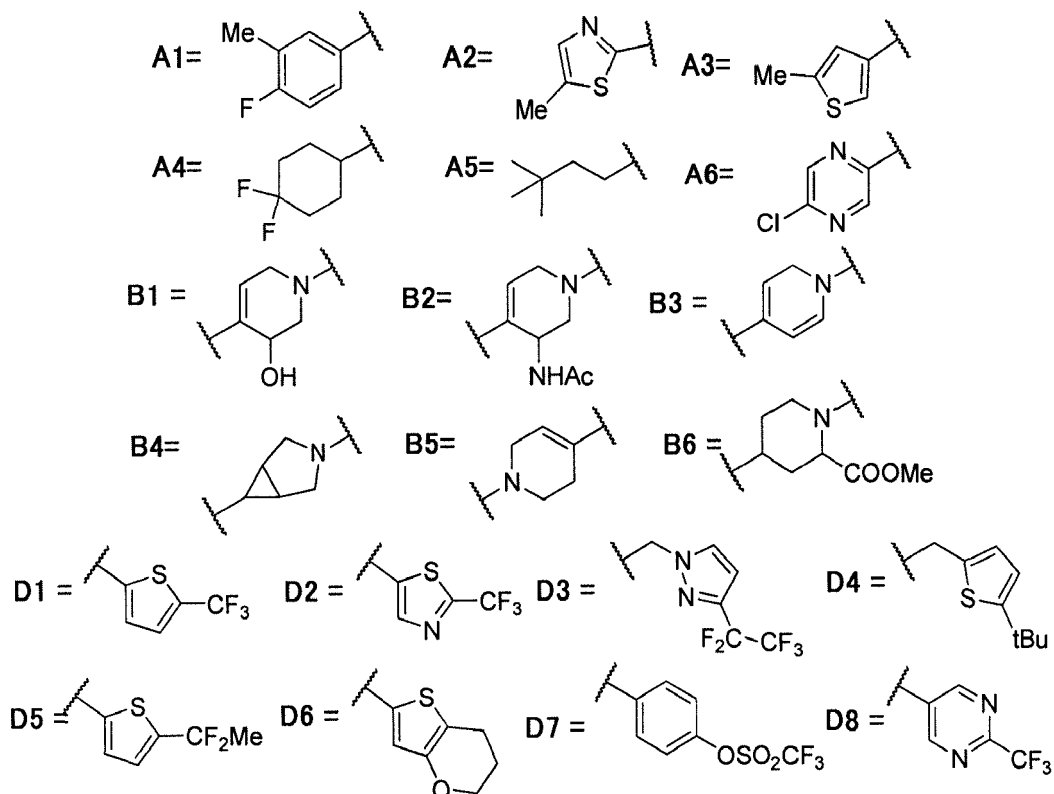
55) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

20 A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 2 (en donde A1 a A6, B1 a B6 y D1 a D8 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 55), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el

solvato del mismo.

5



56) El compuesto que incluye las combinaciones según 48) a 55), en el que L¹ es SO₂, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

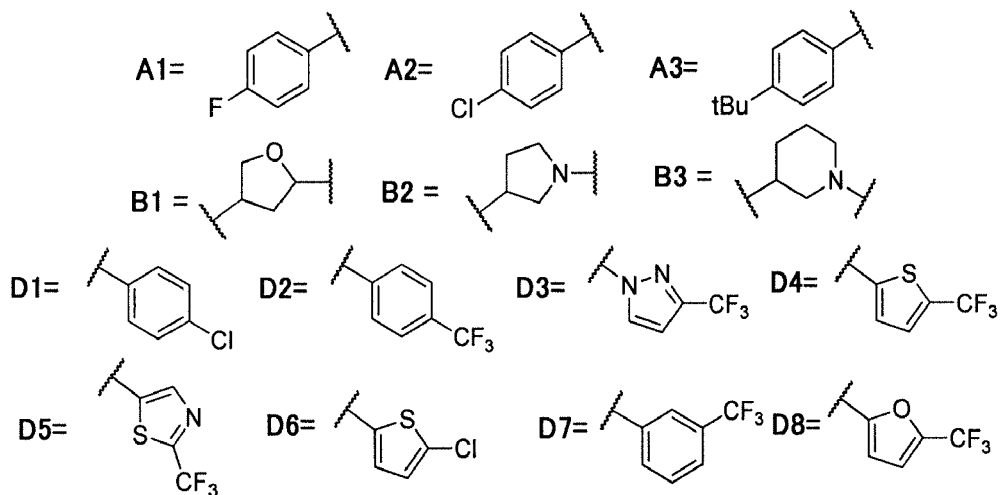
57) El compuesto que incluye las combinaciones según 48) a 55), en el que L¹ es CO, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

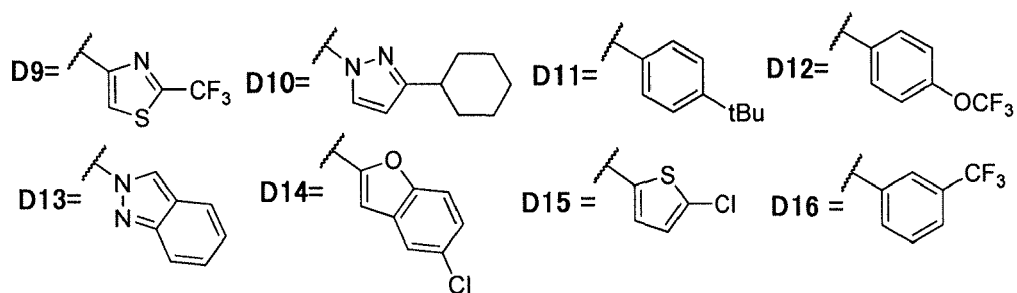
58) El compuesto según la fórmula (I), en el que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 58)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

25





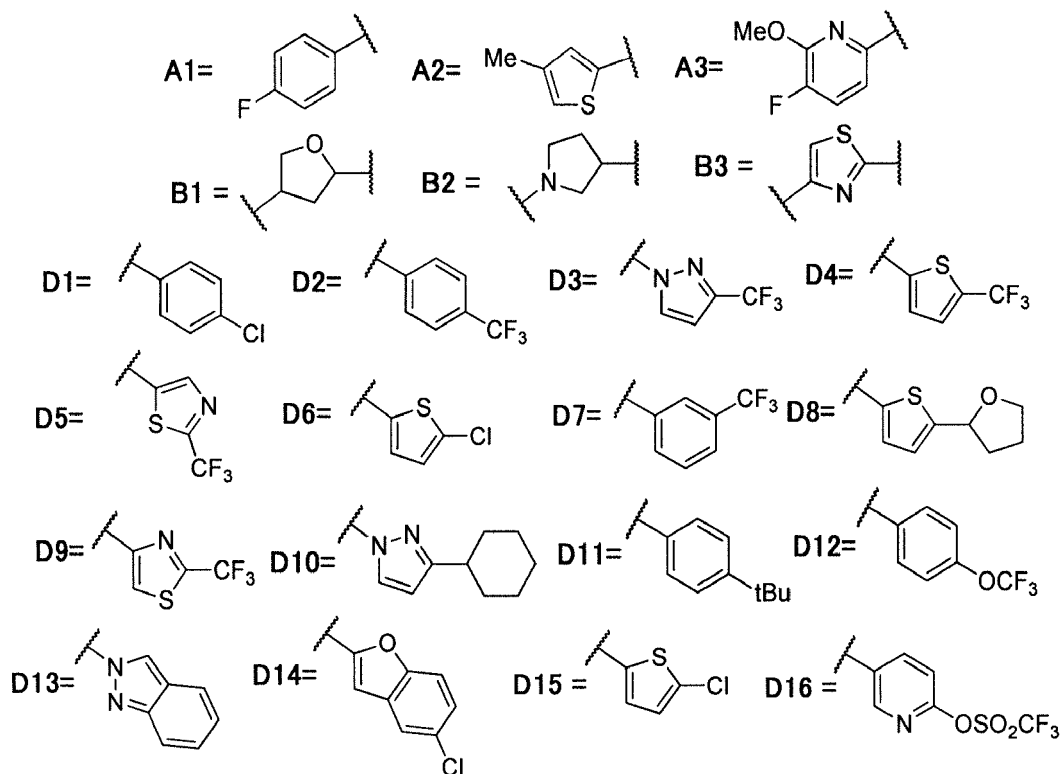
59) El compuesto que incluye la combinación según 58), en el que L¹ es NH, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

60) El compuesto que incluye la combinación según 58), en el que L¹ es O, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

61) El compuesto según la fórmula (I), en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, L¹ y L² son enlaces sencillos, L³ es un grupo metileno, y

A, B y D son una combinación enumerada en la tabla 1 (en donde A1 a A3, B1 a B3 y D1 a D16 en la tabla son los sustituyentes a continuación, en 61)), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



62) El compuesto que incluye la combinación según 61), en el que L² es NH, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

63) El compuesto que incluye la combinación según 61), en el que L² es O, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

64) El compuesto que incluye la combinación según 61), en el que L² es NHCH₂, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

65) El compuesto que incluye la combinación según uno cualquiera de 48) a 64), en el que R¹ es un grupo metoxilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

- 66) El compuesto que incluye la combinación según uno cualquiera de 48) a 64), en el que R¹ es un grupo n-butoxilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 5 67) El compuesto que incluye la combinación según uno cualquiera de 48) a 64), en el que R¹ es un grupo trifluorometoxilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 68) El compuesto que incluye la combinación según uno cualquiera de 48) a 64), en el que R¹ es un grupo trifluorometilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 10 69) El compuesto que incluye la combinación según uno cualquiera de 48) a 64), en el que R¹ es un grupo metilo, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 15 70) El compuesto que incluye la combinación según 48) a 69), en el que L³ es 1,2-etileno, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 71) Un inhibidor de canales de calcio de tipo T que comprende el compuesto, tal como se describe en uno cualquiera de 1) a 70), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, como principio activo.
- 20 72) Un agente preventivo, un agente terapéutico y/o un agente de mejora para una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T que comprende el inhibidor de canales de calcio de tipo T tal como se describe en 71) como principio activo.
- 25 73) Un agente terapéutico para dolor neuropático que comprende el inhibidor de canales de calcio de tipo T tal como se describe en 71) como principio activo.
- 74) Un medicamento que comprende el compuesto, tal como se describe en uno cualquiera de 1) a 70), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo, como principio activo.
- 30 La presente invención también incluye compuestos obtenidos a través de, por ejemplo, tautomerización o isomerización geométrica del compuesto de fórmula (I) de la presente invención independientemente de isomerización endocíclica o exocíclica, mezclas de los mismos y mezclas de isómeros respectivos. Si el compuesto tiene un centro asimétrico o se genera un centro asimétrico mediante isomerización, la presente invención incluye isómeros ópticos respectivos y mezclas de isómeros ópticos en cualquier razón. Si tiene dos o más centros asimétricos, el compuesto incluye diastereómeros debidos al isomerismo óptico de los respectivos centros asimétricos. El compuesto de la presente invención incluye mezclas que contienen todos los isómeros en cualquier razón. Por ejemplo, pueden separarse diastereómeros mediante un método bien conocido por un experto en la técnica, tal como cristalización fraccionada y cromatografía en columna, y puede producirse un compuesto ópticamente activo mediante una técnica de química orgánica bien conocida para el propósito.
- 35 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en cualquier forma cristalina dependiendo de las condiciones de producción y puede estar presente como cualquier hidrato. Estas formas cristalinas, hidratos y mezclas de los mismos también se incluyen en el alcance de la presente invención. El compuesto puede estar presente como un solvato que contiene un disolvente orgánico tal como acetona, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y tales solvatos también se incluyen en el alcance de la presente invención.
- 45 La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) de la presente invención.
- 50 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, según sea necesario, o puede convertirse en una forma libre del compuesto a partir de una sal de este tipo. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención incluyen
- 55 sales de metales alcalinos (tales como sales de litio, sodio y potasio),
sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio),
sales de amonio,
- 60 sales de bases orgánicas,
sales de aminoácidos,
- 65 sales de ácidos inorgánicos (tal como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos y sulfatos),

y

sales de ácidos orgánicos (tales como acetatos, citratos, maleatos, fumaratos, tartratos, bencenosulfonatos, metanosulfonatos y p-toluenosulfonatos).

5

La presente invención también incluye profármacos del compuesto de fórmula (1) de la presente invención.

Los profármacos son derivados que se derivan de un compuesto farmacéutico y tienen un grupo degradable química o metabólicamente y son compuestos que se degradan mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas *in vivo* para dar un compuesto farmacéutico, farmacológicamente activo. Se describen métodos para seleccionar y producir un derivado de profármaco apropiado en Design of Prodrugs (Elsevier, Ámsterdam 1985), por ejemplo. Para la presente invención, si tiene un grupo hidroxilo, el compuesto se hace reaccionar con un haluro de acilo apropiado, un anhídrido de ácido apropiado o un compuesto de alquiloxicarbonilo halogenado apropiado para producir un derivado de aciloxilo como un profármaco, por ejemplo. Se ejemplifican estructuras particularmente preferidas para el profármaco mediante -O-COC₂H₅, -O-CO(t-Bu), -O-COC₁₅H₃₁, -O-CO(m-CO₂Na-Ph), -O-COCH₂CH₂CO₂Na-OCOCH(NH₂)CH₃, -O-COCH₂N(CH₃)₂ y -O-CH₂OC(=O)CH₃. Si el compuesto incluido en la presente invención tiene un grupo amino, el compuesto que tiene un grupo amino se hace reaccionar con un haluro de ácido apropiado, un anhídrido de ácido mixto apropiado o un compuesto de alquiloxicarbonilo halogenado apropiado para producir un profármaco, por ejemplo. Se ejemplifican estructuras particularmente preferidas para el profármaco mediante -N-CO(CH₂)₂₀OCH₃, -NCOCH(NH₂)CH₃ y -N-CH₂OC(=O)CH₃.

El agente preventivo, el agente terapéutico y/o el agente de mejora que se usan para una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T y que comprende el inhibidor de canales de calcio de tipo T de la presente invención como principio activo puede administrarse normalmente en formas de administración oral tales como comprimidos, cápsulas, fármacos en polvo, gránulos, píldoras y jarabes, formas de administración rectal, sistemas transdérmicos o formas de inyección. El agente puede administrarse como único agente terapéutico o como mezcla con otros agentes terapéuticos. Un agente de este tipo puede administrarse individualmente, pero se administra normalmente en forma de una composición farmacéutica. Una formulación de este tipo puede producirse añadiendo aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables de modos habituales. En otras palabras, las formulaciones orales pueden contener aditivos comunes tales como diluyentes, lubricantes, agentes de unión, disgregantes, agentes humectantes, plastificantes y agentes de recubrimiento. Las formulaciones líquidas para administración oral pueden ser suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes, elixires u otras formas, o pueden producirse como jarabes secos, a los que se añade agua u otro disolvente apropiado antes de su uso. Las formulaciones líquidas pueden contener aditivos comunes tales como agentes de suspensión, aromas, diluyentes y emulsionantes. Para administración rectal, el agente puede administrarse como supositorios. Los supositorios pueden contener sustancias apropiadas tales como manteca de cacao, manteca de laurina, macrogol, glicerogelatina, Witepsol, estearato de sodio y mezclas de los mismos como base y, según sea necesario, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes y otros aditivos. Para las inyecciones, pueden usarse componentes farmacéuticos tales como agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, disolución de glucosa al 5%, propilenglicol, otros disolventes o agentes solubilizantes, reguladores del pH, agentes de tonicidad y agentes estabilizantes para formar formas de dosificación acuosas o formas de dosificación de tipo disolución en el momento de uso.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable sal del compuesto) de la presente invención como principio activo, portadores farmacéuticamente aceptables y, si es necesario, uno o una pluralidad de agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Los ejemplos de un agente terapéutico adicional de este tipo incluyen i) agonistas o antagonistas de receptores de cannabinoides, ii) analgésicos narcóticos (analgésicos opioides), iii) agonistas o antagonistas de receptores de serotonina (5-HT), iv) bloqueantes de canales de sodio, v) agonistas o antagonistas de receptores de NMDA, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) antagonistas de NK1, viii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), ix) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS") y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina ("ISRSN"), x) antidepresivos tricíclicos, xi) agonistas de receptores de GABA, xii) litio, xiii) valproatos, xiv) neurontina (gabapentina), xv) pregabalina, xvi) agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos, xvii) neurotropina, xviii) agonistas o antagonistas de receptores de capsaicina (TRPV1), xix) antagonistas de receptores de CGRP, xx) esteroides, xxi) bisfosfonatos y xxii) antagonistas de receptores de histamina. La composición contiene composiciones adecuadas para administraciones oral, rectal, local y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Una vía óptima para cualquier administración se determina dependiendo de un huésped específico y las condiciones específicas y la gravedad del huésped al que va a administrarse el principio activo. La composición farmacéutica puede administrarse favorablemente en una única forma de dosificación unitaria y puede prepararse mediante cualquier método bien conocido en el campo de los productos farmacéuticos.

Para administrar el agente medicinal de la presente invención a un humano, la dosis se determina dependiendo de la edad y las condiciones de un paciente. La dosis para adultos es normalmente de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/humano/día a través de administración oral o rectal y de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg/humano/día a través de inyección. Estos valores numéricos son meramente valores ilustrativos, y la dosis debe determinarse dependiendo de las condiciones de un paciente.

65

El compuesto o la composición farmacéutica de la presente invención están destinados a usarse para todas las enfermedades con las que están relacionados los canales de calcio de tipo T. La enfermedad diana primaria es dolor. La enfermedad diana es específicamente dolor crónico y más específicamente dolor neuropático.

En más detalle, el dolor se clasifica en dolores crónicos y dolores agudos incluyendo dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cáncer y dolor visceral, de los cuales se ejemplifican enfermedades primarias mediante neuropatía diabética, trastorno neurológico traumático, compresión nerviosa, estrangulación, lesión de la médula espinal, apoplejía cerebral, síndrome de fibromialgia, síndrome del túnel carpiano, osteoartritis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, herpes zóster, herpes simple, sífilis, trastornos nerviosos inducidos por quimioterapia del cáncer, VIH y tratamiento del VIH, dolor articular crónico, neuralgia posherpética, dolor por neuroma, neuralgia trigeminal, dolor de extremidad fantasma, dolor posoperatorio, dolor de muñón, dolor dental, neuropatía del plexo, neuralgia glossofaríngea, neuralgia laríngea, migraña, neuropatía carcinomatosa, polineuropatía, causalgia, dolor lumbar, síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y dolor talámico. También se incluyen dolores derivados de otras enfermedades primarias excepto las anteriores en la enfermedad diana de la presente invención.

Los ejemplos de otras enfermedades excepto el dolor incluyen enfermedades asociadas con trastornos del sistema nervioso central (SNC), enfermedades asociadas con trastornos de la función de la vejiga, apoplejía cerebral, prurito, dermatitis atópica, hipertensión, cardiopatías isquémicas, fibrilación auricular, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, esterilidad y disfunción sexual. Los ejemplos de las enfermedades asociadas con trastornos del sistema nervioso central (SNC) incluyen epilepsia, temblor esencial, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad maniaco-depresiva, trastorno bipolar, depresión, ansiedad, demencia, drogodependencia, enfermedad de Huntington y alteración del sueño. Los ejemplos de las enfermedades asociadas con trastornos de la función de la vejiga incluyen vejiga sobreactiva.

El compuesto se usa también clínicamente para el tratamiento de epilepsia y convulsiones tónicas parciales y generalizadas. El compuesto también es útil para neuroprotección en condiciones isquémicas provocadas por apoplejía cerebral o neurotraumatismo y es útil para el tratamiento de esclerosis múltiple. El compuesto es útil para el tratamiento de taquiarritmia. El compuesto es útil para el tratamiento de depresión, más específicamente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastorno depresivo mayor súbito o recurrente, y trastornos del estado de ánimo tales como trastorno distímico y trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; y trastornos neuropsiquiátricos incluyendo trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobia específica a animales y antropofobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés tales como trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad tales como trastorno de ansiedad generalizado.

Además de primates incluyendo seres humanos, pueden tratarse otros diversos mamíferos mediante el método de la presente invención. Los ejemplos de los mamíferos tratables incluyen, pero no se limitan a, roedores (por ejemplo, ratones), ganado, ovejas, cabras, caballos, perros y gatos. El método puede realizarse sobre otras especies tales como aves (por ejemplo, pollos).

Cuando se usa específicamente para el tratamiento de depresión o ansiedad, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros antidepresivos o fármacos anti-ansiedad tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas de receptores α -adrenérgicos, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, específicamente, agonistas parciales de 5-HT_{1A}, antagonistas de receptores de neurocinina-1, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, el compuesto de la presente invención puede administrarse con el fin de prevenir las condiciones y los trastornos descritos anteriormente y para prevenir otras condiciones y trastornos con los que está relacionada la actividad de canales de calcio, en un nivel de dosis eficaz en la prevención.

Pueden usarse localmente cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones que contienen el compuesto. Se incluyen colutorios y gargarismos dentro de las aplicaciones locales para la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede sintetizarse mediante los métodos mostrados a continuación, pero los métodos de producción a continuación son ejemplos típicos del método de producción y no pretenden limitar el método de producción.

En un método típico para producir el compuesto de la presente invención, para lograr reacciones suaves, puede realizarse eficazmente una reacción en presencia de un ácido o una base, y puede realizarse eficazmente una reacción bajo irradiación con microondas.

Entre los métodos de producción típicos mostrados a continuación, en los esquemas (1) a (3), (6) a (8), (11) a (15) y

(18) a (20), una reacción particularmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio y trietilamina puede ser eficaz para lograr una reacción suave.

5 Entre los métodos de producción típicos mostrados a continuación, en los esquemas (4), (10), (15) y (16), una reacción particularmente en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio y trietilamina puede ser eficaz para lograr una reacción suave.

10 Entre los métodos de producción típicos mostrados a continuación, en los esquemas (5) y (12), una reacción particularmente con un catalizador de ácido de Bronsted tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido p-toluenosulfónico o con un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, un complejo de trifluoroborano-dietil éter y triflato de escandio puede ser eficaz para lograr una reacción suave.

15 En los métodos de producción típicos mostrados a continuación, cada de uno de los reactivos y compuestos de material de partida pueden usarse apropiadamente en una cantidad equimolar o una cantidad molar en exceso en relación con un compuesto de compuestos de material de partida.

20 En los métodos de producción típicos del compuesto de la presente invención mostrados a continuación, se muestran en cada etapa fórmulas generales de productos intermedios y un producto final, pero las fórmulas generales de estos productos intermedios y del producto final también incluyen generalmente derivados protegidos con grupos protectores. Un derivado protegido con un grupo protector significa un compuesto que puede producir un compuesto objetivo mediante hidrólisis, reducción, oxidación, deshidratación, halogenación, alquilación o una reacción similar, según sea necesario, e incluye un compuesto protegido con un grupo protector que es aceptable para química de síntesis orgánica, por ejemplo.

25 La protección y desprotección pueden llevarse a cabo con grupos protectores bien conocidos a través de reacciones de protección y desprotección (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, de T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 2006, por ejemplo).

30 La hidrólisis, reducción, oxidación, deshidratación y halogenación pueden llevarse a cabo mediante métodos de transformación de grupos funcionales bien conocidos (véase Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, de R.C. Larock, Wiley-VCH, 1999, por ejemplo).

(Símbolos en método de producción típico)

35 En los métodos de producción típicos mostrados a continuación, los símbolos en los dibujos son tal como sigue a menos que se indique otra cosa:

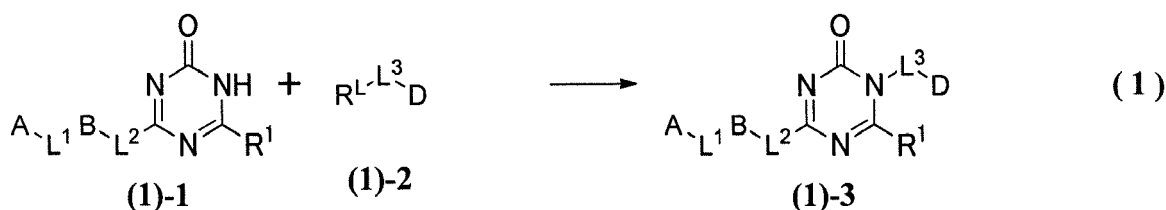
40 En las fórmulas, R^1 , L^1 , L^2 , L^3 , A, B y D son los mismos que en la fórmula general (I).

R^L es un grupo saliente tal como átomos de halógeno, un grupo metanosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

X es un átomo de halógeno.

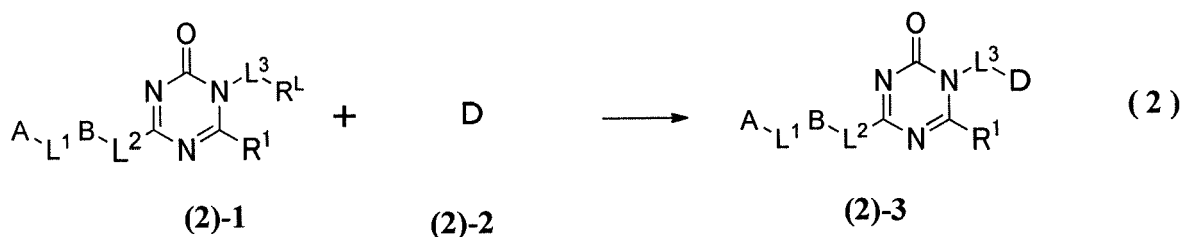
45 R^{PR} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo Boc y un grupo Z.

50 De los compuestos de fórmula (I), el compuesto (1)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (1) a continuación, por ejemplo.



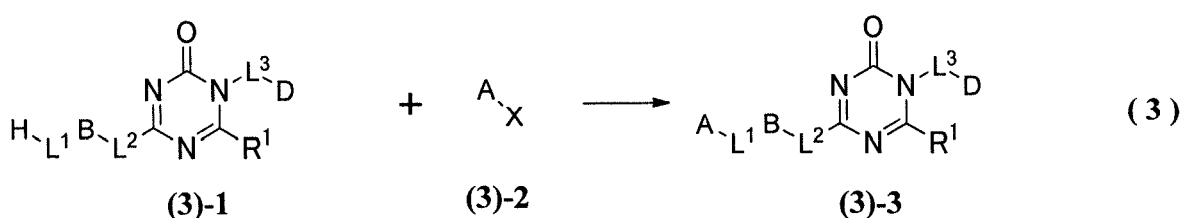
55 El compuesto (1)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (1)-1 y compuesto (1)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

De los compuestos de fórmula (I), el compuesto (2)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (2) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, D es un heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros que contiene NH o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene NH).



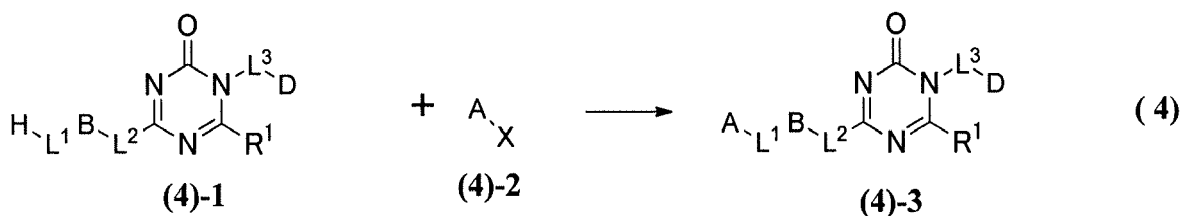
El compuesto (2)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (2)-1 y el compuesto (2)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

De los compuestos de fórmula (1), el compuesto (3)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (3) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, L¹ es un enlace sencillo, S, NR² u O, y B es un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH cuando L¹ es un enlace sencillo).



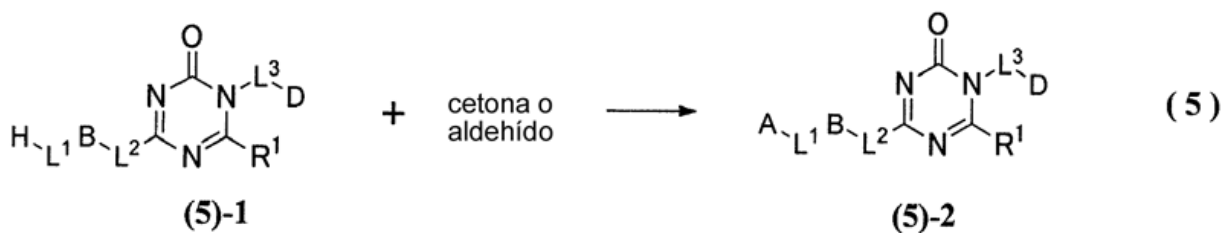
El compuesto (3)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (3)-1 y una cantidad igual o cantidad en exceso de derivado halogenado (3)-2 en presencia de polvo de cobre o una sal de cobre en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

De los compuestos de fórmula (1), el compuesto (4)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (4) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, L¹ es un enlace sencillo, S, NR² u O, y B es un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH cuando L¹ es un enlace sencillo).



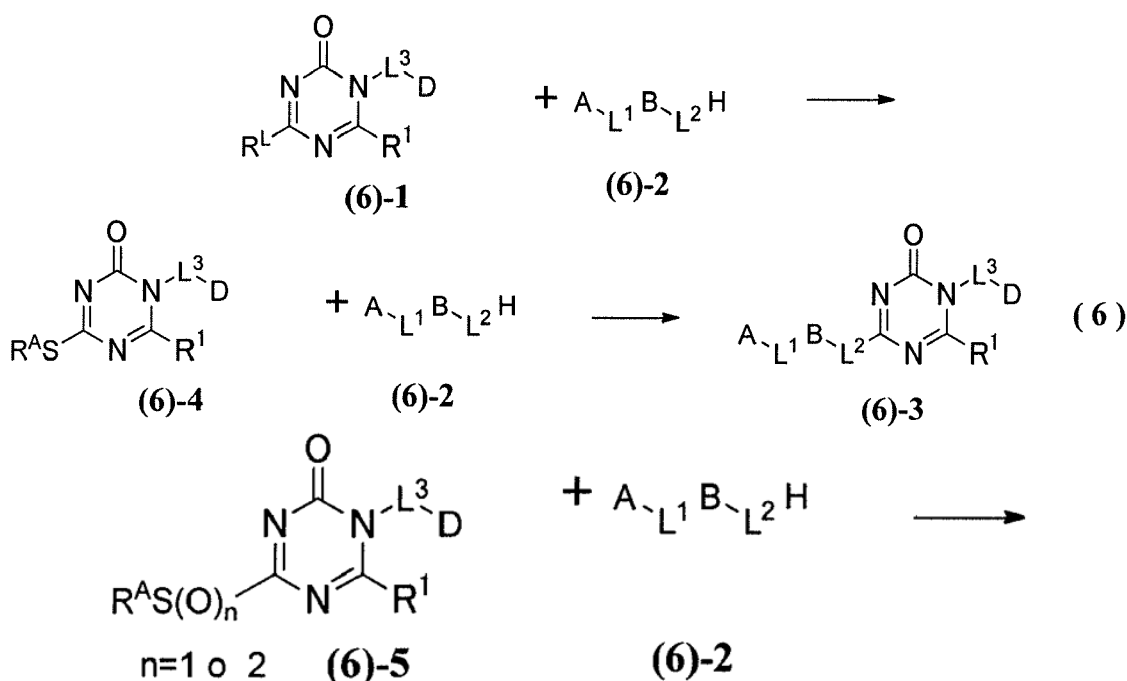
El compuesto (4)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (4)-1 y compuesto (4)-2 en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones de reacción usadas para la reacción de Buchwald-Hartwig (véase *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2000, 346, págs. 1599-1626, por ejemplo). Aunque las condiciones no están limitadas, puede combinarse apropiadamente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II) o un catalizador similar con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos) o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos), por ejemplo.

De los compuestos de fórmula (1), el compuesto (5)-2 puede producirse mediante el método de producción del esquema (5) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, A es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, un grupo cicloalqueno C₃₋₁₁, un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo haloalquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, un grupo alqueno C₂₋₆ o un grupo haloalqueno C₂₋₆, L¹ es un enlace sencillo o NR², y B es un grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH cuando L¹ es un enlace sencillo).



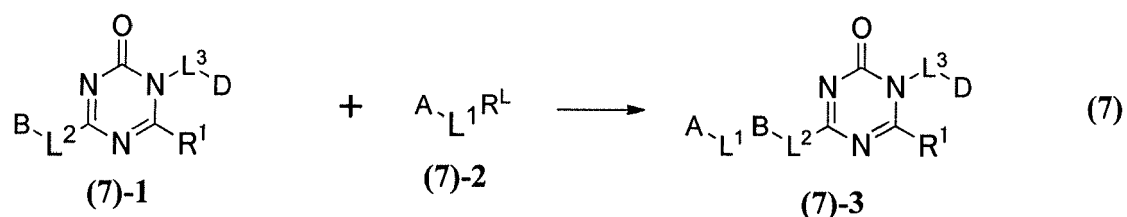
El compuesto (5)-2 puede sintetizarse usando el compuesto (5)-1 y una cetona o un aldehído en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro y borohidruro de sodio en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

De los compuestos de fórmula (I), el compuesto (6)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (6) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, L² es un enlace sencillo, S, NR² u O, B es un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH cuando L² es un enlace sencillo, y R^A es un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶) o un grupo dodecilo).



El compuesto (6)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (6)-1, (6)-4 o (6)-5 y el compuesto (6)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

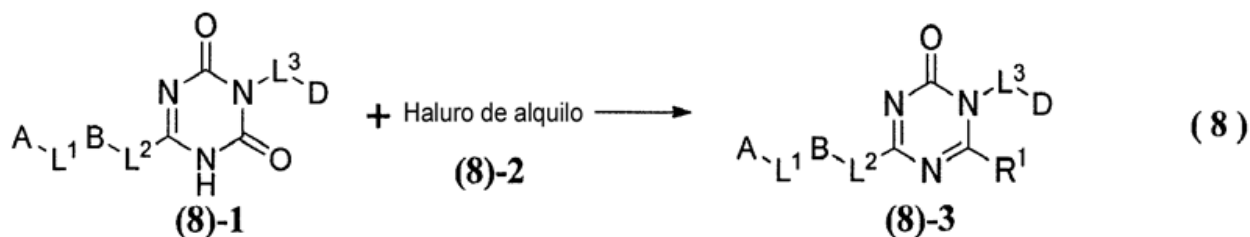
De los compuestos de fórmula (I), el compuesto (7)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (7) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, B es un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH).



El compuesto (7)-3 puede sintetizarse usando el compuesto (7)-1 y el compuesto (7)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

De los compuestos de fórmula (I), el compuesto (8)-3 puede producirse mediante el método de producción del

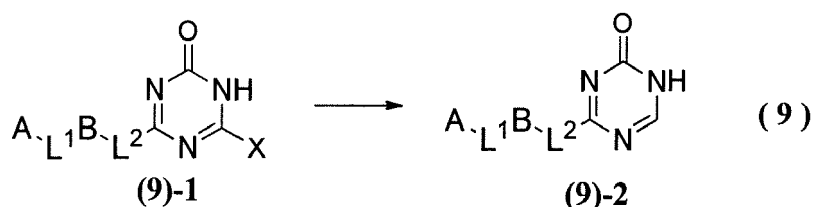
esquema (8) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, R¹ es un grupo alcoxilo C₁₋₆, y otros símbolos son los mismos que las respectivas definiciones anteriores).



5 El compuesto (8)-3 puede sintetizarse a partir del compuesto (8)-1 con haluro de alquilo (8)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 1

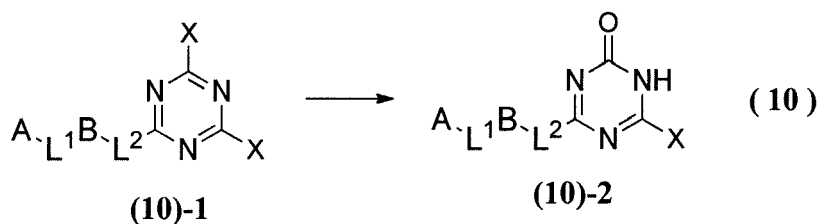
10 El compuesto (9)-2 puede producirse mediante el método de producción del esquema (9) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, X es un átomo de halógeno).



15 El compuesto (9)-2 puede sintetizarse mediante hidrogenación catalítica del compuesto (9)-1 con paladio o un catalizador similar en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 2

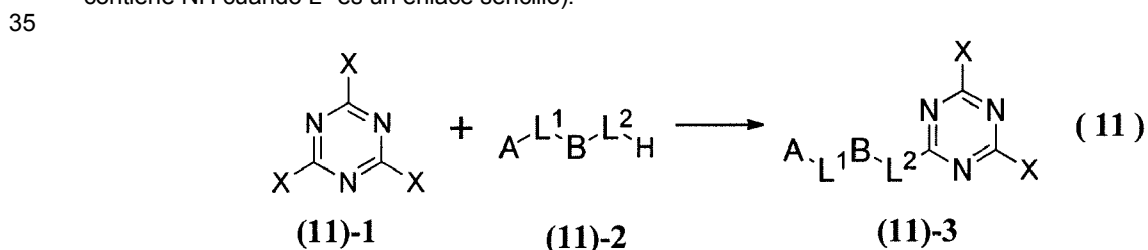
20 El compuesto (10)-2 puede producirse mediante el método de producción del esquema (10) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, X es un átomo de halógeno).



25 El compuesto (10)-2 puede sintetizarse mediante hidrólisis del compuesto (10)-1 con una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 3

30 El compuesto (11)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (11) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, X es un átomo de halógeno, L² es un enlace sencillo, NR², O, S, SO o SO₂, y B es un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros que contiene NH o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros que contiene NH cuando L² es un enlace sencillo).

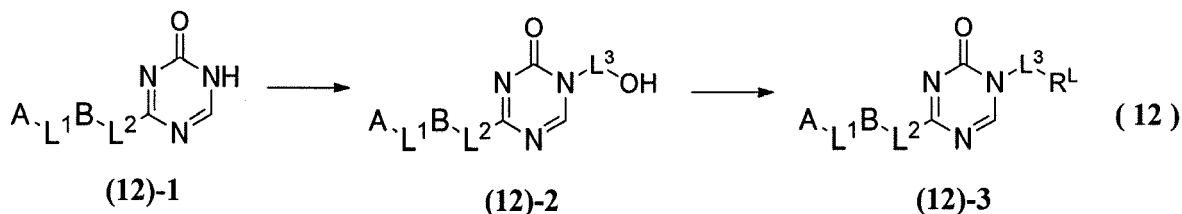


El compuesto (11)-3 puede sintetizarse a partir del compuesto (11)-1 y el compuesto (11)-2 en un disolvente

apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 4

- 5 El compuesto (12)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (12) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, L³ es CH₂).

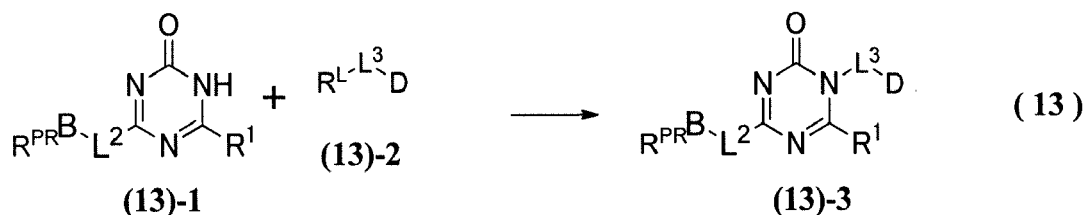


- 10 El compuesto (12)-2 puede obtenerse mediante reacción del compuesto (12)-1 con formaldehído o paraformaldehído en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

- 15 El compuesto (12)-3 puede sintetizarse mediante halogenación del compuesto (12)-2 con cloruro de tionilo o un reactivo similar o mediante esterificación con sulfonilo del compuesto (12)-2 con cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o un reactivo similar.

Síntesis de material de partida 5

- 20 El compuesto (13)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (13) a continuación, por ejemplo.

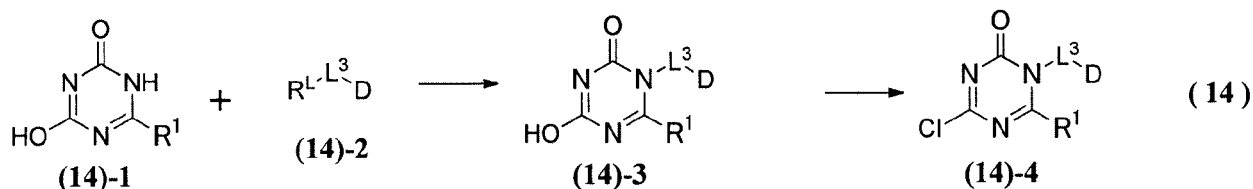


- 25 El compuesto (13)-3 puede obtenerse mediante reacción del compuesto (13)-1 y el compuesto (13)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Cuando R^{PR} es un grupo protector en el compuesto (13)-3, la desprotección puede producir un compuesto en el cual R^{PR} es un átomo de hidrógeno.

30 Síntesis de material de partida 6

El compuesto (14)-4 puede producirse mediante el método de producción del esquema (14) a continuación, por ejemplo.

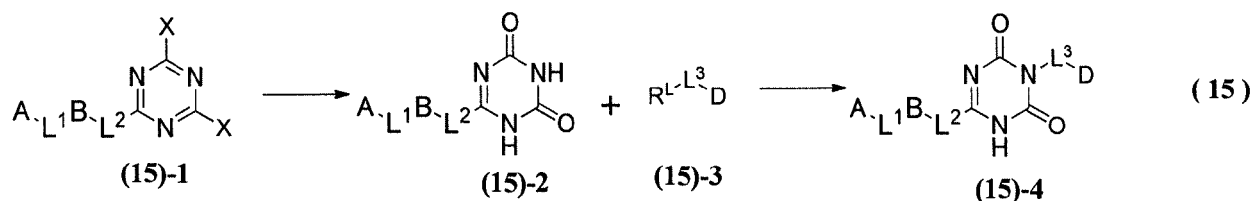


- 35 El compuesto (14)-3 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (14)-1 y el compuesto (14)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

- 40 El compuesto (14)-4 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (14)-3 con una cantidad igual o cantidad en exceso de oxiclorigenato de fósforo en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 7

- 45 El compuesto (15)-4 puede producirse mediante el método de producción del esquema (15) a continuación, por ejemplo.



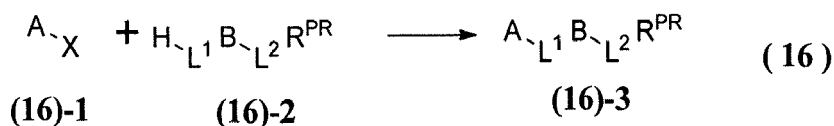
5 El compuesto (15)-4 puede obtenerse mediante hidrólisis del compuesto (15)-1 y reacción posterior con el compuesto (15)-3.

El compuesto (15)-2 puede sintetizarse mediante hidrólisis del compuesto (15)-1 con una base tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

10 El compuesto (15)-4 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (15)-2 y el compuesto (15)-3 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Síntesis de material de partida 8

15 El compuesto (16)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (16) a continuación, por ejemplo.

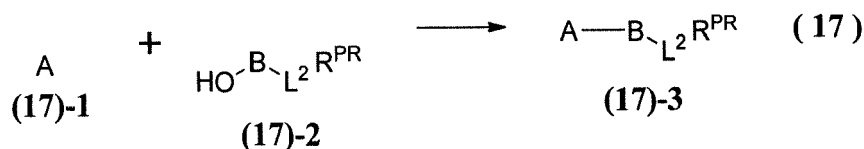


20 El compuesto (16)-3 puede obtenerse mediante reacción del compuesto (16)-1 y el compuesto (16)-2 en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones de reacción usadas para la reacción de Buchwald-Hartwig (véase *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2000, 346, págs. 1599-1626, por ejemplo).

25 Aunque las condiciones no están limitadas, puede combinarse apropiadamente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II) o un catalizador similar con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos) o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), por ejemplo. Cuando R^{PR} es un grupo protector en el compuesto (16)-3, la desprotección puede producir un compuesto en el cual R^{PR} es un átomo de hidrógeno.

30 Síntesis de material de partida 9

35 El compuesto (17)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (17) a continuación, por ejemplo (en el esquema, A es un heterociclo no aromático de 3 a 11 miembros que contiene NH o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene NH).

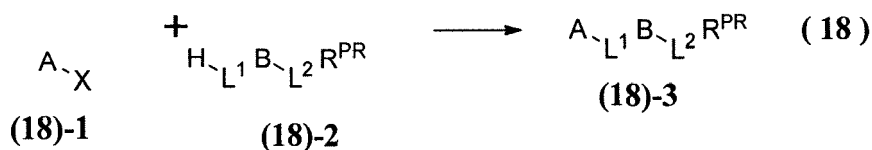


40 El compuesto (17)-3 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (17)-1 y el compuesto (17)-2 usando un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde -78°C hasta reflujo. Los ejemplos del reactivo de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo, y los ejemplos del reactivo de fosfina incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina.

45 Cuando R^{PR} es un grupo protector en el compuesto (17)-3, la desprotección puede producir un compuesto en el cual R^{PR} es un átomo de hidrógeno.

Síntesis de material de partida 10

50 El compuesto (18)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (18) a continuación, por ejemplo (en el esquema, L¹ es S, NR² u O).

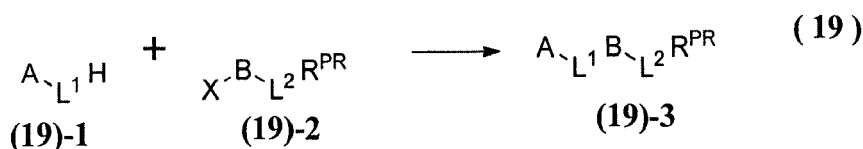


5 El compuesto (18)-3 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (18)-1 y el compuesto (18)-2 con una cantidad igual o cantidad en exceso de una base tal como hidruro de sodio e hidruro de litio en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Cuando R^{PR} es un grupo protector en el compuesto (18)-3, la desprotección puede producir un compuesto en el cual R^{PR} es un átomo de hidrógeno.

10 Síntesis de material de partida 11

El compuesto (19)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (19) a continuación, por ejemplo (en el esquema, L¹ es S, NR² u O).



15

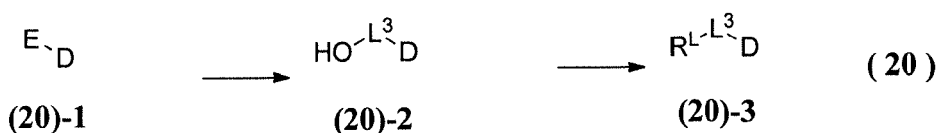
El compuesto (19)-3 puede obtenerse mediante reacción del compuesto (19)-1 y el compuesto (19)-2.

20 El compuesto (19)-3 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (19)-1 y el compuesto (19)-2 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

Cuando R^{PR} es un grupo protector en el compuesto (19)-3, la desprotección puede producir un compuesto en el cual R^{PR} es un átomo de hidrógeno.

25 Síntesis de material de partida 12

El compuesto (20)-3 puede producirse mediante el método de producción del esquema (20) a continuación, por ejemplo (en el esquema, E es un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆ o un grupo carboxilo).



30

El compuesto (20)-2 puede sintetizarse a partir del compuesto (20)-1 con una cantidad igual o cantidad en exceso de un agente reductor tal como un complejo borano-THF, borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

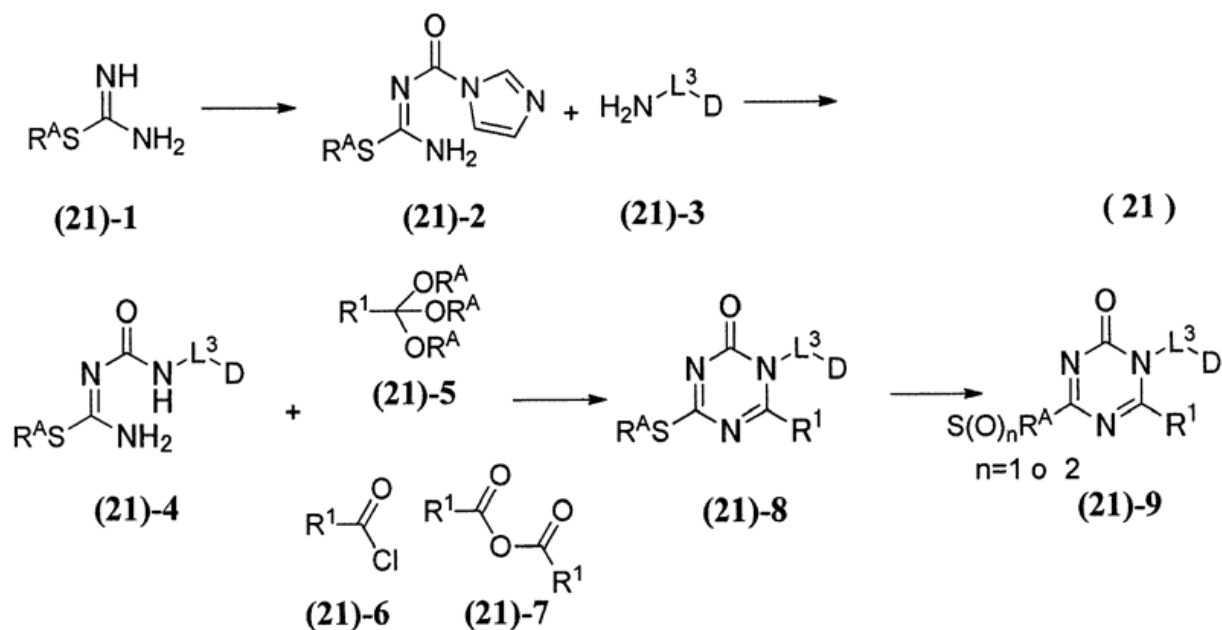
35

El compuesto (20)-3 puede sintetizarse a partir del compuesto (20)-2 con una cantidad igual o cantidad en exceso de un agente de cloración tal como cloruro de tionilo en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo o sintetizarse a partir del compuesto (20)-2 con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de metanosulfonilo en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

40

Síntesis de material de partida 13

45 Los compuestos (21)-8 y (21)-9 pueden producirse mediante el método de producción del esquema (21) a continuación, por ejemplo. (En el esquema, R^A es un grupo alquilo C₁₋₆ (el grupo alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶) o un grupo dodecilo).



El compuesto (21)-2 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (21)-1 con 1,1'-carbonyldiimidazol en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

5 El compuesto (21)-4 puede sintetizarse mediante reacción de los compuestos (21)-2 y (21)-3 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

10 El compuesto (21)-8 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (21)-4 con un ortoéster tal como se muestra mediante el compuesto (21)-5 en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo o mediante reacción del compuesto (21)-4 con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido mostrado mediante el compuesto (21)-6 o (21)-7 en un disolvente apropiado o sin disolvente usando un reactivo deshidratante tal como oxiclorigo de fósforo, según sea necesario, a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

15 El compuesto (21)-9 puede sintetizarse mediante reacción del compuesto (21)-8 con un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico, peryodato de sodio y Oxone en un disolvente apropiado o sin disolvente a una temperatura desde 0°C hasta reflujo.

20 El método de producción no está limitado a lo anterior, y el compuesto de fórmula (1) puede sintetizarse mediante un método común para sintetizar un compuesto de triazina. El método común para sintetizar un compuesto de triazina se describe en el siguiente documento: *Heterocyclic Compounds, New Edition, Applications* (Kodansha Ltd., 2004) págs. 167 a 195.

Método de síntesis:

25 El compuesto de la presente invención puede prepararse según el esquema proporcionado a continuación y los procedimientos proporcionados en los ejemplos. Los sustituyentes son los mismos que los anteriores a menos que se defina otra cosa o resulte obvio para un experto en la técnica.

30 Pueden sintetizarse fácilmente compuestos novedosos de la presente invención a través de técnicas conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, descritas en *Advanced Organic Chemistry*, March, quinta edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2001; *Advanced Organic Chemistry*, Carey y Sundberg, vol. A y B, tercera edición, Plenum Press, Inc., Nueva York, NY, 1990; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green y Wuts, segunda edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY, 1988; *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Katritzky y Pozharskii, segunda edición, Pergamon, Nueva York, NY, 2000; y documentos de referencia citados en los mismos. Otros documentos de referencia a los que se hace referencia para la síntesis de compuestos novedosos en la presente invención incluyen Buckwald *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, págs. 7397-7403; Li *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, págs. 4257-4260; y Jean *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004, vol. 69, págs. 8893-8902. Pueden prepararse materiales de partida para el compuesto mediante conversiones de síntesis convencionales a partir de precursores químicos que están fácilmente disponibles a partir de proveedores comerciales incluyendo Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI); Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO); Lancaster Synthesis (Windham, N.H.); Ryan Scientific (Columbia, S.C.); Maybridge (Cornwall, UK); Matrix Scientific (Columbia, S.C.); Arcos (Pittsburgh, PA); y Trans World Chemicals (Rockville, MD).

Los procedimientos para sintetizar compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden incluir una o una pluralidad de etapas de protección y desprotección de grupos funcionales y purificación (por ejemplo, recristalización, destilación, cromatografía en columna, cromatografía ultrarrápida, cromatografía en columna de presión media, cromatografía en capa fina (CCF), cromatografía radial y cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC)). Un producto puede caracterizarse mediante diversas técnicas bien conocidas en el campo clínico, incluyendo resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 (RMN de ^1H y ^{13}C), espectroscopía infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental y HPLC-análisis de masas (HPLC-EM). Los procedimientos para la protección y desprotección de grupos funcionales y los métodos de purificación, identificación de estructuras y determinación cuantitativa los conoce bien un experto en la síntesis química.

Los disolventes preferiblemente usados para la síntesis del compuesto mediante las reacciones disuelven uno o todos los reactantes, al menos parcialmente, y no reaccionan de manera desventajosa con ninguno de los reactantes o productos de reacción. Los ejemplos específicos del disolvente preferido incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno y xileno), disolventes halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno), éteres (por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, diglima, tetrahidrofurano, dioxano y anisol), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo), cetonas (por ejemplo, 2-butanona, dietil cetona y terc-butil metil cetona), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y agua. Pueden usarse mezclas de dos o más de los disolventes.

Los ejemplos de la base preferiblemente usada para la síntesis del compuesto de la presente invención normalmente incluyen hidruros de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio), amidas de metales alcalinos (por ejemplo, diisopropilamiduro de litio (LDA), hexametildisilaziduro de litio (LHMDS), hexametildisilaziduro de potasio (KHMDs), amiduro de litio, amiduro de sodio y amiduro de potasio), carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de cesio), alcóxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y etóxido de magnesio), alquilos de metales alcalinos (por ejemplo, metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio y fenil-litio), haluros de alquil magnesio, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina, piperidina, N-metilpiperidina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina) y aminas bicíclicas (por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO)).

Los grupos funcionales de los compuestos mostrados en los esquemas a continuación pueden tratarse mediante una técnica de conversión de grupos funcionales convencional que puede realizar un experto en la técnica, produciendo un compuesto previsto según la presente invención, si es apropiado.

Otras variaciones y modificaciones resultan obvias para un experto en la técnica y se incluyen en el alcance y la enseñanza de la presente invención. La presente invención no está limitada, excepto por la descripción en las reivindicaciones más adelante.

La presente invención se describirá en detalle con referencia a ejemplos de síntesis de referencia, ejemplos de síntesis, ejemplos de prueba y ejemplos de formulación a continuación. La presente invención, sin embargo, no se limita a estos ejemplos.

En los ejemplos, RMN significa un espectro de resonancia magnética nuclear, CL/EM significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, (v/v) significa (volumen/volumen), y expresión de R_f y la expresión de Ex en los dibujos significan ejemplo de síntesis de referencia y ejemplo de síntesis, respectivamente.

Morfología significa una forma.

Cuando se describen datos de ^1H -RMN, los datos se miden a 300 MHz y representan desplazamientos químicos δ (unidad: ppm) (patrones de desdoblamiento y valores de integral) de señales determinadas usando tetrametilsilano como patrón interno. "s" significa un singlete, "d" significa un doblete, "t" significa un triplete, "q" significa un cuartete, "quint." significa un quintuplete, "sext." significa un sextuplete, "sept" significa un septuplete, "dd" significa un doblete, "ddd" significa un doblete doblete, "m" significa un multiplete, "a." significa ancho, "J" significa una constante de acoplamiento, CDCl₃ significa cloroformo deuterado y "DMSO-d₆" significa dimetilsulfóxido deuterado.

Como reactor de microondas, se usó un aparato Initiator sixty fabricado por Biotage Gb Ltd.

En la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se usó uno de una columna Hi-Flash fabricada por Yamazen Ltd., gel de sílice 60 fabricado por Merck & Co., Inc. y PSQ60B fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., a menos que se establezca otra cosa.

En la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino), se usó una columna Hi-Flash Amino fabricada por Yamazen Ltd. o DM1020 fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd., a menos que se

establezca otra cosa.

En la purificación mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice, se usó una placa PLC fabricada por Merck & Co., Inc., a menos que se establezca otra cosa.

5 En la purificación mediante cromatografía en capa fina basada en amino, se usaron placas PLCP5 NH fabricadas por Fuji Silysia Chemical Ltd., a menos que se establezca otra cosa.

10 En la purificación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa, se usó el sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa 6A fabricado por SHIMADZU CORPORATION, a menos que se establezca otra cosa.

15 Se midió la CL/EM usando un método de ESI (ionización por electropulverización) en las siguientes condiciones. "ESI+" significa un modo de ion positivo de ESI, "ESI" significa un modo de ion negativo de ESI, "CL/EM: cond." significa las condiciones de análisis de CL/EM y "TR" significa el tiempo de retención.

Condiciones 1 de CL/EM

20 Aparato: Waters Micromass ZQ

Columna: Waters SunFire C18 (3,5 μm , 4,6x20 mm)

Temperatura de columna: 40°C

25 Disolventes usados

Disolución A: disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%

30 Disolución B: disolución de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Condiciones de elución usadas:

35 Se inició la medición a una velocidad de flujo de 0,4 ml/min y una razón de mezclado de la disolución A y la disolución B de 90/10 (v/v), y entonces la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se cambió linealmente a 15/85 (v/v) durante 3 minutos.

40 Después de esto, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se fijó en 15/85 (v/v) durante 2 minutos, y entonces la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,5 ml/min, respectivamente, durante 0,5 minutos. Después de esto, se fijaron estas condiciones durante 2,5 minutos.

Condiciones 2 de CL/EM

45 Aparato: Thermo LTQ XL

Columna: Waters AQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μm , 2,1x50 mm)

Temperatura de columna: 40°C

50 Disolventes usados

Disolución A: disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%

55 Disolución B: disolución de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Condiciones de elución usadas:

60 Se fijaron las condiciones a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min y una razón de mezclado de la disolución A y la disolución B de 90/10 (v/v) y se inició la medición, y entonces, después de 0,5 minutos, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se cambió linealmente a 10/90 (v/v) durante 2,5 minutos.

65 Después de esto, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se fijó en 10/90 (v/v) durante 0,7 minutos, y entonces la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,8 ml/min, respectivamente, durante 0,1 minutos. Después de esto, se fijaron estas condiciones durante 1,0 minuto.

Después de esto, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,6 ml/min, respectivamente, durante 0,1 minutos.

Condiciones 3 de CL/EM

5

Aparato: Waters Aquity SQD

Columna: Waters AQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m, 2,1x50 mm)

10

Temperatura de columna: 40°C

Disolventes usados

15

Disolución A: disolución acuosa de ácido fórmico al 0,1%

Disolución B: disolución de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo

Condiciones de elución usadas:

20

Se fijaron las condiciones a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min y una razón de mezclado de la disolución A y la disolución B de 90/10 (v/v) y se inició la medición, y entonces, después de 0,5 minutos, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se cambió linealmente a 10/90 (v/v) durante 1,5 minutos.

25

Después de esto, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B se fijó en 10/90 (v/v) durante 0,3 minutos, y entonces la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,8 ml/min, respectivamente durante 0,1 minutos. Después de esto, se fijaron estas condiciones durante 1,0 minutos.

30

Después de esto, la razón de mezclado de la disolución A y la disolución B y la velocidad de flujo se cambiaron linealmente a 90/10 (v/v) y 0,6 ml/min, respectivamente, durante 0,1 minutos.

Ejemplo de síntesis de referencia 1

35

2,4-Dicloro-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazina

40

A una disolución en tetrahidrofurano (150 ml) de 1,3,5-triclorotriazina (19,6 g, 107 mmol) se le añadió carbonato de sodio (24,5 g, 232 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante a 0°C durante 5 minutos. A la disolución de reacción se le añadió diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazina (15,8 g, 62,6 mmol) en dos porciones y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico 1 M. Se recogió por filtración el sólido obtenido, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,8 g, cuantitativo).

Ejemplo de síntesis de referencia 2

45

6-Cloro-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50

A una disolución en tetrahidrofurano (200 ml) de 2,4-dicloro-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazina (21,0 g, 63 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 1 se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (128 ml, 128 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante durante 1 día. A la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (32 ml, 32 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 6 horas. A la disolución de reacción se le añadió adicionalmente disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (19 ml, 19 mmol) y se agitó la disolución resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se ajustó el pH de la disolución de reacción a 4 añadiendo ácido clorhídrico 1 M. Después de retirar las impurezas, se concentró la mezcla resultante a presión reducida para obtener un sólido. Se recogió por filtración el sólido, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,2 g, rendimiento del 79%).

55

Ejemplo de síntesis de referencia 3

60

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65

Se agitó una disolución mixta en ácido acético (15 ml) y agua (35 ml) de 6-cloro-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (1,00 g, 3,23 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 2 y catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (100 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se lavó con metanol el residuo filtrado, seguido por concentración de la disolución obtenida a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo y se deshidrató de manera azeotrópica la mezcla cuatro veces. Se secó a presión reducida el residuo obtenido para

obtener el compuesto del título (876 mg, rendimiento del 99%).

Ejemplo de síntesis de referencia 4

5 4-Metilbencenosulfonato de {4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metilo

10 A una disolución en etanol/agua (2/1 (v/v)) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (94 mg, 0,34 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadió una disolución acuosa de formaldehído (42 mg, 0,51 mmol) y se agitó la disolución resultante a 50°C durante 5 horas. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa de formaldehído (83 mg, 1,02 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(hidroximetil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona. Posteriormente, a una disolución en diclorometano (2 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(hidroximetil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona se le añadieron trietilamina (57 mg, 0,41 mmol) y anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (123 mg, 0,38 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título y se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 5

4-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se usaron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,09 g, 48,8 mmol), 1,3,5-triclorotriazina (10,0 g, 54,2 mmol) y carbonato de sodio (11,4 g, 108 mmol) para obtener el compuesto del título (14,9 g, rendimiento del 91%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 1.

Ejemplo de síntesis de referencia 6

30 4-(6-Cloro-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se usaron 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (14,9 g, 44,5 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 5 y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (111 ml, 111 mmol) para obtener el compuesto del título (14,2 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2.

Ejemplo de síntesis de referencia 7

40 4-(4-Oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se usaron 4-(6-cloro-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (14,2 g, 45,0 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 6 y catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (142 mg) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 3. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 8

50 4-[5-(4-Clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

55 A una disolución en N,N-dimetilformamida (200 ml) del producto en bruto de 4-(4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 7 y carbonato de potasio (7,46 g, 54,0 mmol) se le añadió bromuro de 4-clorobencilo (10,2 g, 49,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se recogió por filtración un depósito sólido. Se suspendió el residuo filtrado en acetato de etilo y se recogió por filtración el sólido en suspensión y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,4 g, rendimiento en dos etapas del 68%).

Ejemplo de síntesis de referencia 9

60 1-(4-Clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 A una disolución en diclorometano (92 ml) de 4-[5-(4-clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,20 g, 22,7 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 8 se le añadió ácido trifluoroacético (40 ml) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se ajustó el pH a 7 añadiendo agua y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se realizó una extracción con acetato de etilo a partir del líquido resultante tres veces y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se recogió por filtración un depósito sólido,

se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,18 g, rendimiento del 46%).

Ejemplo de síntesis de referencia 10

1-(4-Clorobencil)-4-hidroxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (200 ml) de 1,3,5-triazin-2,4-diol (5,00 g, 44,2 mmol, sintetizada según el método descrito en Angew. Chem., 74, 354; 1962) se le añadió hidruro de sodio (2,12 g, 48,6 mmol, pureza del 55%) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió bromuro de 4-clorobencilo (9,99 g, 48,6 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió a la misma disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno y se recogió por filtración el sólido, se lavó con tolueno y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 14%).

Ejemplo de síntesis de referencia 11

4-Cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución en tolueno (25 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-hidroxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (600 mg, 2,52 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 10, N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 4,63 mmol) y oxiclóruo de fósforo (0,94 ml) a 70°C durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió tolueno, seguido por concentración de la mezcla resultante a presión reducida de nuevo. Al producto en bruto obtenido de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona se le añadió cloroformo y se usó la disolución resultante en la siguiente reacción como disolución en cloroformo.

Ejemplo de síntesis de referencia 12

1-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol

Se usaron 4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol (195 mg, 1,00 mmol), 1,3,5-triclorotriazina (313 mg, 1,70 mmol) y carbonato de sodio (530 mg, 5,00 mmol) para obtener el compuesto del título (304 mg, rendimiento del 89%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 1.

Ejemplo de síntesis de referencia 13

6-Cloro-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usaron 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol (304 mg, 0,89 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 12 y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,80 ml, 1,80 mmol) para obtener el compuesto del título (169 mg, rendimiento del 59%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2.

Ejemplo de síntesis de referencia 14

4-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usaron 6-cloro-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (239 mg, 0,74 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 13 y catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (24 mg) para obtener el compuesto del título (264 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 3.

Ejemplo de síntesis de referencia 15

4-Metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo

Se agitó una disolución en tetrahidrofurano (50 ml) de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metanol (6,23 g, 37,5 mmol), anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (14,7 g, 45,0 mmol) y trietilamina (7,84 ml, 56,2 mmol) a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (12,8 g) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 16

4-(4-Oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se agitó una disolución en N,N-dimetilformamida (16 ml) de 4-(4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (862 mg, 3,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 7, carbonato de potasio (1,02 g, 7,37 mmol), yoduro de sodio (46 mg, 0,31 mmol), 1-(clorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (536 mg, 2,90 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo (1,03 g, 3,23 mmol) a 70°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la disolución de reacción, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se lavó la fase orgánica obtenida con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido con cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (228 mg, rendimiento del 15%).

Ejemplo de síntesis de referencia 17

15 4-(Piperazin-1-il)-1-[(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Se usó 4-(4-oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,77 g, 4,12 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 16 para obtener un producto en bruto (601 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 9.

Ejemplo de síntesis de referencia 18

25 6-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

30 Se agitó una disolución en ácido acético de 2,4-dicloro-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazina (2,40 g, 7,31 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 1 y acetato de sodio (1,80 g) a 80°C durante 8 horas. Después de completarse la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se recogió por filtración el sólido obtenido. Se realizó una extracción con acetato de etilo a partir del filtrado y se concentró la fase de acetato de etilo resultante a presión reducida. Se combinaron el residuo y el sólido recogido por filtración y se suspendió la combinación en acetato de etilo, se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,82 g, rendimiento del 86%).

Ejemplo de síntesis de referencia 19

35 3-(4-Clorobencil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

40 A una disolución en N,N-dimetilformamida de 6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (1,20 g, 4,12 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 18 se le añadieron hidruro de litio (75 mg, 4,94 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (0,70 g, 4,12 mmol) y yoduro de sodio (cantidad catalítica) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a 50°C durante 8 horas. Después de completarse la reacción, se vertió la disolución de reacción en agua y se lavó la mezcla resultante con acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la fase acuosa para ajustar el pH a 3 y se recogió por filtración el sólido obtenido. Se realizó una extracción con una disolución mixta en acetato de etilo y tetrahidrofurano a partir del filtrado y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se combinaron el residuo y el sólido recogido por filtración para obtener el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 15%).

Ejemplo de síntesis de referencia 20

50 4-(4-Clorofenil)-1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ol

55 Se usaron 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol (2,12 g, 10,0 mmol), 1,3,5-triclorotriazina (2,77 g, 15,0 mmol) y carbonato de sodio (2,12 g, 20,0 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 1.

Ejemplo de síntesis de referencia 21

60 6-Cloro-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Se usaron el producto en bruto de 4-(4-clorofenil)-1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ol (10,0 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 20 y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (120,0 ml, 120 mmol) para obtener el compuesto del título (3,19 g, rendimiento del 93%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2.

Ejemplo de síntesis de referencia 22a

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis de referencia 22b

5 4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usaron 6-cloro-4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (341 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 21 y catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (34,1 mg) para obtener una mezcla de los compuestos de los ejemplos de síntesis de referencia 22a y 22b que son los compuestos del título (424 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 3.

Ejemplo de síntesis de referencia 23

15 4-[(4-Fluorofenil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución en xileno (65 ml) de 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,00 mmol), 4-bromo-1-fluorobenceno (0,500 ml, 4,57 mmol), 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-amina (360 mg, 1,00 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (209 mg, 0,250 mmol) a 140°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 → 70/30 (v/v)) para obtener el compuesto del título (980 mg, rendimiento del 66%).

Ejemplo de síntesis de referencia 24

25 N-(4-Fluorofenil)-N-metilpiperidin-4-amina

A una disolución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 4-[(4-fluorofenil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,850 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 23 se le añadieron hidruro de sodio (37 mg, 0,93 mmol, pureza del 60%) y yoduro de metilo (58 µl, 0,93 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto de 4-[(4-fluorofenil)(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (286 mg). Posteriormente, al 4-[(4-fluorofenil)(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,420 mmol) obtenido se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con diclorometano. Al sólido obtenido se le añadió agua y se ajustó el pH de la disolución resultante a 9 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo y cloroformo. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 72%).

Ejemplo de síntesis de referencia 25

45 (R)-[1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una disolución en tolueno (4 ml) de (R)-piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,50 mmol), 4-bromo-1-fluorobenceno (0,250 ml, 2,28 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (136 mg, 0,500 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (104 mg, 0,130 mmol) y terc-butóxido de sodio (307 mg, 3,50 mmol) a 100°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 → 70/30 (v/v)) para obtener el compuesto del título (550 mg, rendimiento del 82%).

Ejemplo de síntesis de referencia 26

55 Clorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-amina

Al (R)-[1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,85 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 25 se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (2,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se recogió por filtración el sólido resultante para obtener el compuesto del título (220 mg, cuantitativo).

Ejemplo de síntesis de referencia 27

65 (S)-[1-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se usó (S)-piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,50 mmol) para obtener el compuesto del título (484 mg,

rendimiento del 72%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 28

5 Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-amina

Se usó (S)-[1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,85 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 27 para obtener el compuesto del título (220 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

10

Ejemplo de síntesis de referencia 29

(R)-[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

15 Se usó (R)-pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,00 g, 5,36 mmol) para obtener el compuesto del título (1,20 g, rendimiento del 80%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 30

20 Clorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina

Se usó (R)-[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,89 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 29 para obtener el compuesto del título (220 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

25

Ejemplo de síntesis de referencia 31

(S)-[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

30 Se usó (S)-pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,00 g, 5,36 mmol) para obtener el compuesto del título (669 mg, rendimiento del 45%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 32

35 Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina

Se usó (S)-[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,89 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 31 para obtener el compuesto del título (208 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

40

Ejemplo de síntesis de referencia 33

4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución en tetrahidrofurano (1,0 ml) de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (272 mg, 2,00 mmol), 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (402 mg, 2,00 mmol) y trifenilfosfina (629 mg, 2,40 mmol) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,36 ml, 2,60 mmol, disolución en tolueno) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa para obtener el compuesto del título (289 mg, rendimiento del 45%).

50

Ejemplo de síntesis de referencia 34

4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidina

55

A una disolución en diclorometano (1,5 ml) de 4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,50 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 33 se le añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la disolución resultante durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadió agua a la disolución de reacción concentrada, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (140 mg, cuantitativo).

60

Ejemplo de síntesis de referencia 35

65

3-[(4-Fluorobencil)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de terc-butilo (87 mg, 0,50 mmol) se le añadió hidruro de sodio (33 mg, 0,75 mmol, pureza del 55%) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 30 minutos. Posteriormente, se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (62,3 µl, 0,50 mmol) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (68,5 mg, rendimiento del 49%).

10 Ejemplo de síntesis de referencia 36

3-[(4-Fluorobencil)oxi]azetidina

15 Se usó 3-[(4-fluorobencil)oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (68,5 mg, 0,24 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 35 para obtener el compuesto del título (53,3 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 34.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 37

3-(4-Fluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se agitó una disolución en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) de 3-(tosiloxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (164 mg, 0,50 mmol), 4-fluorofenol (67,3 mg, 0,60 mmol) y carbonato de cesio (116 mg, 0,60 mmol) a 80°C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (97,4 mg, rendimiento del 73%).

30 Ejemplo de síntesis de referencia 38

3-(4-Fluorofenoxi)azetidina

35 Se usó 3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (97,4 mg, 0,36 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 37 para obtener el compuesto del título (84,6 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 34.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 39

4-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución mixta en acetona y agua de óxido de osmio microencapsulado (753 mg, 0,30 mmol, al 10% en peso, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,58 g, 13,5 mmol) se le añadió 4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 9,01 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y se le añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio al filtrado, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se lavó la fase orgánica obtenida con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,45 g, rendimiento del 87%).

50 Ejemplo de síntesis de referencia 40a

55 4-(4-Fluorofenil)piperidín-3,4-diol

Ejemplo de síntesis de referencia 40b

60 4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridín-3-ol

65 A una disolución en diclorometano (14 ml) de 4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidín-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g, 4,66 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 39 se le añadió ácido trifluoroacético (14 ml) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida 4 ml y se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución concentrada, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se lavó la fase orgánica obtenida con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) para obtener el compuesto del título del ejemplo de síntesis de referencia 40a (189 mg, rendimiento del 48%).

5 Se concentró una disolución de reacción del ejemplo de síntesis de referencia 40a a presión reducida 6 ml y se añadieron ácido p-toluenosulfónico hidratado (420 mg) y tolueno (5 ml) a la disolución concentrada, seguido por agitación de la mezcla resultante a 100°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución concentrada, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) para obtener el compuesto del título del ejemplo de síntesis de referencia 40b (82,6 mg, rendimiento del 15%).

Ejemplo de síntesis de referencia 41

15 Clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ol

A una disolución en diclorometano (20 ml) de 1-alil-4-fluorobenceno (1,00 g, 7,34 mmol) se le añadió ácido metacloroperóxido benzoico (1,80 g, 7,71 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadió a la misma disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A la disolución mixta de amoníaco acuoso-metanol se le añadió gota a gota la disolución en cloroformo del producto y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos con un reactor de microondas. A la disolución de reacción se le añadió ácido clorhídrico concentrado y se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se recristalizó el residuo obtenido con disolución mixta de dietil éter-metanol para obtener el compuesto del título (0,75 g, rendimiento del 50%).

Ejemplo de síntesis de referencia 42

30 2-Bromo-N-[3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]acetamida

A una suspensión en diclorometano (16 ml) de clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ol (0,75 g, 3,64 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 41 se le añadieron trietilamina (0,92 g, 9,10 mmol) y bromuro de bromoacetilo (0,88 g, 4,37 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 0,5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,03 g, rendimiento del 97%).

Ejemplo de síntesis de referencia 43

40 6-(4-Fluorobencil)morfolin-3-ona

A una disolución en etanol (16 ml) de 2-bromo-N-[3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropil]acetamida (1,00 g, 3,45 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 42 se le añadió carbonato de potasio (715 mg, 5,17 mmol) y se agitó la disolución resultante a 80°C durante 2,5 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se lavó con etanol el residuo filtrado. Se concentró el filtrado a presión reducida y se le añadió cloroformo al filtrado concentrado, seguido por concentración del filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/20 → acetato de etilo/metanol = 20/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 14%).

Ejemplo de síntesis de referencia 44

2-(4-Fluorobencil)morfolina

55 A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) de 6-(4-fluorobencil)morfolin-3-ona (100 mg, 0,48 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 43 se le añadió hidruro de litio y aluminio (21,8 mg, 0,57 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 4 horas. A la disolución de reacción se le añadió hidruro de litio y aluminio (20,0 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de sulfato de sodio a la disolución de reacción a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se secó la disolución de reacción sobre sulfato de magnesio anhidro añadido y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (84,9 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 45

65 Clorhidrato de (R)-1-4-fluorobencilpirrolidin-3-amina

A una disolución en cloroformo (2 ml) de (R)-pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,68 mmol) se le añadió bromuro de 4-fluorobencilo (329 μ l, 2,68 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Posteriormente, se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (2 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se recogió por filtración el producto solidificado y se secó a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 46

1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una suspensión en 1,4-dioxano de 1-fluoro-4-yodobenceno (2,00 g, 9,01 mmol), pirrolidin-3-ol (785 mg, 9,01 mmol), fosfato de potasio (3,83 g, 18,0 mmol), yoduro de cobre (I) (343 mg, 1,80 mmol), cobre (114 mg, 1,80 mmol) y N,N-dimetilaminoetanol (100 mg) a 90°C durante 1 día y a 110°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 47

Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-3-amina

Se usó (S)-pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,68 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 45.

Ejemplo de síntesis de referencia 48

Yoduro de 3-metil-1-[[[(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxilcarbonil]-1H-imidazol-3-ilo

A una disolución en cloroformo (10 ml) de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (500 mg, 3,90 mmol) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (696 mg, 4,29 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante durante 1 día. A la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante dos veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. A una disolución en acetonitrilo del residuo obtenido se le añadió yoduro de metilo (2,21 g, 15,6 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 semana. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título y se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 49

1-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-2-ona

Se agitó una mezcla de 3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (5,00 g, 49,0 mmol) y 4-fluoroanilina (6,53 g, 59,0 mmol) a 150°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadieron diclorometano y disolución acuosa de hidróxido de sodio 10 M a la disolución de reacción y se filtró la mezcla resultante. Al filtrado se le añadieron diclorometano y ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 1. Se recogió por filtración el sólido obtenido, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,78 g, rendimiento del 71%).

Ejemplo de síntesis de referencia 50

3-Amino-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

A una disolución mixta en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (2 ml) de 1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (500 mg, 2,56 mmol) obtenida en el ejemplo de síntesis de referencia 49, trifenilfosfina (805 mg, 3,07 mmol) e iminodicarboxilato de di-terc-butilo (667 mg, 3,07 mmol) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (1,34 g, 3,07 mmol, disolución en tolueno) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Se añadieron iminodicarboxilato de di-terc-butilo (667 mg, 3,07 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,34 g, 3,07 mmol, disolución en tolueno) y se agitó adicionalmente la mezcla resultante durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (15 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación de la mezcla resultante durante 2 horas. Se le añadió a la misma acetato de etilo y se realizó una extracción con agua a partir de la mezcla resultante dos veces. A la fase acuosa se le añadieron disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M para ajustar el pH a 13 y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante dos veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (145 mg, rendimiento del 25%).

Ejemplo de síntesis de referencia 51

4-Metilbencenosulfonato de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metilo

5 A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) de ácido 5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico (196 mg, 1,00 mmol) se le añadió hidruro de litio y aluminio (49,5 mg, 1,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadieron a la misma agua, acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (411 mg, producto oleoso amarillo) de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metanol. Posteriormente, a una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) del producto en bruto de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metanol (411 mg, 1,00 mmol) se le añadieron trietilamina (279 µl, 2,00 mmol) y anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (392 mg, 1,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto (828 mg) del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 52

4-Metilbencenosulfonato de [4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo

20 A una disolución en tetrahidrofurano (2 ml) de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (10,9 µl, 0,07 mmol) y paraformaldehído (43,8 mg, 1,46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 12 horas y a temperatura ambiente durante 1 día. Se filtró la disolución de reacción y se le añadieron trietilamina (153 µl, 1,10 mmol) y anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (286 mg, 0,88 mmol) al filtrado, seguido por agitación de la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de carbonato de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo y se filtró la mezcla resultante y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (232 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 53

2-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo

35 A una disolución en cloroformo (2 ml) de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (68 mg, 0,50 mmol) se le añadieron carbonato de potasio (104 mg, 0,75 mmol) y bromoacetato de etilo (100 mg, 0,60 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió la cantidad adecuada de yoduro de sodio y se agitó adicionalmente la mezcla resultante durante 1 día. A la disolución de reacción se le añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (147 mg, 0,77 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (cantidad catalítica) y etanol (500 µl) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 54

4-Metilbencenosulfonato de 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etilo

50 A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) del producto en bruto de 2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 53 se le añadió hidruro de litio y aluminio (40 mg, 1,05 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de sulfato de sodio a la disolución de reacción y se secó la mezcla resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Posteriormente, a una disolución en diclorometano (2 ml) del residuo obtenido se le añadieron trietilamina (80 µl, 0,57 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (300 mg, 1,57 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se usó en la siguiente reacción.

Ejemplo de síntesis de referencia 55

5-(Clorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

65 A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (104 mg, 0,50 mmol) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,75 ml, 1,75 mmol, disolución en tolueno) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 2 horas. A la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de sulfato de sodio y

se secó la mezcla resultante sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Posteriormente, a una disolución en diclorometano del residuo obtenido (28 mg) se le añadió cloruro de tionilo (39,4 mg, 0,33 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 56

1-(Clorometil)-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (500 mg, 2,36 mmol), se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (35,2 μ l, 0,24 mmol) y paraformaldehído (142 mg, 4,71 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Se filtró la disolución de reacción y se le añadió cloruro de tionilo (1,26 ml, 17,2 mmol) a temperatura ambiente al filtrado, seguido por agitación de la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener una disolución mixta del compuesto del título. Se usó la disolución mixta en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 57

4-Metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo

A una disolución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (100 mg, 0,73 mmol) se le añadió hidruro de sodio (35,3 mg, 0,88 mmol, pureza del 55%) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió paraformaldehído (26,4 mg, 0,88 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Posteriormente, se le añadieron trietilamina (204 μ l, 1,46 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (230 mg, 1,21 mmol) a 0°C a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 40 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (181 mg, rendimiento del 78%).

Ejemplo de síntesis de referencia 58

Metanosulfonato de [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metilo

A una disolución en diclorometano (2,8 ml) de [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metanol (138 mg, 0,67 mmol) se le añadieron trietilamina (468 μ l, 3,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (77,4 μ l, 1,00 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se lavó la disolución de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (129 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 59

3-(terc-Butil)-5-(clorometil)-1H-pirazol

A una disolución mixta en cloroformo (20 ml) y diclorometano (10 ml) de [3-(terc-butil)-1H-pirazol-5-il]metanol (617 mg, 4,00 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (577 μ l, 8,01 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto (931 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 60

4-Metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metilo

A una disolución en diclorometano (1,7 ml) de [2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metanol (42,0 mg, 0,23 mmol) se le añadieron trietilamina (47,9 μ l, 0,34 mmol) y anhídrido del ácido p-toluenosulfónico (89,8 mg, 0,28 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto (191 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 61

3-(terc-Butil)-5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol

Se usó [3-(terc-butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metanol (120 mg, 0,71 mmol) para obtener un producto en bruto (50 mg)

del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 59.

Ejemplo de síntesis de referencia 62

5 4-Metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metilo

Se usó [2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metanol (49,7 mg, 0,27 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 60.

10 Ejemplo de síntesis de referencia 63

1-(Clorometil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

15 Se usó 4-(trifluorometil)piridin-2-ol (100 mg, 0,61 mmol) para obtener un producto en bruto (134 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 56.

Ejemplo de síntesis de referencia 64

20 3-[(4-Fluorofenil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 4-fluorotiofenol (94,0 mg, 0,73 mmol) para obtener el compuesto del título (139 mg, rendimiento del 80%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 37.

Ejemplo de síntesis de referencia 65

25

Clorhidrato de 3-[(4-fluorofenil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo

30 A 3-[(4-fluorofenil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg, 0,49 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 64 se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (1,0 ml) y se agitó la disolución resultante a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto (119 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 66

35

3-[(4-Fluorobencil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 4-fluorobencilmercaptano (68,8 µl, 0,56 mmol) para obtener el compuesto del título (57,4 mg, rendimiento del 41%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 35.

40

Ejemplo de síntesis de referencia 67

Clorhidrato de 3-[(4-fluorobencil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se usó 3-[(4-fluorobencil)tiolazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (57,4 mg, 0,19 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 66 para obtener un producto en bruto (51,2 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 65.

Ejemplo de síntesis de referencia 68

50

6-(Clorometil)benzo[d]tiazol

55 A una disolución en diclorometano (1,2 ml) de benzo[d]tiazol-6-il-metanol (60 mg, 0,36 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (53 µl) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 69

60 (5-Cloro-benzofuran-2-il)metanol

65 A una disolución en tetrahidrofurano (12 ml) de ácido 5-clorobenzofurano-2-carboxílico (620 mg, 3,15 mmol) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (7,88 ml, 7,88 mmol, disolución en tetrahidrofurano) a 0°C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, a 60°C durante 1 día, y a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se llevó a cabo concentración a presión reducida tres veces con adición de metanol a la disolución de reacción y se purificó la disolución concentrada mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (268 mg, rendimiento del 47%).

Ejemplo de síntesis de referencia 70

5-Cloro-2-(clorometil)benzofurano

Se usó (5-cloro-benzofuran-2-il)metanol (60 mg, 0,33 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 69 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 71

(3R,4R)-3-(Dibencilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) de (3R,4R)-3-(bencilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,70 mmol) se le añadió bromuro de bencilo (203 μ l, 1,70 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante durante 1 día. A la disolución de reacción se le añadieron yoduro de tetrabutilamonio (188 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (470 mg, 3,40 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 → 1/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (698 mg, cuantitativo).

Ejemplo de síntesis de referencia 72

(3R,4R)-4-(Dibencilamino)pirrolidin-3-ol

Al (3R,4R)-3-(dibencilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,91 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 71 se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (3 ml) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió cloroformo al residuo obtenido, seguido por lavado de la mezcla resultante con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (258 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 73

(3R,4R)-4-(Dibencilamino)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Se usó (3R,4R)-4-(dibencilamino)pirrolidin-3-ol (461 mg, 1,63 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 72 para obtener el compuesto del título (380 mg, rendimiento del 47%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 74

(3R,4R)-4-Amino-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Se agitó una suspensión en metanol (4,6 ml) de (3R,4R)-4-(dibencilamino)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (230 mg, 0,61 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 73 y catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (23 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se filtró la suspensión con Celite y se concentró el residuo a presión reducida para obtener un producto en bruto (146 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 75

(3R,4R)-3-(Dibencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en diclorometano (8,7 ml) de (3R,4R)-3-(dibencilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,92 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 71 se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (295 mg, 1,84 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se lavó la disolución de reacción con agua y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (240 mg) del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 76

(3R,4R)-N,N-Dibencil-4-fluoropirrolidin-3-amina

5 Se usó (3R,4R)-3-(dibencilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 75 para obtener producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 72. Se usó el producto en bruto en el siguiente procedimiento tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 77

10

(3R,4R)-N,N-Dibencil-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina

15 Se usó la (3R,4R)-N,N-dibencil-4-fluoropirrolidin-3-amina (177 mg, 0,62 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 76 para obtener el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 97%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 78

20

(3R,4R)-4-Fluoro-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina

Se usó la (3R,4R)-N,N-dibencil-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina (190 mg) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 77 para obtener el compuesto del título (57 mg, rendimiento del 57%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 74.

25 Ejemplo de síntesis de referencia 79

[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

30 Se usó pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (254 mg, 1,37 mmol) para obtener el compuesto del título (217 mg, rendimiento del 68%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

Ejemplo de síntesis de referencia 80

35

[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il](metil)carbamato de terc-butilo

A una disolución en N,N-dimetilformamida (3,9 ml) de [1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (195 mg, 0,70 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 79 se le añadieron hidruro de sodio (28 mg, 0,70 mmol, pureza del 60%) y yoduro de metilo (44 μ l, 0,70 mmol) a 0°C y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 día. A la disolución de reacción se le añadieron adicionalmente las mismas cantidades de hidruro de sodio y yoduro de metilo y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) (hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (181 mg, rendimiento del 88%).

45

Ejemplo de síntesis de referencia 81

1-(4-Fluorofenil)-N-metil-pirrolidin-3-amina

50 Se usó [1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il](metil)carbamato de terc-butilo (84 mg, 0,28 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 80 para obtener producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 72.

Ejemplo de síntesis de referencia 82

55

[1-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo

Se usó piperidin-4-il-carbamato de terc-butilo (1,00 g, 5,00 mmol) para obtener el compuesto del título (495 mg, rendimiento del 37%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 25.

60

Ejemplo de síntesis de referencia 83

1-(4-Fluorofenil)piperidin-4-amina

65 Se usó [1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,440 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 82 para obtener el compuesto del título (67 mg, rendimiento del 78%) mediante síntesis de

manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 72.

Ejemplo de síntesis de referencia 84

5 2,4-Dicloro-6-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazina

Se usaron 1,3,5-triclorotriazina (1,25 g, 6,80 mmol) y 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (0,40 g, 2,00 mmol) para obtener un producto en bruto (1,00 g) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 1.

10

Ejemplo de síntesis de referencia 85

6-Cloro-4-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Se usó el producto en bruto de 2,4-dicloro-6-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazina (1,00 g, 2,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 84 para obtener el compuesto del título (0,59 g, rendimiento en dos etapas del 90%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 86

4-[4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se usó la 6-cloro-4-[4-(2,4-difluorofenil)-piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (0,59 g, 1,81 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 85 para obtener el compuesto del título (0,19 g, rendimiento del 36%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 3.

Ejemplo de síntesis de referencia 87

4-[5-(4-Clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo

30

A una disolución en tetrahidrofurano (2,3 ml) de piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo (43 mg, 0,17 mmol) se le añadieron carbonato de sodio (37 mg, 0,35 mmol) y 4-cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (45 mg, 0,17 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 11 y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la mezcla resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y se le añadió acetato de etilo al residuo obtenido. Se recogió por filtración el sólido obtenido y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 42%).

35

40 Ejemplo de síntesis de referencia 88

1-[5-(4-Clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-2-carboxilato de metilo

45 Se usó 4-[5-(4-clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo (34 mg, 0,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 87 para obtener producto en bruto (42 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 9. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 89

50

4-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Se usaron la 4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (426 mg, 1,18 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 14 y 1-(clorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (219 mg, 1,18 mmol) para obtener el compuesto del título (158 mg, rendimiento del 30%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 8.

Ejemplo de síntesis de referencia 90

60 4-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Se usaron la 4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (100 mg, 0,34 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 14 y 4-metilbencenosulfonato de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metilo (558 mg, 0,67 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 51 para obtener el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 13%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 8.

Ejemplo de síntesis de referencia 91a

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Ejemplo de síntesis de referencia 91b

4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Se agitó una suspensión en N,N-dimetilformamida (1,4 ml) de una mezcla de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 22a y 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (140 mg), 4-metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo (282 mg, 0,91 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 15 y carbonato de potasio (252 mg, 1,83 mmol) a 80°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica obtenida con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/4 (v/v)) y cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa para obtener el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 6,8%) en el ejemplo de síntesis de referencia 91a y el compuesto del título (7,4 mg, rendimiento del 3,9%) en el ejemplo de síntesis de referencia 91b.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 92a

4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Ejemplo de síntesis de referencia 92b

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1-[[5-(frifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Se usaron una mezcla (100 mg) de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 22a y 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona, 4-metilbencenosulfonato de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metilo (558 mg, 0,65 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 51 y carbonato de potasio (180 mg, 1,30 mmol) para obtener una mezcla de los compuestos en los ejemplos de síntesis de referencia 92a y 92b que son los compuestos del título (21 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 91.

35 Ejemplo de síntesis de referencia 93

Trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilo

40 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de hidruro de litio y aluminio (19,0 mg, 0,450 mmol) se le añadió 6-[[3-(trifluorometil)sulfonil]oxi]nicotinato de etilo (112 mg, 0,375 mmol) y se agitó la disolución resultante a 0°C durante 5 minutos. Después de completarse la reacción, se añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, Celite y acetato de etilo a la disolución de reacción y se filtró la mezcla resultante con Celite, seguido por extracción a partir del filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (62,9 mg).

45 Ejemplo de síntesis de referencia 94

Trifluorometanosulfonato de 5-(clorometil)piridin-2-ilo

50 Se usó trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilo (62,9 mg, 0,245 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 93 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (64,4 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

55 Ejemplo de síntesis de referencia 95

2-(Trifluorometil)benzofurano-5-carbaldehído

60 A una disolución en tetrahidrofurano (12 ml) de 5-bromo-2(trifluorometil)benzofurano (587 mg, 2,21 mmol) se le añadió n-butil-litio (disolución en hexano, 1,59 mol/l) (1,70 ml, 2,66 mmol) a -78°C y se agitó la disolución resultante durante 40 minutos. A la disolución de reacción se le añadió N,N-dimetilformamida (257 µl, 3,32 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas mientras se elevaba la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento del 39%).

65

Ejemplo de síntesis de referencia 96

[2-(Trifluorometil)benzofuran-5-il]metanol

5 A una disolución en etanol (2,0 ml) de 2-(trifluorometil)benzofurano-5-carbaldehído (220 mg, 1,03 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 95 se le añadió borohidruro de sodio (115 mg, 3,05 mmol) y se agitó la disolución resultante a 70°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió ácido acético a la disolución enfriada, seguido por
10 concentración de la mezcla resultante a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua y se realizó una extracción con diclorometano a partir de la mezcla resultante. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (219 mg, rendimiento del 99%).

Ejemplo de síntesis de referencia 97

5-(Clorometil)-2-(trifluorometil)benzofurano

15 Se usó [2-(trifluorometil)benzofuran-5-il]metanol (30,0 mg, 0,139 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 96 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 98

[2-(Trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]metanol

25 A una disolución en etanol (1,0 ml) de [2-(trifluorometil)benzofuran-5-il]metanol (30,0 mg, 0,139 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 96 se le añadió paladio-carbono activado (15,0 mg) y se agitó la disolución resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida para obtener un
30 producto en bruto del compuesto del título (15,9 mg).

Ejemplo de síntesis de referencia 99

5-(Clorometil)-2-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurano

35 Se usó el producto en bruto de [2-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]metanol (15,9 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 98 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (15,8 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 100

(5-Bromo-4-metiltiofen-2-il)metanol

45 Se usó 5-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,425 mmol) para obtener el compuesto del título (33,7 mg, rendimiento del 38%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 96.

Ejemplo de síntesis de referencia 101

2-Bromo-5-(bromometil)-3-metiltiofeno

50 A una disolución en tetrahidrofurano (1,0 ml) de (5-bromo-4-metiltiofen-2-il)metanol (33,7 mg, 0,163 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 100 se le añadieron tetrabromuro de carbono (59,4 mg, 0,179 mmol) y trifenilfosfina (47,0 mg, 0,179 mmol) y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y se concentró el filtrado obtenido a
55 presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

Ejemplo de síntesis de referencia 102

[4-Bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metanol

60 A una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 3-bromo-2-(trifluorometil)tiofeno (500 µl, 2,08 mmol) se le añadió diisopropilamido de litio (2,06 ml, 2,29 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a -40°C y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió paraformaldehído (68,8 mg, 2,29 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, seguido por la elevación de la temperatura de la mezcla hasta -10°C.
65 Se agitó la mezcla a -10°C durante 4 horas y a 0°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con

acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (106 mg, rendimiento del 20%).

- 5 Ejemplo de síntesis de referencia 103
- 3-Bromo-5-(bromometil)-2-(trifluorometil)tiofeno
- 10 Se usó [4-bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metanol (106 mg, 0,407 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 102 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 101.
- Ejemplo de síntesis de referencia 104
- 15 2-(Bromometil)-5-fluorotiofeno
- Se usó (5-fluorotiofen-2-il)metanol (29,8 mg, 0,225 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 101.
- 20 Ejemplo de síntesis de referencia 105
- [5-(Tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-il]metanol
- 25 Se usó 5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofeno-2-carbaldehído, (50,0 mg, 0,274 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 96.
- Ejemplo de síntesis de referencia 106
- 30 2-[5-(Clorometil)tiofen-2-il]tetrahidrofurano
- Se usó [5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-il]metanol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 105 para obtener el compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68. Se usó el compuesto del título en la siguiente reacción tal cual estaba.
- 35 Ejemplo de síntesis de referencia 107
- 5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)tiofeno-2-carboxilato de etilo
- 40 A una disolución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 2,2,2-trifluoroetanol (1,50 g, 15,0 mmol) se le añadieron hidruro de sodio (655 mg, 15,0 mmol) y 5-clorotiofeno-2-carboxilato de etilo (1,91 g, 10,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 65°C durante 6 horas, a temperatura ambiente durante 15,5 horas y a 65°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (464 mg, rendimiento del 18%).
- 45 Ejemplo de síntesis de referencia 108
- 50 [5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)tiofen-2-il]metanol
- Se usó 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno-2-carboxilato de etilo (254 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 107 para obtener el compuesto del título (95,2 mg, rendimiento del 45%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 93.
- 55 Ejemplo de síntesis de referencia 109
- 2-(Bromometil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno
- 60 Se usó [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofen-2-il]metanol (95,0 mg, 0,448 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 108 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 101.
- 65 Ejemplo de síntesis de referencia 110

[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirazin-2-il]metanol

Se usó 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (582 mg, 2,46 mmol) para obtener el compuesto del título (73,9 mg, rendimiento del 14%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 93.

5

Ejemplo de síntesis de referencia 111

2-(Clorometil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazina

Se usó [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il]metanol (66,3 mg, 0,319 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 110 para obtener el compuesto del título (39,5 mg, rendimiento del 55%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 112

15

2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)tiazol-5-carboxilato de metilo

A una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de hidruro de sodio (465 mg, 11,6 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (1,70 ml, 23,3 mmol) se le añadió 2-bromotiazol-5-carboxilato de metilo (517 mg, 2,33 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (444 mg).

Ejemplo de síntesis de referencia 113

25

[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)tiazol-5-il]metanol

Se usó 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazol-5-carboxilato de metilo (413 mg, 1,71 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 112 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (405 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 93.

30

Ejemplo de síntesis de referencia 114

5-(Clorometil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazol

Se usó [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazol-5-il]metanol (50,0 mg, 0,235 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 113 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (50,3 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

40

Ejemplo de síntesis de referencia 115

6-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]nicotinato de metilo

A una disolución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (500 mg, 2,99 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (518 µl, 3,59 mmol) se le añadió hidruro de sodio (179 mg, 4,49 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (171 mg, rendimiento del 23%).

50

Ejemplo de síntesis de referencia 116

{6-[(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}metanol

Se usó 6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]nicotinato de metilo (171 mg, 0,685 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 115 para obtener el compuesto del título (134 mg, rendimiento del 88%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 93.

60

Ejemplo de síntesis de referencia 117

5-(Clorometil)-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridina

Se usó {6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}metanol (134 mg, 0,604 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 116 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al

65

ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 118

5 3-(1,1-Difluoroetil)-1H-pirazol

10 A una disolución en dicloroetano (6,0 ml) de 1-(1H-pirazol-3-il)etanona (300 mg, 2,73 mmol) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (1,11 ml, 5,99 mmol) se le añadió una gota de etanol a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió gota a gota la disolución de reacción a disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0°C. Después de la adición de diclorometano, se lavó la mezcla resultante con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (145 mg, rendimiento del 41%).

15 Ejemplo de síntesis de referencia 119

[3-(1,1-Difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metanol

20 A una disolución en etanol (1,0 ml) de 3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol (145 mg, 1,09 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 118 se le añadió una disolución acuosa en formalina (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

25 Ejemplo de síntesis de referencia 120

1-(Clorometil)-3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol

30 Se usó el producto en bruto de [3-(1,1-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metanol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 119 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 121

35 1-[5-(Trifluorometil)tiofen-2-il]etanol

40 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de 5-(trifluorometil)tiofeno-2-carbaldehído (80,0 mg, 0,444 mmol) se le añadió bromuro de metilmagnesio (533 µl, 0,444 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió ácido acético a la disolución de reacción y se concentró la mezcla resultante a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

45 Ejemplo de síntesis de referencia 122

2-(1-Cloroetil)-5-(trifluorometil)tiofeno

50 Se usó el producto en bruto de 1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etanol (30,0 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 121 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 123

55 5-(1,1-difluoroetil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

60 A una disolución en tolueno (630 µl) y etanol (150 µl) de 5-acetiltiofeno-2-carboxilato de etilo (74,1 mg, 0,374 mmol) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (689 µl, 3,74 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió gota a gota la disolución de reacción a disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0°C y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 124

65 Ácido 5-(1,1-difluoroetil)tiofeno-2-carboxílico

A una disolución en metanol (1,0 ml) de 5-(1,1-difluoroetil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (28,6 mg, 0,130 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 123 se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (312 μ l, 0,312 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se separó con tolueno-agua. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 12 M hasta que el pH alcanzó un valor de 2 y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 125

[5-(1,1-Difluoroetil)tiofen-2-il]metanol

Se usó ácido 5-(1,1-difluoroetil)tiofeno-2-carboxílico sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 124 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 217.

Ejemplo de síntesis de referencia 126

2-(Clorometil)-5-(1,1-difluoroetil)tiofeno

Se usó [5-(1,1-difluoroetil)tiofen-2-il]metanol (100 mg, 0,561 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 125 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 127

Trifluorometanosulfonato de 4-(clorometil)fenilo

Se usó trifluorometanosulfonato de 4-(hidroximetil)fenilo (843 mg, 3,34 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (1,50 g) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 128

[(2-Bromo-5-fluorobencil)oxi(terc-butil)dimetilsilano

A una disolución en acetonitrilo (2,0 ml) de (2-bromo-5-fluorofenil)metanol (820 mg, 4,00 mmol) se le añadieron trietilamina (835 μ l, 6,00 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butil-dimetilsililo (1,27 g, 4,80 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95/5 \rightarrow 85/15) para obtener el compuesto del título (1,01 g, rendimiento del 79%).

Ejemplo de síntesis de referencia 129

(3S,4S)-4-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en terc-butanol (29 ml) y agua (29 ml) de AD-mix- α (8,10 g, fabricado por Aldrich Chemical Company, Inc.) y metanosulfonamida (522 mg, 5,49 mmol) se le añadió 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,49 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 \rightarrow 1/1) para obtener el compuesto del título (1,66 g, rendimiento del 97%).

Ejemplo de síntesis de referencia 130

(3S,4S)-4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en diclorometano (17 ml) de (3S,4S)-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,66 g, 5,33 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 129 y 4-dimetilaminopiridina (33,0 mg, 0,270 mmol) se le añadieron anhídrido del ácido pivalico (1,29 g, 6,93 mmol) y trietilamina (1,49 ml, 10,7 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con cada una de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase

orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 → 3/1) para obtener el compuesto del título (2,07 g, rendimiento del 98%).

5 Ejemplo de síntesis de referencia 131

(R)-4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

10 A una disolución en tolueno (40 ml) de (3S,4S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,07 g, 5,23 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 130 se le añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (1,74 g, 7,32 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con cada una de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 → 3/1) para obtener el compuesto del título (1,47 g, rendimiento del 75%).

Ejemplo de síntesis de referencia 132

20 Pivalato de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

25 A una disolución en diclorometano (3,0 ml) de (R)-4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,69 g, 4,48 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 131 se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

Ejemplo de síntesis de referencia 133

30 (R)-4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

35 A una disolución en 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (2,5 ml) del producto en bruto de pivalato de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 132 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (229 mg, 5,45 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 115°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 49/1 → 7/3) para obtener el compuesto del título (640 mg, rendimiento en dos etapas del 74%).

Ejemplo de síntesis de referencia 134

(3R,4R)-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una disolución en terc-butanol (29 ml) y agua (29 ml) de AD-mix-β (8,10 g, fabricado por Aldrich Chemical Company, Inc.) y metanosulfonamida (515 mg, 5,41 mmol) se le añadió 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 5,49 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para obtener el compuesto del título (1,69 g, rendimiento del 100%).

Ejemplo de síntesis de referencia 135

55 (3R,4R)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

60 A una disolución en diclorometano (17 ml) de (3R,4R)-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,69 g, 5,43 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 134 y 4-dimetilaminopiridina (33,0 mg, 0,270 mmol) se le añadieron anhídrido del ácido pivalico (1,31 g, 7,06 mmol) y trietilamina (1,52 ml, 10,9 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 22 horas y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con cada una de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 → 3/1) para obtener el compuesto del título (2,04 g, rendimiento del 95%).

Ejemplo de síntesis de referencia 136

(S)-4-(4-Fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución en tolueno (40 ml) de (3R,4R)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,04 g, 5,16 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 135 se le añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (1,72 g, 7,22 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla
10 resultante con cada una de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 → 3/1) para obtener el compuesto del título (1,82 g, rendimiento del 93%).

15 Ejemplo de síntesis de referencia 137

Pivalato de (S)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

20 A una disolución en diclorometano (32 ml) de (S)-4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,62 g, 4,29 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 136 se le añadió ácido trifluoroacético (6,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

25 Ejemplo de síntesis de referencia 138

(S)-4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

30 A una disolución en 1,4-dioxano (11 ml) y agua (6,5 ml) del producto en bruto de pivalato de (S)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 137 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (1,54 g, 36,7 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 115°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla
35 resultante con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 32/1 → 13/7) para obtener el compuesto del título (383 mg, rendimiento en dos etapas del 46%).

Ejemplo de síntesis de referencia 139

40 5-Cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml) de 6-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (1,98 g, 8,90 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 8,09 mmol) y carbonato de sodio (1,71 g, 16,1 mmol) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (467 mg, 0,400 mmol) bajo una
45 atmósfera de argón y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (2,55 g, rendimiento del 97%).

50 Ejemplo de síntesis de referencia 140

(3S,4S)-4-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

55 Se usó 5-cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (2,10 g, 6,47 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 139 para obtener el compuesto del título (2,19 g, rendimiento del 94%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 141

60 (3S,4S)-4-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4S)-4-(5-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,19 g, 6,10 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 140 para obtener el compuesto del título (2,98 g, cuantitativo)
65 mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 142

(R)-5-Cloro-6-metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se usó (3S,4S)-4-(5-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,80 g, 6,10 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 141 para obtener el compuesto del título (1,35 g, rendimiento del 52%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 143

- 10 Pivalato de (R)-5-cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo
- 15 A una disolución en metanol (1,0 ml) de (R)-5-cloro-6-metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 3,18 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 142 se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadieron disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua a la disolución concentrada, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (1,32 g).

Ejemplo de síntesis de referencia 144

(R)-5-Cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol

- 25 Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-5-cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo (1,32 g) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 143 para obtener el compuesto del título (160 mg, rendimiento en dos etapas del 21%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 145

- 30 5-Fluoro-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo
- 35 Se usó 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (1,40 g, 7,37 mmol) para obtener el compuesto del título (1,89 g, rendimiento del 97%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 146

(3S,4S)-4-(5-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 Se usó 5-fluoro-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 4,72 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 145 para obtener el compuesto del título (1,08 g, rendimiento del 70%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 147

- 45 (3S,4S)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 50 Se usó (3S,4S)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,08 g, 3,31 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 146 para obtener el compuesto del título (1,26 g, rendimiento del 93%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 148

(R)-5-Fluoro-6-metil-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

- 55 Se usó (3S,4S)-4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 3,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 147 para obtener el compuesto del título (488 mg, rendimiento del 40%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 149

Pivalato de (R)-5-fluoro-6-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-b]piridin]-3'-ilo

- 65 Se usó (R)-5-fluoro-6-metil-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (488 mg, 1,24 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 148 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (390 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 143.

Ejemplo de síntesis de referencia 150

(R)-5-Fluoro-6-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-b]piridin]-3'-ol

5 Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-5-fluoro-6-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo (390 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 149 para obtener el compuesto del título (208 mg, rendimiento en dos etapas del 80%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

10 Ejemplo de síntesis de referencia 151

(3S,4S)-4-(6-Cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se usó 6-cloro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (918 mg, 3,11 mmol) para obtener el compuesto del título (933 mg, rendimiento del 93%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 152

20 (3S,4S)-4-(6-Cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se usó (3S,4S)-4-(6-cloropiridin-2-il)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (930 mg, 2,83 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 151 para obtener el compuesto del título (1,14 g, rendimiento del 99%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 153

(R)-6-Cloro-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

30 Se usó (3S,4S)-4-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 2,76 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 152 para obtener el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 31%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 154

35 Pivalato de (R)-6-cloro-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo

40 Se usó (R)-6-cloro-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,861 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 153 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (248 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 155

45 (R)-6-Cloro-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-6-cloro-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo (248 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 154 para obtener el compuesto del título (68,0 mg, rendimiento en dos etapas del 38%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

50 Ejemplo de síntesis de referencia 156

(3S,4S)-4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

55 Se agitó una disolución en 1,4-dioxano (46 ml) y agua (12 ml) de (3S,4S)-4-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 5,57 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 152, 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,2 ml, 13,4 mmol), complejo de diclorometano-dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (915 mg, 1,12 mmol) y carbonato de sodio (1,20 g, 11,3 mmol) bajo una atmósfera de argón a 88°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 69%).

Ejemplo de síntesis de referencia 157

65 (R)-6-Metil-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4S)-4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,82 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 156 para obtener el compuesto del título (790 mg, rendimiento del 56%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

5 Ejemplo de síntesis de referencia 158
 Pivalato de (R)-6-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo

10 Se usó (R)-6-metil-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (790 mg, 2,11 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 157 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (576 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 159
 (R)-6-Metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol

20 Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-6-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo (576 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 158 para obtener el compuesto del título (226 mg, rendimiento en dos etapas del 56%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 160

25 4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó 1-bromo-4-fluoro-2-metilbenceno (1,20 ml, 9,70 mmol) para obtener el compuesto del título (1,95 g, rendimiento del 83%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 161
 (3S,4S)-4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se usó 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 5,08 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 160 para obtener el compuesto del título (695 mg, rendimiento del 42%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 162

40 (3S,4S)-4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4S)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (695 mg, 2,14 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 161 para obtener el compuesto del título (856 mg, rendimiento del 98%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

45 Ejemplo de síntesis de referencia 163
 (R)-4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

50 Se usó (3S,4S)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (856 mg, 2,09 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 162 para obtener el compuesto del título (649 mg, rendimiento del 79%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 164

55 Pivalato de (R)-4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

Se usó (R)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (649 mg, 1,66 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 163 para obtener el compuesto del título (455 mg, rendimiento del 94%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 165
 (R)-4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

65 Se usó pivalato de (R)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo (455 mg, 1,56 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 164 para obtener el compuesto del título (295 mg, rendimiento del 91%) mediante

síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 166

5 6-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó 2-bromo-6-metoxipiridina (1,34 g, 7,12 mmol) para obtener el compuesto del título (1,86 g, rendimiento del 99%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

10 Ejemplo de síntesis de referencia 167

(3S,4S)-3,4-Dihidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se usó 6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 4,13 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 166 para obtener el compuesto del título (1,13 g, rendimiento del 84%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 168

20 (3S,4S)-4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,12 g, 3,45 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 167 para obtener el compuesto del título (1,12 g, rendimiento del 79%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

25

Ejemplo de síntesis de referencia 169

(R)-6-Metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

30 Se usó (3S,4S)-4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,12 g, 2,74 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 168 para obtener el compuesto del título (616 mg, rendimiento del 58%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 170

35

Pivalato de (R)-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo

Se usó (R)-6-metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (615 mg, 1,57 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 169 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (530 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

40

Ejemplo de síntesis de referencia 171

(R)-6-Metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol

45

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo (530 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 170 para obtener el compuesto del título (217 mg, rendimiento en dos etapas del 66%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

50 Ejemplo de síntesis de referencia 172

4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

55 Se usó 4-bromo-2-fluoro-1-metilbenceno (1,35 g, 7,12 mmol) para obtener el compuesto del título (1,91 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 173

(3S,4S)-4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-3,4-dihidropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

60

Se usó 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 4,12 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 172 para obtener el compuesto del título (1,06 g, rendimiento del 79%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

65 Ejemplo de síntesis de referencia 174

(3S,4S)-4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se usó (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 3,23 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 173 para obtener el compuesto del título (1,27 g, rendimiento del 96%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 175

10 (R)-4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4S)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, 3,08 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 174 para obtener el compuesto del título (861 mg, rendimiento del 71%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 176

Pivalato de (R)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

20 Se usó (R)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 2,17 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 175 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (643 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 177

25 (R)-4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo (643 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 176 para obtener el compuesto del título (398 mg, rendimiento en dos etapas del 88%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 178

4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

35 Se usó 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (1,49 g, 7,12 mmol) para obtener el compuesto del título (2,14 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 179

40 (3S,4S)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,85 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 178 para obtener el compuesto del título (1,25 g, rendimiento del 94%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

45 Ejemplo de síntesis de referencia 180

(3S,4S)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 Se usó (3S,4S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,24 g, 3,59 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 179 para obtener el compuesto del título (1,31 g, rendimiento del 85%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 181

55 (R)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

60 Se usó (3S,4S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 3,02 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 180 para obtener el compuesto del título (845 mg, rendimiento del 68%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 182

Pivalato de (R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

65 Se usó (R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (830 mg, 2,02

mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 181 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (649 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 183

(R)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo (649 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 182 para obtener el compuesto del título (370 mg, rendimiento en dos etapas del 78%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 184

6-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó 2-bromo-6-metoxipiridina (1,34 g, 7,12 mmol) para obtener el compuesto del título (1,89 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 185

3,4-Dihidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en acetona (10 ml) y agua (1,0 ml) de 6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,44 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 184 se le añadieron tetróxido de osmio soportado (276 mg, 0,102 mmol, contenido de osmio del 9,4%, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y N-óxido de N-metilmorfolina (1,20 g, 10,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 días. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y se le añadió acetato de etilo al filtrado, seguido por lavado de la mezcla resultante con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,01 g, rendimiento del 91%).

Ejemplo de síntesis de referencia 186

4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 3,4-dihidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 3,11 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 185 para obtener el compuesto del título (950 mg, rendimiento del 75%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 187

6-Metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-b]piridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó 4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (844 mg, 2,06 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 186 para obtener el compuesto del título (538 mg, rendimiento del 67%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 188

Pivalato de 6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo

Se usó 6-metoxi-5'-(pivaloiloxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,128 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 187 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción tal cual estaba.

Ejemplo de síntesis de referencia 189

6-Metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de 6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 188 para obtener el compuesto del título (20,0 mg, rendimiento en dos etapas del 76%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 190

(3S,4R)-3,4-Dihidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,51 mmol) para obtener el compuesto del título (570 mg, rendimiento del 73%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 191

(3S,4R)-4-Hidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4R)-3,4-dihidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (570 mg, 1,81 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 190 para obtener el compuesto del título (615 mg, rendimiento del 85%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 192

(R)-4-(4-Metiltiofen-2-il)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó (3S,4R)-4-hidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (615 mg, 1,54 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 191 para obtener el compuesto del título (338 mg, rendimiento del 58%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

Ejemplo de síntesis de referencia 193

Pivalato de (R)-4-(4-metiltiofen-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

Se usó (R)-4-(4-metiltiofen-2-il)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (338 mg, 0,891 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 192 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (219 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 194

(R)-4-(4-Metiltiofen-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-4-(4-metiltiofen-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo (219 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 193 para obtener el compuesto del título (112 mg, rendimiento en dos etapas del 64%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 195

4-(5-Metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usaron 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,66 g, 5,00 mmol) y un producto en bruto de 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,40 g) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (970 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 196

(3S,4S)-3,4-Dihidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó el producto en bruto de 4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (970 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 195 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (415 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 129.

Ejemplo de síntesis de referencia 197

(3S,4S)-4-Hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó el producto en bruto de (3S,4S)-3,4-dihidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (415 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 196 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (310 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 130.

Ejemplo de síntesis de referencia 198

(R)-4-(5-Metiltiofen-3-il)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó el producto en bruto de (3S,4S)-4-hidroxi-4-(5-metiltofen-3-il)-3-(pivaloiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 197 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (233 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 131.

5 Ejemplo de síntesis de referencia 199

Pivalato de (R)-4-(5-metiltofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

10 Se usó el producto en bruto de (R)-4-(5-metiltofen-3-il)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (233 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 198 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (185 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 200

15 (R)-4-(5-Metiltofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Se usó el producto en bruto de pivalato de (R)-4-(5-metiltofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo (185 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 199 para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento en cinco etapas del 10%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 201

5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,41 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 354, trifetilfosfina (0,894 g, 3,41 mmol) y ftalimida (0,501 g, 3,41 mmol) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 M, disolución en tolueno) (1,97 ml, 3,75 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,21 g, rendimiento del 84%).

30 Ejemplo de síntesis de referencia 202

5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución en etanol (5,0 ml) de 5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,36 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 201 se le añadió monohidrato de hidrazina (177 mg, 7,08 mmol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y se concentró el residuo a presión reducida. Se le añadió cloroformo al residuo obtenido y se filtró la mezcla resultante de nuevo, seguido por concentración del filtrado resultante a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 22%).

45 Ejemplo de síntesis de referencia 203

4-(4-Fluorofenil)-5-(metilsulfonamido)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

50 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de 5-amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,342 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 202 se le añadieron trietilamina (52,0 μ l, 0,374 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (2,00 mg, 0,0170 mmol), y entonces se le añadió cloruro de metanosulfonilo (29,0 μ l, 0,374 mmol) a 0°C con agitación, seguido por agitación de la disolución de reacción resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

55 Ejemplo de síntesis de referencia 204

N-[4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]metanosulfonamida

60 Se usó 4-(4-fluorofenil)-5-(metilsulfonamido)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,378 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 203 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

65 Ejemplo de síntesis de referencia 205

2-[4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona

Se usó 5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,829 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 201 para obtener el compuesto del título (90,0 mg, rendimiento del 34%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 206

4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina

Se usó 2-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona (90,0 mg, 0,278 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 205 para obtener el compuesto del título (60,0 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.

Ejemplo de síntesis de referencia 207

5-Acetamido-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de 5-amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,342 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 202 se le añadieron trietilamina (52,0 µl, 0,374 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,08 mg, 0,0170 mmol), y entonces se le añadió anhídrido acético (26,0 µl, 0,374 mmol) con agitación a 0°C, seguido por agitación de la disolución de reacción resultante a 0°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (119 mg, rendimiento del 87%).

Ejemplo de síntesis de referencia 208

N-[4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]acetamida

Se usó 5-acetamido-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (119 mg, 0,356 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 207 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 209

(S)-5-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó (R)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (387 mg, 1,32 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 364 para obtener el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 45%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

Ejemplo de síntesis de referencia 210

(S)-2-[4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona

Se usó (S)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,592 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 209 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 211

(S)-4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina

A una disolución en etanol (1,0 ml) de (S)-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona (170 mg, 0,402 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 210 se le añadió monohidrato de hidrazina (150 mg, 3,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y se concentró el residuo a presión reducida. Se le añadió acetato de etilo al residuo obtenido y se filtró la mezcla resultante de nuevo, seguido por concentración del filtrado resultante a presión reducida para obtener el compuesto del título (46,0 mg, rendimiento del 59%).

Ejemplo de síntesis de referencia 212

(R)-5-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó (S)-4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (387 mg, 1,32 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 365 para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento del

20%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

Ejemplo de síntesis de referencia 213

5 (R)-2-[4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona

Se usó (R)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,237 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 212 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

10

Ejemplo de síntesis de referencia 214

(R)-4-(4-Fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina

15 Se usó (R)-2-[4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]isoindolin-1,3-diona (72,0 mg, 0,224 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 213 para obtener el compuesto del título (23,0 mg, rendimiento del 53%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 211.

Ejemplo de síntesis de referencia 215

20

(R)-1-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

25 A (S)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (500 mg, 4,31 mmol) se le añadió 4-fluoroanilina (574 mg, 5,17 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 150°C durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadieron cloroformo y ácido clorhídrico a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (990 mg).

Ejemplo de síntesis de referencia 216

30

(R)-5-(Aminometil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

35 A una disolución en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) de (R)-1-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (500 mg, 2,39 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 215 se le añadieron trifenilfosfina (753 mg, 2,87 mmol), iminodicarboxilato de di-terc-butilo (626 mg, 2,87 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (disolución al 40% en tolueno) (1,25 g, 2,87 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió disolución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (7,5 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación de la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con acetato de etilo. Después de esto, se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la fase acuosa y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (120 mg).

45 Ejemplo de síntesis de referencia 217

(R)-[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2-il]metanamina

50 A una disolución en tetrahidrofurano (1,0 ml) de (R)-5-(aminometil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (50,0 mg, 0,240 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 216 se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución al 8,5% en tetrahidrofurano) (0,760 ml, 0,720 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después de esto, se añadió adicionalmente complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se le añadió metanol a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3 horas, seguido por concentración de la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 218

60 (S)-1-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

Se usó (R)-5-(hidroximetil)dihidrofurano-2(3H)-ona (500 mg, 4,31 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (1,15 g) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 215.

65 Ejemplo de síntesis de referencia 219

(S)-5-(Aminometil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

5 Se usó (S)-1-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (500 mg, 2,39 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 218 para obtener un producto en bruto del compuesto del título (114 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 216.

Ejemplo de síntesis de referencia 220

10 (S)-[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2-il]metanamina

Se usó (S)-5-(aminometil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (50,0 mg, 0,240 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 219 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 217.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 221

Trifluorometanosulfonato de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclopenta-1-en-1-ilo

20 A una disolución en diclorometano (30 ml) de 2-(3-oxociclopentil)isoindolin-1,3-diona (1,08 g, 4,71 mmol) se le añadieron anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (1,16 ml, 7,06 mmol) y N,N-diisopropiletamina (1,16 ml, 9,42 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (780 mg, rendimiento del 46%).

25 Ejemplo de síntesis de referencia 222

2-[3-(4-Fluorofenil)ciclopent-2-en-1-il]isoindolin-1,3-diona

30 A una disolución en dimetoxietano (2,0 ml) y agua (1,0 ml) de trifluorometanosulfonato de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclopenta-1-en-1-ilo (100 mg, 2,77 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 221 se le añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (46,5 mg, 3,32 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16,0 mg, 1,38 mmol) y fluoruro de cesio (84,1 mg, 5,54 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (64,0 mg, rendimiento del 75%).

35 Ejemplo de síntesis de referencia 223

3-(4-Fluorofenil)ciclopent-2-enamina

40 A una disolución en etanol (0,50 ml) de 2-[3-(4-fluorofenil)ciclopent-2-en-1-il]isoindolin-1,3-diona (10,0 mg, 0,0325 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 222 se le añadió monohidrato de hidrazina (3,16 µl, 0,0651 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Además, se agitó la disolución de reacción a 70°C durante 6 horas y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se lavó con cloroformo para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

45 Ejemplo de síntesis de referencia 224

50 5-(4-Fluorofenil)biciclo[3.1.0]hexan-2-amina

A una disolución en diclorometano (0,28 ml) de 3-(4-fluorofenil)ciclopent-2-enamina (55,8 mg, 0,315 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 223 se le añadió dietilzinc (disolución al 15% en tolueno) (162 µl, 1,78 mmol) y entonces se le añadió diyodometano (127 µl, 1,58 mmol) a 0°C con agitación y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 225

2-Bencil-5-(4-fluorofenil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

65 Se usaron 2-benciloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (50,0 mg, 0,247 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (33,0 µl, 0,303 mmol) y terc-butóxido de sodio (144 mg, 1,50 mmol) para obtener el compuesto del título (52,0 mg, rendimiento del 70%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 23.

Ejemplo de síntesis de referencia 226

2-(4-Fluorofenil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

A una disolución en etanol (3,0 ml) de 2-bencil-5-(4-fluorofenil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (52,0 mg, 0,175 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 225 se le añadió catalizador de hidróxido de paladio-carbono activado (cantidad catalítica) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (25,0 mg).

Ejemplo de síntesis de referencia 227

Acetato de rac-(3S,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-ilo

Ejemplo de síntesis de referencia 228

Acetato de rac-(3R,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-ilo

Se añadieron diacetato de yodobenceno (4,18 g, 13,0 mmol), ácido acético (2,0 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (44,2 µl, 0,500 mmol) a 1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol (1,66 g, 10,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción y se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener un compuesto del ejemplo de síntesis de referencia 227 como el compuesto del título (645 mg, rendimiento del 29%) y un compuesto del ejemplo de síntesis de referencia 228 como el compuesto del título (503 mg, rendimiento del 22%).

Ejemplo de síntesis de referencia 229

2-[rac-(3R,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolin-1,3-diona

A una disolución en 1,4-dioxano (2,0 ml) de acetato de rac-(3S,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-ilo (645 mg, 2,88 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 227 se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5,76 ml) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 8 horas. Después de completarse la reacción, se realizó una extracción a partir de la disolución de reacción con cloroformo y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo obtenido para obtener el compuesto del título (623 mg, rendimiento del 70%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

Ejemplo de síntesis de referencia 230

rac-(3R,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofurano-3-amina

Se usó 2-[rac-(3R,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolin-1,3-diona (611 mg, 1,96 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 229 para obtener el compuesto del título (344 mg, rendimiento del 97%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.

Ejemplo de síntesis de referencia 231

2-[rac-(3S,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolin-1,3-diona

Se usó acetato de rac-(3R,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-ilo (593 mg, 2,24 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 228 para obtener el compuesto del título (404 mg, rendimiento del 58%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 229.

Ejemplo de síntesis de referencia 232

rac-(3S,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofurano-3-amina

Se usó 2-[rac-(3S,5S)-5-(4-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]isoindolin-1,3-diona (393 mg, 1,26 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 231 para obtener el compuesto del título (212 mg, rendimiento del 93%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.

Ejemplo de síntesis de referencia 233

2-[rac-(2S,4S)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]isoindolin-1,3-diona

Se usó rac-(2S,4R)-2-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,96 g, 10,0 mmol) para obtener el compuesto del título (2,63 g, rendimiento del 81%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

5

Ejemplo de síntesis de referencia 234

rac-(2S,4S)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina

10 Se usó 2-[rac-(2S,4S)-2-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]isoindolin-1,3-diona (2,62 g, 8,08 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 233 para obtener el compuesto del título (1,55 g, rendimiento del 99%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.

15

Ejemplo de síntesis de referencia 235

N-[rac-(2S,4R)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]acetamida

20 A una disolución en acetonitrilo (4,0 ml) de 4-fluorobenzaldehído (421 μ l, 4,00 mmol) y 3-buten-1-ol (679 μ l, 8,00 mmol) se le añadió ácido sulfúrico (427 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (382 mg, rendimiento del 40%).

25

Ejemplo de síntesis de referencia 236

[rac-(2S,4R)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato de terc-butilo

30 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de N-[rac-(2S,4R)-2-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]acetamida (382 mg, 1,61 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 235 se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (703 mg, 3,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7,80 mg, 80,0 μ mol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 2 horas. Al residuo obtenido concentrando la disolución de reacción a presión reducida se le añadieron metanol (5,0 ml) y monohidrato de hidrazina (403 mg, 8,05 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo resultante, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener el compuesto del título (408 mg, rendimiento del 86%).

40

Ejemplo de síntesis de referencia 237

rac-(2S,4R)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina

45 Se usó [rac-(2S,4R)-2-(4-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato de terc-butilo (408 mg, 1,38 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 236 para obtener el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 96%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

50

Ejemplo de síntesis de referencia 238

3-Bencil-6-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona

55 A una disolución en diclorometano (40 ml) de (E)-1-(3-cloroprop-1-en-1-il)-4-fluorobenceno (2,40 g, 14,0 mmol) se le añadió acetato de rodio(II) (57,7 mg, 0,140 mmol) y entonces se le añadió gota a gota una disolución en diclorometano (20 ml) de diazoacetato de etilo (1,92 g, 16,8 mmol) a temperatura ambiente a lo largo de 18 horas con agitación. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción y se añadieron N,N-dimetilformamida (20 ml), bencilamina (1,50 g, 14,0 mmol) y bicarbonato de sodio (1,18 g, 14,0 mmol) al residuo resultante y se agitó la mezcla resultante a 150°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con ácido clorhídrico 1 M y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo y se filtró la mezcla resultante. Se concentró el residuo a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (956 mg, rendimiento del 24%).

60

65 Ejemplo de síntesis de referencia 239

3-Bencil-6-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

A una disolución en tetrahidrofurano (40 ml) de 3-bencil-6-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (956 mg, 3,40 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 238 se le añadió hidruro de litio y aluminio (258 mg, 6,80 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la disolución de reacción a 0°C y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) (hexano/acetato de etilo = 15/1 → 10/1) para obtener el compuesto del título (593 mg, rendimiento del 66%).

Ejemplo de síntesis de referencia 240

6-(4-Fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

Se usó 3-bencil-6-(4-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (593 mg, 2,26 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 239 para obtener el compuesto del título (331 mg, rendimiento del 83%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 226.

Ejemplo de síntesis de referencia 241

2-[[trans-1-Bencil-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metil]isoindolin-1,3-diona

Se usó [trans-1-bencil-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metanol para obtener el compuesto del título (4,83 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

Ejemplo de síntesis de referencia 242

trans-3-[(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)metil]-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en etanol (50 ml) de 2-[[trans-1-bencil-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metil]isoindolin-1,3-diona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 241 se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (5,06 g, 23,2 mmol) y paladio-carbono activado (1,00 g) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 4/1) y se recristalizó usando isopropiléter para obtener el compuesto del título (1,31 g, rendimiento del 43%).

Ejemplo de síntesis de referencia 243

trans-3-(Aminometil)-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó trans-3-[(1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil]-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (849 mg, 2,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 242 para obtener el compuesto del título (648 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 223.

Ejemplo de síntesis de referencia 244

2-Bromo-4-nitro-1H-pirrol

A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 3-nitro-1H-pirrol (520 mg, 4,64 mmol) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (730 mg, 2,55 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo resultante, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

Ejemplo de síntesis de referencia 245

2-(4-Fluorofenil)-4-nitro-1H-pirrol

Se usaron 2-bromo-4-nitro-1H-pirrol (886 mg, 4,64 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 244 y ácido 4-fluorofenilborónico (779 mg, 5,57 mmol) para obtener el compuesto del título (383 mg, rendimiento del 40%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 246

2-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-nitro-1H-pirrol

- 5 A una disolución en N,N-dimetilformamida (0,50 ml) de 2-(4-fluorofenil)-4-nitro-1H-pirrol (10,0 mg, 0,0485 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 245 se le añadió hidruro de sodio (2,50 mg, 0,0582 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Después de esto, se le añadió yoduro de metilo (18,8 µl, 0,0582 mmol) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 7 horas y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con tolueno. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.
- 10 Ejemplo de síntesis de referencia 247
- 5-(4-Fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina
- 15 A 2-(4-fluorofenil)-1-metil-4-nitro-1H-pirrol (200 mg, 1,03 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 246 se le añadieron ácido acético (2,0 ml) y óxido de platino (20,0 mg) y se agitó la disolución resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) (cloroformo/metanol = 1/0 → 1/1) para obtener el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento del 7%).
- 20 Ejemplo de síntesis de referencia 248
- 1-(4-Fluorofenil)-3-nitro-1H-pirrol
- 25 A una disolución en diclorometano (4,0 ml) de 3-nitropirrol (200 mg, 1,78 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (499 mg, 3,57 mmol) y acetato de cobre(II) (486 mg, 2,68 mmol) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (606 µl, 3,57 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (131 mg, rendimiento del 36%).
- 30 Ejemplo de síntesis de referencia 249
- 35 1-(4-Fluorofenil)-1H-pirrol-3-amina
- A una disolución en etanol (2,6 ml) de 1-(4-fluorofenil)-3-nitro-1H-pirrol (131 mg, 0,635 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 248 se le añadió paladio-carbono activado (13,1 mg) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción con Celite y se concentró el residuo a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.
- 40 Ejemplo de síntesis de referencia 250
- 45 2-[cis-3-(4-Fluorofenil)ciclobutil]isoindolin-1,3-diona
- Se usó trans-3-(4-fluorofenil)ciclobutanol (239 mg, 1,44 mmol) para obtener el compuesto del título (266 mg, rendimiento del 62%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.
- 50 Ejemplo de síntesis de referencia 251
- cis-3-(4-Fluorofenil)ciclobutanamina
- 55 Se usó 2-[cis-3-(4-fluorofenil)ciclobutil]isoindolin-1,3-diona (266 mg, 0,899 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 250 para obtener el compuesto del título (51,3 mg, rendimiento del 35%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 223.
- Ejemplo de síntesis de referencia 252
- 60 2-[trans-3-(4-Fluorofenil)ciclobutil]isoindolin-1,3-diona
- Se usó cis-3-(4-fluorofenil)ciclobutanol (166 mg, 1,00 mmol) para obtener el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 48%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.
- Ejemplo de síntesis de referencia 253
- 65 trans-3-(4-Fluorofenil)ciclobutanamina

Se usó 2-[trans-3-(4-fluorofenil)ciclobutil]isoindolin-1,3-diona (140 mg, 0,475 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 252 para obtener el compuesto del título (59,2 mg, rendimiento del 75%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 223.

5

Ejemplo de síntesis de referencia 254

cis-1-(4-Fluorofenil)-3-hidroxiciclobutano-carboxilato de metilo

10 A una disolución en tetrahidrofurano (5,5 ml) de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (1,90 g, 12,3 mmol) se le añadió disolución en tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio 2 M (13,5 ml, 27,1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 70 minutos. Después de esto, se le añadió 2-(clorometil)oxirano (1,74 ml, 22,1 mmol) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Además, se le añadió disolución en tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio 2 M (12,3 mmol, 15 24,6 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción para acidificar el líquido y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se añadieron metanol (30 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,0 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación de la mezcla resultante a reflujo calentando durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión 20 reducida y se le añadió agua con hielo al residuo, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener el compuesto del título (1,83 g, rendimiento del 66%).

25 Ejemplo de síntesis de referencia 255

trans-3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutano-carboxilato de metilo

30 Se usó cis-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiciclobutano-carboxilato de metilo (1,83 g, 8,16 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 254 para obtener el compuesto del título (2,21 g, rendimiento del 77%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

Ejemplo de síntesis de referencia 256

35 Ácido trans-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxílico

A una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de trans-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutano-carboxilato de metilo (353 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 255 se le añadió trimetilsilanolato de potasio (257 mg, 2,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 40 horas. Después de esto, se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día, y entonces a reflujo calentando durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

45

Ejemplo de síntesis de referencia 257

trans-3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxamida

50 A una disolución en diclorometano (5,0 ml) del producto en bruto de ácido trans-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxílico sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 256 se le añadieron cloruro de oxalilo (171 µl, 2,00 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de esto, se le añadió disolución acuosa saturada de amonio (3,0 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de completarse la 55 reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/3) para obtener el compuesto del título (234 mg, rendimiento del 69%).

60 Ejemplo de síntesis de referencia 258

trans-3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo

65 A trans-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarboxamida (102 mg, 0,300 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 257 se le añadió cloruro de tionilo (2,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió tolueno a la disolución de reacción y se

concentró la mezcla resultante a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (86,0 mg, rendimiento del 89%).

5 Ejemplo de síntesis de referencia 259

trans-3-Amino-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo

10 Se usó trans-3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo (86,0 mg, 0,268 mol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 258 para obtener el compuesto del título (50,3 mg, rendimiento del 99%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 223.

Ejemplo de síntesis de referencia 260

15 6,6-Difluoro-4-(4-fluorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo de síntesis de referencia 261

20 6,6-Difluoro-4-fenil-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una disolución en tolueno (2,0 ml) de 1-fluoro-4-yodobenceno (62,6 mg, 0,282 mmol) se le añadieron 6,6-difluoro-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,423 mmol), carbonato de cesio (184 mg, 0,564 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (23,3 mg, 0,0423 mmol) y acetato de paladio(II) (6,30 mg, 0,0282 mmol) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener un compuesto (10,2 mg, rendimiento del 11%) en el ejemplo de síntesis de referencia 260 y un compuesto (6,30 mg, rendimiento del 7%) en el ejemplo de síntesis de referencia 261 como los compuestos del título.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 262

Trifluoroacetato de 6,6-difluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-diazepano

35 Se usó 6,6-difluoro-4-(4-fluorofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (10,2 mg, 0,0309 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 260 para obtener el compuesto del título como un producto en bruto (6,60 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 359.

Ejemplo de síntesis de referencia 263

40 Trifluoroacetato de 6,6-difluoro-1-fenil-1,4-diazepano

Se usó 6,6-difluoro-4-fenil-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (6,30 mg, 0,0202 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 261 para obtener el compuesto del título como un producto en bruto (6,40 mg) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 359.

45 Ejemplo de síntesis de referencia 264

4-(4-Fluorofenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo

50 A una disolución en tolueno (2,0 ml) de clorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,402 mmol) se le añadieron 1-fluoro-4-yodobenceno (446 mg, 2,01 mmol), terc-butóxido de sodio (77,3 mg, 0,804 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (41,1 mg, 0,0804 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 → 4/1) para obtener el compuesto del título (116 mg, rendimiento del 94%).

55 Ejemplo de síntesis de referencia 265

4-(4-Fluorofenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

60 Se usó 4-(4-fluorofenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (20,0 mg, 65,3 μmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 264 para obtener un producto en bruto (13,3 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

65 Ejemplo de síntesis de referencia 266

Clorhidrato de 6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina

5 Se usó 6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,344 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 184 para obtener un producto en bruto (49,3 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

Ejemplo de síntesis de referencia 267

10 Clorhidrato de 5-cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina

Se usó 5-cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,308 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 139 para obtener un producto en bruto (70,4 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 268

Clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

20 Se usó 4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,343 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 172 para obtener un producto en bruto (57,9 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

Ejemplo de síntesis de referencia 269

25 Clorhidrato de 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se usó 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,321 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 178 para obtener un producto en bruto (77,5 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 270

4-(4-Metiltiofen-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

35 A un producto en bruto sintetizado usando 4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (10,0 mg, 0,358 mmol) de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 26 se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 271

4-(2-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

45 Se usó [(2-bromo-5-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (115 mg, 0,360 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 128 para obtener el compuesto del título (68,0 mg, rendimiento del 54%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

Ejemplo de síntesis de referencia 272

50 [5-Fluoro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]metanol

A un producto en bruto obtenido mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132 usando 4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (68,0 mg, 0,161 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 271 se le añadieron etanol (2,0 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 273

3-Metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidropiridin-1,3(6H)-dicarboxilato de 3-metilo y 1-terc-butilo

65 A una disolución en tetrahidrofurano de diisopropilamiduro de litio (6,47 ml, 7,19 mmol) se le añadió 3-metil-4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 3-metilo y 1-terc-butilo (1,63 g, 5,99 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C

y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (1,28 ml, 7,78 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de esto, se elevó la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (714 mg, rendimiento del 30%).

10 Ejemplo de síntesis de referencia 274

4-(4-Fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidropiridin-1,3(6H)-dicarboxilato de 3-metilo y 1-terc-butilo

15 A una disolución en dimetoxietano (6,0 ml) de 3-metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-2,3-dihidropiridin-1,3(6H)-dicarboxilato de 3-metilo y 1-terc-butilo (300 mg, 0,743 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 273 se le añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (347 mg, 2,14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (102 mg, 0,0880 mmol), cloruro de litio (321 mg, 7,57 mmol) y disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (207 mg, rendimiento del 80%).

25 Ejemplo de síntesis de referencia 275

25 Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico

30 A una disolución en 1,4-dioxano (2,0 ml) de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-2,3-dihidropiridin-1,3(6H)-dicarboxilato de 3-metilo y 1-terc-butilo (207 mg, 0,590 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 274 se le añadieron hidróxido de litio (75,0 mg, 1,77 mmol) y agua (0,50 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a 90°C. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 66%).

35 Ejemplo de síntesis de referencia 276

4-(4-Fluorofenil)-5-[(metoxicarbonil)amino]-5-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución en tolueno (15 ml) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (130 mg, 0,387 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 275 se le añadieron difenilfosforazida (500 µl, 2,32 mmol) y trietilamina (809 µl, 5,80 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió metanol (15 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 85%).

Ejemplo de síntesis de referencia 277

50 [4-(4-Fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]carbamato de metilo

55 Se purificó un residuo obtenido mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132 usando 4-(4-fluorofenil)-5-[(metoxicarbonil)amino]-5-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,329 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 276 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 4/1) para obtener un producto en bruto (120 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 278

60 4-(4-Fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina

65 Al producto en bruto de [4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]carbamato de metilo (120 mg) obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 277 se le añadieron alcohol isopropílico (10 ml) e hidróxido de potasio (0,38 g, 6,70 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a 90°C. Después de completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,0 mg, rendimiento del 11%).

Ejemplo de síntesis de referencia 279

4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de 1-bromo-4-fluorobenceno (492 mg, 2,81 mmol) se le añadió n-butillitio (1,62 M, disolución en hexano) (1,73 ml, 2,81 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla resultante durante 40 minutos. A la disolución de reacción se le añadió una disolución en tetrahidrofurano de 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,34 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (729 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 280

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se usó 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,162 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 279 para obtener una mezcla de trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como los compuestos del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 359.

Ejemplo de síntesis de referencia 281

4-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en diclorometano (2,0 ml) de 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,194 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 279 se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (46,9 mg, 0,291 mmol) a -78°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de carbonato de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (54,4 mg) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 282

4-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidina

Se usó 4-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54,4 mg, 0,175 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 281 para obtener el compuesto del título como un producto en bruto mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 143.

Ejemplo de síntesis de referencia 283

4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usó 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,469 mmol) para obtener el compuesto del título (148 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 279.

Ejemplo de síntesis de referencia 284

Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se agitó una disolución en cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (2,0 ml) de 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (37,6 mg, 0,122 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 283 a temperatura ambiente durante 1 hora y, después de esto, se le añadió ácido clorhídrico 12 M (0,60 ml) a la disolución y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Además, se le añadió 12 M ácido clorhídrico (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2 días. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener una mezcla de clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como los compuestos del título.

Ejemplo de síntesis de referencia 285

4-(4-Fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol

Se usó 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30,0 mg, 0,0970 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 283 para obtener el compuesto del título como un producto en bruto mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 286

1-(5-Metiltiofen-3-il)piperazina

Se agitó una disolución en tolueno (3,0 ml) de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (559 mg, 3,00 mmol), 4-bromo-2-metiltiofeno (354 mg, 2,00 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (37,4 mg, 0,0600 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (36,6 mg, 0,0400 mmol) y terc-butóxido de sodio (481 mg, 5,00 mmol) a 120°C con un microondas durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1). Al producto en bruto obtenido se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M al residuo resultante, seguido por extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (111 mg, rendimiento del 30%).

Ejemplo de síntesis de referencia 287

1-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperazina

Se usó 6-bromo-3-cloro-2-metoxipiridina (134 mg, 0,600 mmol) para obtener el compuesto del título (113 mg, rendimiento del 83%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 286.

Ejemplo de síntesis de referencia 288

1-(5-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperazina

Se usó 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (38,0 mg, 0,200 mmol) para obtener el compuesto del título (41,5 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 286.

Ejemplo de síntesis de referencia 289

1H-Imidazol-1-carbonilcarbamidotioato de metilo

A sulfato de S-metilisotiurea (8,35 g, 30,0 mmol) se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (60 ml) y entonces se añadió lentamente 1,1'-carbonildiimidazol (9,73 g, 60,0 mmol) a 0°C con agitación, seguido por agitación de la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se recogió por filtración el sólido precipitado y se lavó el sólido obtenido con agua con hielo y se secó para obtener el compuesto del título (7,89 g, rendimiento del 72%).

Ejemplo de síntesis de referencia 290

N-[[[5-(Trifluorometil)tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo

Se llevó a reflujo una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) de 1H-imidazol-1-carbonilcarbamidotioato de metilo (5,70 g, 31,0 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 289. Se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (26 ml) de [5-(trifluorometil)-tiofen-2-il]metanamina (2,81 g, 15,5 mmol) a la disolución y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (3,28 g, rendimiento del 71%).

Ejemplo de síntesis de referencia 291

4-(Metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A N-[[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (2,68 g, 9,03 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 290 se le añadió ortoformiato de trietilo (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a 150°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se le añadió etanol (20 ml), seguido por enfriamiento de la mezcla resultante hasta 0°C. Se recogió por filtración el sólido precipitado y el sólido se lavó con etanol para obtener el compuesto del título (1,69 g, rendimiento del 61%).

Ejemplo de síntesis de referencia 292

6-Metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 A N-[[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (59,5 mg, 0,200 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 290 se le añadió ortoacetato de trietilo (0,60 ml) y se agitó la mezcla resultante a 150°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) para obtener el compuesto del título (45,8 mg, rendimiento del 71%).

Ejemplo de síntesis de referencia 293

6-Etil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Se usó ortopropionato de trietilo para obtener el compuesto del título (27,0 mg, rendimiento del 81%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 294

4-(Metiltio)-6-propil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Se usó ortobutirato de trietilo para obtener el compuesto del título (24,8 mg, rendimiento del 71%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 295

N-[[[5-Bromotiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo

30 Se usó (5-bromotiofen-2-il)metanamina (1,12 g, 5,64 mmol) para obtener el compuesto del título (1,45 g, rendimiento del 83%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 296

1-[[5-Bromotiofen-2-il]metil]-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Se usaron N-[[[5-bromotiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (700 mg, 2,27 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 295 y ortoformiato de trietilo para obtener el compuesto del título (547 mg, rendimiento del 76%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 297

1-[[5-Bromotiofen-2-il]metil]-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45 Se usó N-[[[5-bromotiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (749 mg, 2,43 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 295 para obtener el compuesto del título (576 mg, rendimiento del 71%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 298

N-[[[5-clorotiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo

50 Se usó (5-clorotiofen-2-il)metanamina (1,37 g, 9,32 mmol) para obtener el compuesto del título (2,34 g, rendimiento del 95%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 299

1-[[5-Clorotiofen-2-il]metil]-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se usó N-[[[5-clorotiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (1,00 g, 3,79 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 298 para obtener el compuesto del título (662 mg, rendimiento del 64%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 296.

Ejemplo de síntesis de referencia 300

65 1-[[5-Clorotiofen-2-il]metil]-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usó N-([5-(2-clorotiofen-2-il)metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo (1,34 g, 5,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 298 para obtener el compuesto del título (1,20 g, rendimiento del 82%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

- 5 Ejemplo de síntesis de referencia 301
- N-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo
- 10 Se usó [5-(trifluorometil)furan-2-il]metanamina (628 mg, 3,80 mmol) para obtener el compuesto del título (870 mg, rendimiento del 81%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.
- Ejemplo de síntesis de referencia 302
- 15 6-Metil-4-(metiltio)-1-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- Se usó N-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo (300 mg, 1,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 301 para obtener el compuesto del título (204 mg, rendimiento del 63%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.
- 20 Ejemplo de síntesis de referencia 303
- 4-(Metiltio)-1-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- 25 Se usó N-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo (569 mg, 2,02 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 301 para obtener el compuesto del título (268 mg, rendimiento del 42%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 296.
- Ejemplo de síntesis de referencia 304
- 30 N-([5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo
- Se usó [5-(terc-butil)tiofen-2-il]metanamina (327 mg, 1,94 mmol) para obtener el compuesto del título (547 mg, rendimiento del 99%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.
- 35 Ejemplo de síntesis de referencia 305
- 1-([5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- 40 Se usó N-([5-(terc-butil)tiofen-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo (191 mg, 0,67 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 304 para obtener el compuesto del título (109 mg, rendimiento del 55%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.
- Ejemplo de síntesis de referencia 306
- 45 1-([5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- Se usó N-([5-(terc-butil)tiofen-2-il]metil]amino)carbonil]carbamidato de metilo (348 mg, 1,22 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 304 para obtener el compuesto del título (275 mg, rendimiento del 73%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 296.
- 50 Ejemplo de síntesis de referencia 307
- Trifluorometanosulfonato de 5-[(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil]piridin-2-ilo
- 55 Se usó trifluorometanosulfonato de 5-(hidroximetil)piridin-2-ilo (1,68 g, 6,55 mmol) para obtener un producto en bruto (3,39 g) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.
- Ejemplo de síntesis de referencia 308
- 60 Trifluorometanosulfonato de 5-(aminometil)piridin-2-ilo
- Se usó trifluorometanosulfonato de 5-[(1,3-dioxoisindolin-2-il)metil]piridin-2-ilo (3,39 g, 6,55 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 307 para obtener un producto en bruto (2,84 g) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.
- 65

Ejemplo de síntesis de referencia 309

Trifluorometanosulfonato de 5-({3-[imino(metiltio)metil]ureido}metil)piridin-2-ilo

- 5 Se usó trifluorometanosulfonato de 5-(aminometil)piridin-2-ilo (1,81 g, 9,83 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 308 para obtener el compuesto del título (2,55 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 310

- 10 Trifluorometanosulfonato de 5-{{6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil}piridin-2-ilo
- Se usó trifluorometanosulfonato de 5-({3-[imino(metiltio)metil]ureido}metil)piridin-2-ilo (1,00 g, 2,69 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 309 para obtener el compuesto del título (568 mg, rendimiento del 53%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 311

- 20 Trifluorometanosulfonato de 5-{{4-(metiltio)-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil}piridin-2-ilo
- Se usó trifluorometanosulfonato de 5-({3-[imino(metiltio)metil]ureido}metil)piridin-2-ilo (1,00 g, 2,69 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 309 para obtener el compuesto del título (431 mg, rendimiento del 42%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 296.

25 Ejemplo de síntesis de referencia 312

N-[[{1-[5-(Trifluorometil)tiofen-2-il]etil}amino]carbonil]carbamidotioato de metilo

- 30 Se usó 1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etanamina (50,0 mg, 0,256 mmol) para obtener el compuesto del título (93,2 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 313

- 35 6-Metil-4-(metiltio)-1-{{1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- Se usó N-[[{1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil}amino]carbonil]carbamidotioato de metilo (93,2 mg, 0,299 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 312 para obtener el compuesto del título (54,4 mg, rendimiento del 41%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 314

1-(4-Metoxibencil)-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

- 45 Se llevó a reflujo una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 1H-imidazol-1-carbonilcarbamidotioato de metilo (921 mg, 5,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 289 y se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de 4-metoxibencilamina (343 mg, 2,50 mmol) a la disolución a reflujo, seguido por reflujo de la mezcla resultante durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener un compuesto. Se usó el compuesto obtenido para obtener el compuesto del título (355 mg, rendimiento en dos etapas del 48%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 291.

Ejemplo de síntesis de referencia 315

- 55 1-(4-Metoxibencil)-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
- Se usó el producto en bruto de N-[[{4-metoxifenil}metil]amino]carbonil]carbamidotioato de metilo para obtener el compuesto del título (631 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 316

[5-(Perfluoroetil)tiofen-2-il]metanol

- 65 Se usó el producto en bruto de ácido 5-(perfluoroetil)tiofen-2-carboxílico para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 217.

Ejemplo de síntesis de referencia 317

2-[[5-(Perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]isoindolin-1,3-diona

5 Se usó el producto en bruto de [5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metanol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 316 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 201.

10 Ejemplo de síntesis de referencia 318

[5-(Perfluoroetil)tiofen-2-il]metanamina

15 Se usó el producto en bruto de 2-[[5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]isoindolin-1,3-diona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 317 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 202.

Ejemplo de síntesis de referencia 319

20 N-[[[5-(Perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo

25 Se usó el producto en bruto de [5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metanamina sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 318 para obtener el compuesto del título (5,00 mg, rendimiento en cinco etapas del 7%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 320

6-Metil-4-(metiltio)-1-[[5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Se usó N-[[[5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo (5,00 mg, 0,0144 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 319 para obtener el compuesto del título (20,0 mg, rendimiento del 37%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 321

35 N-[[[4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo

40 Se usó (4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metanamina (355 mg, 2,12 mmol) para obtener el compuesto del título (410 mg, rendimiento del 68%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 322

4-(Metiltio)-1-[(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45 Se usó N-[[[4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo (200 mg, 0,706 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 321 para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 63%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 296.

Ejemplo de síntesis de referencia 323

50 6-Metil-4-(metiltio)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Se usó N-[[[4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo (210 mg, 0,741 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 321 para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 44%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 324

60 N-[[[Adamantan-1-il]metil]amino]carbonil]carbamimidotioato de metilo

Se usó adamantan-1-ilmetanoamina (118 µl, 0,666 mmol) para obtener un producto en bruto (250 mg) del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 325

65 1-(Adamantan-1-ilmetil)-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usó el producto en bruto de N-(((adamantan-1-il)metil]amino)carbonil)carbamimidotoato de metilo (250 mg) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 324 para obtener el compuesto del título (103 mg, rendimiento en dos etapas del 51%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

5 Ejemplo de síntesis de referencia 326
 N-(((4-Clorobencen-1-il)metil]amino)carbonil)carbamimidotoato de metilo
 10 Se usó 4-clorobencilamina (142 mg, 1,00 mmol) para obtener el compuesto del título (232 mg, rendimiento del 90%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 290.

Ejemplo de síntesis de referencia 327

15 2-(((3-(4-Clorobencil)ureido)(metiltio)metilen}amino)-2-oxoacetato de etilo
 A una disolución en diclorometano (2,0 ml) de N-(((4-clorobencen-1-il)metil]amino)carbonil)carbamimidotoato de metilo (257 mg, 1,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 326 se le añadieron trietilamina (279 µl, 2,00 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (162 µl, 1,50 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (221 mg, rendimiento del 62%).

Ejemplo de síntesis de referencia 328

25 [1-(4-Clorobencil)-4-(metiltio)-6-oxo-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]acetato de metilo
 Se agitó una disolución en oxicloruro de fósforo (3,0 ml) de 2-(((3-(4-clorobencil)ureido)(metiltio)metilen}amino)-2-oxoacetato de etilo (201 mg, 0,616 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 327 a 80°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió la disolución de reacción a cloroformo-disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 → 0/1) para obtener el compuesto del título (219 mg, cuantitativo).

Ejemplo de síntesis de referencia 329

2-(((Metiltio)(3-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]ureido)metilen}amino)-2-oxoacetato de etilo
 40 Se usó N-(((5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]amino)carbonil)carbamimidotoato de metilo (500 mg, 1,68 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 290 para obtener el compuesto del título (382 mg, rendimiento del 57%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 327.

Ejemplo de síntesis de referencia 330

45 [4-(Metiltio)-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]acetato de metilo
 Se usó 2-(((metiltio)(3-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]ureido)metilen}amino)-2-oxoacetato de etilo (382 mg, 0,961 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 329 para obtener el compuesto del título (276 mg, rendimiento del 76%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 328.

Ejemplo de síntesis de referencia 331

55 6-Metoxi-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Se usó tetrametoximetano para obtener el compuesto del título (64,4 mg, rendimiento del 95%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

Ejemplo de síntesis de referencia 332a

60 (R)-1-(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Ejemplo de síntesis de referencia 332b

65 (S)-1-(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

5 A una disolución en tetrahidrofurano (1,2 ml) y agua (2,0 ml) de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (158 mg, 0,817 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 se le añadió carbonato de sodio (104 mg, 0,981 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con agua. Después de esto, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3 → 1/1) para obtener un compuesto (156 mg, rendimiento del 62%) del ejemplo de síntesis de referencia 332a como el compuesto del título.

10 Alternativamente, se usó (S)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (188 mg, 0,972 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 138 para obtener un compuesto (189 mg, rendimiento del 63%) de 332b como el compuesto del título mediante síntesis de manera similar.

Ejemplo de síntesis de referencia 333a

15 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis de referencia 333b

20 (S)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 A una disolución en ácido acético (1,6 ml) y agua (0,30 ml) de (R)-1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (155 mg, 0,505 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 332a se le añadió acetato de sodio (155 mg, 1,89 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C. Se recogió por filtración el sólido precipitado y se lavó el sólido con agua para obtener un compuesto (122 mg, rendimiento del 77%) del ejemplo de síntesis de referencia 333a como el compuesto del título.

30 Alternativamente, se usó (S)-1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (189 mg, 0,616 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 332b para obtener un compuesto (108 mg, rendimiento del 61%) de 333b como el compuesto del título mediante síntesis de manera similar.

Ejemplo de síntesis de referencia 334

35 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 A 1-(4-metoxibencil)-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (1,39 g, 5,0 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 315 se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a reflujo. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadieron 1,4-dioxano (10 ml), (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (966 mg, 5,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 y N,N-diisopropiletilamina (1,92 g, 10,0 mmol) a la disolución concentrada, seguido por reflujo de la mezcla resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (1,41 g, rendimiento del 94%).

Ejemplo de síntesis de referencia 335

50 1-(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol

Se usó 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (300 mg, 1,55 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 40b para obtener el compuesto del título (445 mg, rendimiento del 94%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 341.

55 Ejemplo de síntesis de referencia 336

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se usó 1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (235 mg, 0,766 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 335 para obtener el compuesto del título (127 mg, rendimiento del 58%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 342.

Ejemplo de síntesis de referencia 337

65 (R)-4-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1,3,5-triazin-2-amina

5 A una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) y agua (0,80 ml) de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (166 mg, 1,11 mmol) y carbonato de sodio (141 mg, 1,33 mmol) se le añadió clorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-amina (200 mg, 1,11 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 30 a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto en bruto.

10 Ejemplo de síntesis de referencia 338

(R)-4-[[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 A (R)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1,3,5-triazin-2-amina sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 337 se le añadieron acetato de sodio (153 mg, 1,11 mmol), ácido acético (2,0 ml) y agua (0,40 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió la disolución de reacción a disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (65,0 mg, rendimiento en dos etapas del 15%).

20 Ejemplo de síntesis de referencia 339

6-Metil-4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se usó 1-(p-tolil)piperazina (250 mg, 1,42 mmol) en vez de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol para obtener el compuesto del título (312 mg, rendimiento del 77%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 334.

Ejemplo de síntesis de referencia 340

30 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Se usó 1-(4-fluorofenil)piperazina (1,25 g, 6,94 mmol) en vez de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol para obtener el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 82%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 334.

Ejemplo de síntesis de referencia 341

40 2-Cloro-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazina

45 A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (4,0 ml) de clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,43 g, 6,67 mmol) y carbonato de sodio (1,56 g, 14,7 mol) se le añadió 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1,00 g, 6,67 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción y se lavó la mezcla resultante con cada una de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener el compuesto del título (1,64 g, rendimiento del 85%).

50 Ejemplo de síntesis de referencia 342

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 A una disolución en ácido acético (9,0 ml) y agua (1,8 ml) de 2-cloro-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazina (900 mg, 3,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 341 se le añadió acetato de sodio (900 mg, 11,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo obtenido, seguido por agitación de la mezcla resultante a 0°C. Se recogió por filtración el sólido precipitado y el sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (750 mg, rendimiento del 89%).

60 Ejemplo de síntesis de referencia 343

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Se usó clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (250 mg, 1,42 mmol) en vez de (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol para obtener el compuesto del título (85,0 mg, rendimiento en dos etapas del 60%)

mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 334.

Ejemplo de síntesis de referencia 344

5 2-Cloro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazina

Se usó 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,94 g, 19,4 mmol) para obtener el compuesto del título (4,21 g, rendimiento del 96%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 341.

10

Ejemplo de síntesis de referencia 345

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2-ol

15 Se usó 2-cloro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazina (4,21 g, 13,1 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 344 para obtener el compuesto del título (5,17 g, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 342.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 346

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se usaron 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2-ol (3,32 g, 10,9 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 345 y 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)tiofeno para obtener el compuesto del título (2,36 g, rendimiento del 46%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 16.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 347

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 A una disolución en cloroformo (3,0 ml) de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (128 mg, 0,500 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 11 se le añadieron trietilamina (70,0 μ l, 0,500 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (156 mg, 0,750 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 \rightarrow 4/1) para obtener el compuesto del título (86,0 mg, rendimiento del 40%).

40

Ejemplo de síntesis de referencia 348

4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45

A una disolución en 1,4-dioxano (1,0 ml) de 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (321 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 292 se le añadió 4-piperidinol (202 mg, 2,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 10 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 \rightarrow 10/1) para obtener el compuesto del título (374 mg, rendimiento del 100%).

50

Ejemplo de síntesis de referencia 349

55 Metanosulfonato de 1-(6-metil-4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilo

A una disolución en diclorometano (2,0 ml) de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (374 mg, 1,00 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 348 y trietilamina (557 μ l, 4,00 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (155 μ l, 2,00 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con diclorometano. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y, después de esto, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (453 mg, rendimiento del 100%).

60

65 Ejemplo de síntesis de referencia 350

4-(6-Metil-4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se usaron 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (309 mg, 0,962 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 292 y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (269 mg, 1,44 mmol) para obtener el compuesto del título (429 mg, rendimiento del 97%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348.

Ejemplo de síntesis de referencia 351

6-Metil-4-(piperazin-1-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usó 4-(6-metil-4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (429 mg, 0,933 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 350 para obtener el compuesto del título (335 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 352

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-metoxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usaron 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (294 mg, 1,08 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 342 y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (162 μ l, 1,19 mmol) para obtener el compuesto del título (346 mg, rendimiento del 82%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 16.

Ejemplo de síntesis de referencia 353

4-[5-Cloro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usó 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0212 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190 para obtener el compuesto del título como un producto en bruto mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68.

Ejemplo de síntesis de referencia 354

4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó una mezcla que contenía una cantidad igual de ambos enantiómeros de 4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,85 mmol) sintetizados en el ejemplo de síntesis de referencia 131 y el ejemplo de síntesis de referencia 136 para obtener el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 92%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 133.

Ejemplo de síntesis de referencia 355

3,3-bis(Hidroximetil)-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,02 mmol) se le añadieron agua (2,0 ml) y carbonato de potasio (10,4 mg, 0,0750 mmol) a temperatura ambiente y, después de esto, se calentó la mezcla hasta 40°C, seguido por la adición de formaldehído (disolución acuosa al 36%) (0,795 mg, 9,54 mmol) y agitación de la mezcla resultante durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener el compuesto del título (52,0 mg, rendimiento del 4%).

Ejemplo de síntesis de referencia 356

3,3-bis[(Metoximetoxi)metil]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución en diclorometano (7,0 ml) de 3,3-bis(hidroximetil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (376 mg, 1,45 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 355 se le añadieron N,N-diisopropilpropiletilamina (469 mg, 3,63 mmol) y cloro(metoxi)metano (245 mg, 3,05 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla de reacción resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 \rightarrow 1/2) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento del 46%).

Ejemplo de síntesis de referencia 357

5,5-bis[(Metoximetoxi)metil]-4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución en tetrahidrofurano (6,0 ml) de 3,3-bis[(metoximetoxi)metil]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (233 mg, 0,671 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 356 se le añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) (740 μ l, 0,740 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Después de esto, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (287 mg, 0,804 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0→1/1) para obtener el compuesto del título (211 mg, rendimiento del 66%).

Ejemplo de síntesis de referencia 358

15 4-(4-Fluorofenil)-5,5-bis[(metoximetoxi)metil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se usó 5,5-bis[(metoximetoxi)metil]-4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (211 mg, 0,439 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 357 para obtener el compuesto del título (104 mg, rendimiento del 56%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 359

Trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

25 A una disolución en diclorometano (0,80 ml) de 4-(4-fluorofenil)-5,5-bis[(metoximetoxi)metil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (40,0 mg, 0,0940 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 358 se le añadió ácido trifluoroacético (40,0 μ l, 0,538 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 360

4-(4-Fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se usó 4-(4-fluorofenil)-5,5-bis[(metoximetoxi)metil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,118 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 358 para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 98. Se usó el producto en bruto en el siguiente procedimiento tal cual estaba.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 361

4-(4-Fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidina

45 Se usó el producto en bruto de 4-(4-fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 360 para obtener el compuesto del título (58,8 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 132.

Ejemplo de síntesis de referencia 362

50 4-{4-(4-Fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidin-1-il}-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Se usó 4-(4-fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidina (58,8 mg, 0,180 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 361 para obtener el compuesto del título (14,0 mg, rendimiento del 16%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348.

Ejemplo de síntesis de referencia 363

60 4-[11-(4-Fluorofenil)-2,4-dioxa-8-azaespiro[5,5]undecan-8-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 A una disolución en 1,4-dioxano (600 μ l) de 4-{4-(4-fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]piperidin-1-il}-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 16,6 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 362 se le añadió ácido clorhídrico 12 M (200 μ l) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas. A una disolución saturada de carbonato de sodio en cloroformo se añadió gota a gota la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla resultante con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/4 → 0/1) para obtener el compuesto del título (6,60 mg, rendimiento del 76%).

5 Ejemplo de síntesis de referencia 364

(R)-4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

10 A una disolución en 1,4-dioxano (500 µl) y agua (100 µl) de (R)-4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,132 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 131 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (17,0 mg, 0,405 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 115°C durante 10 horas. Después de completarse la reacción, se analizó la disolución de reacción con cromatografía en columna quiral para medir la pureza óptica.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 365

(S)-4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

20 A una disolución en 1,4-dioxano (500 µl) y agua (100 µl) de (S)-4-(4-fluorofenil)-5-(pivaloiloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,132 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 136 se le añadió hidróxido de litio monohidratado (17,0 mg, 0,405 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 115°C durante 10 horas. Después de completarse la reacción, se analizó la disolución de reacción con cromatografía en columna quiral para medir la pureza óptica.

25 Ejemplo de síntesis de referencia 366

1-(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol

30 Se usó 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol (705 mg, 3,33 mmol) para obtener el compuesto del título (370 mg, rendimiento del 34%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 341.

Ejemplo de síntesis de referencia 367

35 4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se usó 1-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol (200 mg, 0,615 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 366 para obtener el compuesto del título (400 mg) como un producto en bruto mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 342.

40 Ejemplo de síntesis de referencia 368

7-Bencil-9-(4-fluorofenil)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol

45 A bromuro de 4-fluorobenceno magnesio (disolución 2 M en dietil éter) (5,0 ml, 10,0 mmol) se le añadió gota a gota (1R,5S)-7-bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ona (462 mg, 2,00 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 minuto. Después de completarse la reacción, se añadieron agua y disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la disolución de reacción y se realizó una extracción a partir de la mezcla de reacción resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (basada en amino) (hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (156 mg, rendimiento del 24%).

50 Ejemplo de síntesis de referencia 369

9-(4-Fluorofenil)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol

55 Se usó 7-bencil-9-(4-fluorofenil)-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (72,5 mg, 0,231 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 368 para obtener el compuesto del título (35,6 mg, rendimiento del 65%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 226.

60 Ejemplo de síntesis de referencia 370

[trans-3-Amino-1-(4-fluorofenil)ciclobutil]metanol

65 A una disolución en tetrahidrofurano (5,0 ml) de trans-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxyciclobutano-carboxilato de metilo (177 mg, 5,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 255 se le añadió hidruro de litio y aluminio (38,0 mg, 1,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de

completarse la reacción, se añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y tetrahidrofurano a la disolución de reacción y se filtró la mezcla resultante con Celite, seguido por concentración del filtrado a presión reducida. Al producto en bruto obtenido se le añadió diclorometano y se secó la mezcla resultante sobre sulfato de sodio anhidro y se redujo la presión para obtener el compuesto del título (95,3 mg, rendimiento del 98%).

5 Ejemplo de síntesis de referencia 371
 N-(trifluoroacetil)-N'-([5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil)carbamoil)carbamidotioato de metilo
 10 Se usaron N-([5-(trifluorometil)tiofen-2-il]amino)carbonil)carbamidotioato de metilo (29,7 mg, 0,100 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 290 y ácido trifluorooperacético (1,0 ml) para obtener un producto en bruto del compuesto del título mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 327.

15 Ejemplo de síntesis de referencia 372
 4-(Metiltio)-6-(trifluorometil)-1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Se usó el producto en bruto de N-(trifluoroacetil)-N'-([5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil)carbamoil)carbamidotioato de metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 371 para obtener el compuesto del título (21,3 mg, rendimiento del 57%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 328.

20 Ejemplo de síntesis de referencia 373
 N-([2-(Trifluorometil)tiazol-5-il]metil)amino)carbonil)carbamidotioato de metilo
 25 Se usó [2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metanamina (370 mg, 2,03 mmol) para obtener el compuesto del título (607 mg, cuantitativo) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 289.

30 Ejemplo de síntesis de referencia 374
 6-Metil-4-(metiltio)-1-[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Se usó N-([2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil)amino)carbonil)carbamidotioato de metilo (607 mg, 2,03 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 373 para obtener el compuesto del título (630 mg, rendimiento del 97%) mediante síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 292.

35 Ejemplo de síntesis 1
 1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 40 A una disolución en N,N-dimetilformamida (170 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (8,48 g, 30,8 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadieron bromuro de 4-clorobencilo (6,32 g, 30,9 mmol) y carbonato de potasio (5,11 g, 37,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 1 hora y a 70°C durante 3 horas. A la disolución de reacción se le añadieron bromuro de 4-clorobencilo (1,90 g, 9,25 mmol) y carbonato de potasio (2,13 g, 15,4 mmol) y se agitó la disolución de reacción resultante a 70°C adicionalmente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se filtró el sólido resultante y se secó a presión reducida. Se resuspendió el sólido resultante en acetato de etilo y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtró el sólido y se secó a presión reducida. Se realizaron estas operaciones desde la suspensión del sólido hasta el segundo secado del sólido dos veces para obtener el compuesto del título (6,49 g, rendimiento: 53%).

En los ejemplos de síntesis 2 a 10 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 1. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

55 Ejemplo de síntesis 2
 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(4-nitrobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 18%

60 Ejemplo de síntesis 3
 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Rendimiento: 23%

Ejemplo de síntesis 4

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Rendimiento: 24%

Ejemplo de síntesis 5

1-[4-(terc-Butil)bencil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10

Rendimiento: 25%

Ejemplo de síntesis 6

15 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 12%

Ejemplo de síntesis 7

20

1-(3-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

25 Ejemplo de síntesis 8

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 8,5%

30

Ejemplo de síntesis 9

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(3-metilbencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Rendimiento: 37%

Ejemplo de síntesis 10

1-(3-Fluorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40

Rendimiento: 23%

Ejemplo de síntesis 11

45 1-[[3-(terc-Butil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,18 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadieron 3-(terc-butil)-5-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (50 mg, 0,21 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 61, carbonato de potasio (75,3 mg, 0,54 mmol) y yoduro de sodio (2,7 mg, 0,02 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 8 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción resultante tres veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo/cloroformo = 1/1) y se recristalizó el producto purificado en cloroformo/hexano para obtener el compuesto del título (8,3 mg, rendimiento: 11%).

50

55

En los ejemplos de síntesis 12 a 24 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

60 Ejemplo de síntesis 12

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(4-metoxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 25%

65

Ejemplo de síntesis 13

1-(2-Fluorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 21%

5

Ejemplo de síntesis 14

5-([4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)furano-2-carboxilato de etilo

10

Rendimiento: 4,7%

Ejemplo de síntesis 15

1-([3-(terc-Butil)-1H-pirazol-5-il]metil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15

Rendimiento: 13%

Ejemplo de síntesis 16

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-([2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20

Rendimiento: 19%

Ejemplo de síntesis 17

25

1-(Benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 10%

30

Ejemplo de síntesis 18

1-([5-Clorobenzofuran-2-il]metil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35

Rendimiento: 26%

Ejemplo de síntesis 19

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-([3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40

Rendimiento: 36%

Ejemplo de síntesis 20

1-([5-Clorotiofen-2-il]metil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45

Rendimiento: 26%

Ejemplo de síntesis 21

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-([5-(trifluorometil)furano-2-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50

Rendimiento: 29%

Ejemplo de síntesis 22

55

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 2,3%

60

Ejemplo de síntesis 23

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-([3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65

Rendimiento: 2,1%

Ejemplo de síntesis 24

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 40%

5

Ejemplo de síntesis 25

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 A una disolución en N,N-dimetilformamida (1 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,18 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadieron 4-metilbencenosulfonato de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metilo (121 mg, 0,36 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 51 y carbonato de potasio (99 mg, 0,72 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 2 horas. A la disolución de
15 disolución de reacción se le añadió 4-metilbencenosulfonato de [5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metilo (500 mg, 0,48 mmol) y se agitó la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (9,4 mg, rendimiento: 12%).

20

En los ejemplos de síntesis 26 a 30 y 32 a 33 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 25. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 26

25

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 4,4%

30 Ejemplo de síntesis 27

1-[[3-Ciclohexil-1H-pirazol-1-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 2,0%

35

Ejemplo de síntesis 28

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 8,3%

Ejemplo de síntesis 29

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45

Rendimiento: 8,9%

Ejemplo de síntesis 30

50 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 3,0%

Ejemplo de síntesis 31

55

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 3-(4-clorobencil)-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (1,11 g, 2,67 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 19 de manera similar al ejemplo de síntesis 66 para
60 obtener el compuesto del título (180 mg, rendimiento: 16%).

Ejemplo de síntesis 32

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65

Rendimiento: 16%

Ejemplo de síntesis 33

5 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-{2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 9,0%

Ejemplo de síntesis 34

10 5-(terc-butil)-1-({4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Ejemplo de síntesis 35

15 3-(terc-Butil)-1-({4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se agitó una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de 3-(terc-butil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (196 mg, 1,00 mmol), paraformaldehído (36 mg, 1,20 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (15 µl, 0,1 mmol) a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción y al filtrado se le añadieron trietilamina (209 µl, 1,50 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (229 mg, 1,20 mmol), seguido por agitación de la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió agua y se extrajo la disolución de reacción resultante con acetato de etilo, seguido por concentración de la fase orgánica resultante a presión reducida. A una disolución en N,N-dimetilformamida (1 ml) del residuo resultante anterior y 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (138 mg, 0,50 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadieron carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol) y yoduro de sodio (7,5 mg, 0,05 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa para obtener el compuesto del ejemplo de síntesis 34 (rendimiento: 2%) y el compuesto del ejemplo de síntesis 35 (rendimiento: 2%).

Ejemplo de síntesis 36

1-(4-Clorobencil)-6-(dimetilamino)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 A una disolución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (100 mg, 0,36 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 3 se le añadieron cloruro de 4-clorobencilo (69 mg, 0,43 mmol), carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmol) y yoduro de sodio (54 mg, 0,36 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1 mg, rendimiento: 1%).

Ejemplo de síntesis 37

45 4-[4-(3-Metoxifenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución en 1,4-dioxano (1,0 ml) de 4-(piperazin-1-il)-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50 mg, 0,07 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 17, 1-bromo-3-metoxibenceno (8,6 µl, 0,07 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,2 mg, 0,007 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,5 mg, 0,01 mmol) y carbonato de cesio (44 mg, 0,14 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (9,4 mg, rendimiento: 32%).

55 En los ejemplos de síntesis 38 a 63 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 37. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 38

60 4-[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 6,8%

Ejemplo de síntesis 39

65

- 4-[4-(m-Tolil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 4,5%
- 5 Ejemplo de síntesis 40
 4-[4-(3-Ciclopropilfenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 36%
- 10 Ejemplo de síntesis 41
 1-[[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 36%
- 15 Ejemplo de síntesis 42
 1-[[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)ona
 Rendimiento: 15%
- 20 Ejemplo de síntesis 43
 1-[[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-(4-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 14%
- 25 Ejemplo de síntesis 44
 4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 19%
- 30 Ejemplo de síntesis 45
 4-{4-[4-(Trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il}-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 7,5%
- 35 Ejemplo de síntesis 46
 4-[4-(4-Etilfenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 5,6%
- 40 Ejemplo de síntesis 47
 4-{4-[4-(1,1,2,2-Tetrafluoroetoxi)fenil]piperazin-1-il}-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 5,5%
- 45 Ejemplo de síntesis 48
 4-[4-(4-Fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 6,0%
- 50 Ejemplo de síntesis 49
 4-[4-(4-Oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2,il)piperazin-1-il]benzonitrilo
 Rendimiento: 17%
- 60 Ejemplo de síntesis 50

3-[4-(4-Oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzoato de metilo
 Rendimiento: 12%

5 Ejemplo de síntesis 51

2-Fluoro-5-[4-(4-oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzocitrilo
 Rendimiento: 6,9%

10 Ejemplo de síntesis 52

4-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 12%

Ejemplo de síntesis 53

20 4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 9,2%

Ejemplo de síntesis 54

25 3-[4-(4-Oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzocitrilo
 Rendimiento: 17%

Ejemplo de síntesis 55

30 4-[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 16%

35 Ejemplo de síntesis 56

4-{4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 17%

40 Ejemplo de síntesis 57

4-[4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 24%

Ejemplo de síntesis 58

50 1-[[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-[4-(3,4,5-trifluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 20%

Ejemplo de síntesis 59

55 4-[4-(o-Tolil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 3,9%

Ejemplo de síntesis 60

60 4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 7,0%

65 Ejemplo de síntesis 61

2-Cloro-5-[4-(4-oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzoato de etilo

Rendimiento: 15%

5

Ejemplo de síntesis 62

2-Cloro-5-[4-(4-oxo-5-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo

10 Rendimiento: 12%

Ejemplo de síntesis 63

4-[4-(2-Metil-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15

Rendimiento: 18%

Ejemplo de síntesis 64

20 4-[4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (189 mg, 0,65 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 86 y 4-metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo (413 mg, 1,29 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 15 de manera similar al ejemplo de síntesis 1 para obtener el compuesto del título (21 mg, rendimiento: 7,4%).

25

Ejemplo de síntesis 65

30 6-Butoxi-1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución de 6-cloro-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 2 en una mezcla de disolventes de N,N-dimetilformamida (1 ml) y 1,2-dimetoxietano (1 ml) se le añadió hidruro de litio (1,3 mg, 0,16 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió bromuro de 4-clorobencilo (40 mg, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces a 60°C durante 2 horas. A continuación, a temperatura ambiente, se añadieron 1-butanol (30 µl, 0,32 mmol) e hidruro de litio (2,6 mg, 0,32 mmol) a la mezcla resultante y se agitó la mezcla resultante durante 30 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina de tipo amino (hexano/acetato de etilo = 1/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 21%).

35

40

Ejemplo de síntesis 66

45 1-{4-[(4-Clorobencil)oxi]bencil}-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

3-{4-[(4-Clorobencil)oxi]bencil}-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona

En atmósfera de argón, a una disolución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0,69 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 18 se le añadió hidruro de litio (12 mg, 1,51 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 1-cloro-4-[[4-(clorometil)fenoxi]metil]benceno (183 mg, 0,69 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 2 horas y a 70°C durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadieron agua y etanol a la disolución de reacción y se filtró el sólido resultante para obtener un producto en bruto de un precursor (66St) del compuesto del título, que se usó tal cual estaba en la siguiente reacción a continuación.

50

55

1-{4-[(4-Clorobencil)oxi]bencil}-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metoxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (4 ml) de un producto en bruto (0,69 mmol) de 3-{4-[(4-clorobencil)oxi]bencil}-6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-diona se le añadieron carbonato de potasio (332 mg, 2,40 mmol) y yoduro de metilo (137 µl, 2,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (26 mg, rendimiento en dos etapas: 7%).

60

65

Ejemplo de síntesis 67

1-[(2H-Indazol-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 A una disolución en diclorometano de 4-metilbencenosulfonato de {4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H-il)metil} (165 mg, 0,36 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 4 se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (65 µl, 0,44 mmol) y 1H-indazol (43 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento: 5,2%).

10 Ejemplo de síntesis 68

4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 A una disolución en diclorometano (1,0 ml) de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (14 mg, 0,03 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 91a se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y al concentrado resultante se le añadieron agua y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lavó un sólido depositado con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,4 mg, rendimiento: 55%).

20 Ejemplo de síntesis 69

4-(4-Fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se realizó la síntesis usando 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7,4 mg, 0,02 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 91b de manera similar al ejemplo de síntesis 68 para obtener el compuesto del título (6,9 mg, rendimiento: 98%).

30 Ejemplo de síntesis 70

4-(4-Fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Ejemplo de síntesis 71

4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Se realizó la síntesis usando la mezcla (21 mg) de 4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona y 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona que se sintetizaron en el ejemplo de síntesis de referencia 91 de manera similar al ejemplo de síntesis 68. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía de alta resolución preparativa para obtener el compuesto del título del ejemplo de síntesis 70 (3,0 mg, rendimiento: 16%) y el compuesto del título del ejemplo de síntesis 71 (7,5 mg, rendimiento: 37%).

45 Ejemplo de síntesis 72

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(3,3-dimetilbutil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50 A una disolución en diclorometano (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (31 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9 y 3,3-dimetilbutanal (13 µl, 0,10 mmol) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua saturada con bicarbonato de sodio a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y al residuo resultante se le añadió acetato de etilo. Se filtró el sólido resultante y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 28%).

55 Ejemplo de síntesis 73

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se realizó la síntesis usando 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (31 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9 y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10 mg, 0,10 mmol) de manera similar al ejemplo de síntesis 72 para obtener el compuesto del título (2,6 mg, rendimiento: 6,6%).

65 Ejemplo de síntesis 74

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorobenzoil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (31 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9 se le añadieron trietilamina (28 μ l, 0,20 mmol) y cloruro de 4-fluorobenzoílo (18 μ l, 0,15 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/4 \rightarrow 0/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 63%).

Ejemplo de síntesis 75

4-[5-(4-Clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo

Se realizó la síntesis usando 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9 y yoduro de 3-metil-1-[[1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il]oxi]carbonil]-1H-imidazol-3-io (89 mg, 0,25 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 48 de manera similar al ejemplo de síntesis 74 para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 56%).

Ejemplo de síntesis 76

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se agitó una suspensión en N,N-dimetilformamida (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (31 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9, 2-cloro-5-nitropiridina (16 mg, 0,10 mmol) y carbonato de potasio (18 mg, 0,20 mmol) a 100°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice preparativa para obtener el compuesto del título (2,1 mg, rendimiento: 4,9%).

Ejemplo de síntesis 77

1-(4-Clorobencil)-4-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (31 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9 y 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (18 mg, 0,10 mmol) de manera similar al ejemplo de síntesis 76 para obtener el compuesto del título (1,7 mg, rendimiento: 3,7%).

Ejemplo de síntesis 78

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(5-clorotiofen-2-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se agitó una suspensión en N,N-dimetilaminoetanol (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (30 mg, 0,10 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 9, 2-bromo-5-clorotiofeno (110 μ l, 0,10 mmol), cobre (3,0 mg, 0,05 mmol), yoduro de cobre(I) (9 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (43 mg, 0,20 mmol) a 80°C durante 3 días. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con éter y acetato de etilo a partir de la disolución de reacción resultante. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (0,5 mg, rendimiento: 1,2%).

Ejemplo de síntesis 79

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en cloroformo (1,1 ml) de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (59 mg, 0,23 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 11 se le añadieron carbonato de potasio (80 mg, 0,58 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperidin-4-amina (66 mg, 0,34 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 83 y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la disolución de reacción y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción resultante. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/5 \rightarrow 0/1 y, a continuación, acetato de etilo/metanol = 19/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 52%).

En los ejemplos de síntesis 80 a 83, 85 a 97 y 100 a 106 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 79. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

5 Ejemplo de síntesis 80

1-(4-Clorobencil)-4-{4-[(4-fluorofenil)amino]piperidin-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 47%

10

Ejemplo de síntesis 81

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il][metil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 34%

Ejemplo de síntesis 82

(R)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20

Rendimiento: 47%

Ejemplo de síntesis 83

25 (S)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 42%

Ejemplo de síntesis 84

30

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(5-fluoro-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en acetonitrilo (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-hidroxi-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (20 mg, 0,08 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 10 se le añadieron (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (47 mg, 0,10 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (15 µl, 0,10 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos. A la disolución de reacción se le añadió 5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-tiona (25 mg, 0,10 mmol) y se agitó la disolución de reacción resultante a 80°C durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 1/1 (v/v)) para obtener el compuesto del título (0,8 mg, rendimiento: 2,0%).

35

40

Ejemplo de síntesis 85

1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45

Rendimiento: 31%

Ejemplo de síntesis 86

50 (R)-1-(4-Clorobencil)-4-([[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metil]amino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 3,4%

Ejemplo de síntesis 87

55

1-(4-Clorobencil)-4-{3-[(4-fluorobencil)oxi]azetidín-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 11%

60 Ejemplo de síntesis 88

1-(4-Clorobencil)-4-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 3,1%

65

Ejemplo de síntesis 89

1-(4-Clorobencil)-4-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 4,9%

5

Ejemplo de síntesis 90

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

10

Rendimiento: 18%

Ejemplo de síntesis 91

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidín-1-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

15

Rendimiento: 36%

Ejemplo de síntesis 92

20 (R)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)pirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 37%

Ejemplo de síntesis 93

25

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)pirrolidín-3-il][metil]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 38%

30 Ejemplo de síntesis 94

(3R,4R)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 2,4%

35

Ejemplo de síntesis 95

(3R)-1-(4-Clorobencil)-4-[[4-fluoro-1-(4-fluorofenil)pirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

40

Rendimiento: 8,2%

Ejemplo de síntesis 96

45 (R)-1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazín-1-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 19%

Ejemplo de síntesis 97

50 1-(4-Clorobencil)-4-([2-[(4-fluorofenil)amino]etil]amino)-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 8,9%

Ejemplo de síntesis 98

55

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazól-1-il]metil]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidín-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazól-1-il]metil]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona (76 mg, 0,17 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 89 de manera similar al ejemplo de síntesis 114 para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 84%).

60

Ejemplo de síntesis 99

65 4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidín-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-

triazin-2(1H)-ona (20 mg, 0,04 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 90 de manera similar al ejemplo de síntesis 114 para obtener el compuesto del título (18 mg, rendimiento: 97%).

Ejemplo de síntesis 100

5

1-(4-Clorobencil)-4-{3-[(4-fluorofenil)tio]azetidín-1-il}-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 28%

10 Ejemplo de síntesis 101

1-(4-Clorobencil)-4-{3-[(4-fluorobencil)tio]azetidín-1-il}-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 54%

15

Ejemplo de síntesis 102

(S)-1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazín-1-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

20

Rendimiento: 7,5%

Ejemplo de síntesis 103

1-(4-Clorobencil)-4-[2-(4-fluorobencil)morfolín]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

25

Rendimiento: 0,6%

Ejemplo de síntesis 104

30

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)-2-oxopirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 4,0%

Ejemplo de síntesis 105

35

(R)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorobencil)pirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 5,0%

40

Ejemplo de síntesis 106

(S)-1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorobencil)pirrolidín-3-il]amino]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

Rendimiento: 9,0%

45

Ejemplo de síntesis 107

1-(4-Clorobencil)-4-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

50

A una disolución en diclorometano (1,0 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona (15 mg, 0,04 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 90 se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (10 µl, 0,04 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de completarse la reacción, se añadió diclorometano a la disolución de reacción y se lavó la disolución de reacción resultante con agua saturada con bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió gel de sílice y se filtró la mezcla, seguido por lavado de la mezcla con acetato de etilo. Se concentró el residuo a presión reducida para obtener el compuesto del título (7 mg, rendimiento: 46%).

55

Ejemplo de síntesis 108

60

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidín-1-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona

65

Se agitó una disolución de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridín-1(2H)-il]-1,3,5-triazín-2(1H)-ona (10 mg, 0,03 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 90 y paladio-carbono activado (3 mg) en una mezcla de disolventes de metanol (5 ml) y diclorometano (5 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se concentró el

residuo a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,9 mg, rendimiento: 90%).

Ejemplo de síntesis 109

5 1-[5-(4-clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]-4-(4-fluorofenil)piperazina-2-carboxilato de metilo

Se realizó la síntesis usando 1-[5-(4-clorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]piperazina-2-carboxilato de metilo (26 mg, 0,07 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 88 de manera similar al ejemplo de síntesis 37 para obtener el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 37%).

10

Ejemplo de síntesis 110

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]oxi]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Se realizó la síntesis usando una disolución en cloroformo (2 ml) de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (67 mg, 0,26 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 11 y 1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (71 mg, 0,39 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 46 de manera similar al ejemplo de síntesis 79 para obtener el compuesto del título (4,0 mg, rendimiento: 4%).

20 Ejemplo de síntesis 111

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (273 mg, 0,94 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 14 de manera similar al ejemplo de síntesis 1 para obtener el compuesto del título (83 mg, rendimiento: 21%).

Ejemplo de síntesis 112

30 1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 A 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (240 mg, 0,58 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 111 se le añadió ácido trifluoroacético (2,3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de tipo amino) (hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (44 mg, rendimiento: 19%).

Ejemplo de síntesis 113

40 1-(4-Clorobencil)-4-[4-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (62 mg, 0,15 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 111 de manera similar al ejemplo de síntesis 107 para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento: 57%).

45

Ejemplo de síntesis 114

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50 Se agitó una disolución en metanol (1 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (30 mg, 0,08 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 112 y paladio-carbono activado (3 mg) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día y a 80°C durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadió cloroformo y se agitó la mezcla resultante adicionalmente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se concentró el residuo a presión reducida para obtener el compuesto del título (28 mg, rendimiento: 92%).

55

Ejemplo de síntesis 115

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-clorobencil)piperazina-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60

Se concentró a presión reducida el filtrado obtenido en el ejemplo de síntesis de referencia 9 y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de tipo amino) (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

65 Ejemplo de síntesis 116

(1R*,3S*)-1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se sometió una mezcla de estereoisómeros de 1-(4-clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis 85 a separación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (gradiente: hexano/etanol 80/20 → 71/29 → 50/50, Chiralpak IA) y se concentró una fracción que contenía un diastereómero individual que eluyó a un tiempo de retención de 7,00 minutos para obtener el compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 117

(1S*,3S*)-1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la separación de estereoisómeros de la misma manera que en el ejemplo de síntesis 116 y se concentró una fracción que contenía un diastereómero individual que eluyó a un tiempo de retención de 7,72 minutos para obtener el compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 118

(1R*,3R*)-1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la separación de estereoisómeros de la misma manera que en el ejemplo de síntesis 116 y se concentró una fracción que contenía un diastereómero individual que eluyó a un tiempo de retención de 8,75 minutos para obtener el compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 119

(1S*,3R*)-1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la separación de estereoisómeros de la misma manera que en el ejemplo de síntesis 116 y se concentró una fracción que contenía un diastereómero individual que eluyó a un tiempo de retención de 9,30 minutos para obtener el compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 120

1-(4-Clorobencil)-4-{4-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]piperazin-1-il}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 2-bromo-5-(trifluorometil)tiofeno de manera similar al ejemplo de síntesis 78 (rendimiento: 0,2%).

En los ejemplos de síntesis 121 a 139 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 79. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 121

1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 3%

Ejemplo de síntesis 122

1-(4-Clorobencil)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 10%

Ejemplo de síntesis 123

1-(4-Clorobencil)-4-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 22%

Ejemplo de síntesis 124

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorobencil)azetidín-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 17%

Ejemplo de síntesis 125

1-(4-Clorobencil)-4-[(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Rendimiento: 41%

Ejemplo de síntesis 126

1-(4-Clorobencil)-4-[(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 26%

Ejemplo de síntesis 127

15 1-(4-Clorobencil)-4-[[5-(4-fluorofenil)biciclo[3.1.0]hexan-2-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 10%

Ejemplo de síntesis 128

20 (S)-1-(4-Clorobencil)-4-([1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

25 Ejemplo de síntesis 129

(R)-1-(4-Clorobencil)-4-([1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 11%

30 Ejemplo de síntesis 130

1-(4-Clorobencil)-4[[4-(3,4-difluorofenil)tiazol-2-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Rendimiento: 2%

Ejemplo de síntesis 131

1-(4-Clorobencil)-4-([1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-il]amino)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 1%

Ejemplo de síntesis 132

45 1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50 Se realizó la síntesis usando la mezcla de clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-3-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina que se sintetizó en el ejemplo de síntesis de referencia 284 para obtener una mezcla de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona y 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona que son los compuestos del título.

Rendimiento: 26%

55 Ejemplo de síntesis 133

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se realizó la síntesis usando la mezcla de trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-2-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y trifluoroacetato de 4-(4-fluorofenil)-6-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina que se sintetizó en el ejemplo de síntesis de referencia 280 para obtener una mezcla de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona y 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona que son los compuestos del título.

65

Rendimiento: 40%

Ejemplo de síntesis 134

5 1-(4-Clorobencil)-4-[4-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 19%

Ejemplo de síntesis 135

10 1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 5%

15 Ejemplo de síntesis 136

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-metilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 5%

20 Ejemplo de síntesis 137

1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 3%

Ejemplo de síntesis 138

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Rendimiento: 33%

Ejemplo de síntesis 139

35 1-(4-Clorobencil)-4-[[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 22%

40 En los ejemplos de síntesis 140 a 142 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 1. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 140

45 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[4-(hexiloxi)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

Ejemplo de síntesis 141

50 1-(4-Cloro-3-metoxibencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 55%

Ejemplo de síntesis 142

55 1-[4-(Ciclopropilmetoxi)bencil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 42%

60 En los ejemplos de síntesis 143 a 158 se sintetizó cada compuesto del título de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 143

65 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 50%

Ejemplo de síntesis 144

5 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 27%

Ejemplo de síntesis 145

10 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 20%

15 Ejemplo de síntesis 146

5-([4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)tiofeno-2-carbonitrilo

Rendimiento: 31%

20 Ejemplo de síntesis 147

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 50%

Ejemplo de síntesis 148

1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Rendimiento: 26%

Ejemplo de síntesis 149

35 1-[(4,5-Dibromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

Ejemplo de síntesis 150

40 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 49%

45 Ejemplo de síntesis 151

1-[(3,5-Dibromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 38%

50 Ejemplo de síntesis 152

1-[(4-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 23%

Ejemplo de síntesis 153

60 1-[(5-Bromo-4-metiltiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

Ejemplo de síntesis 154

65 1-[[4-Bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 11%

Ejemplo de síntesis 155

5 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 10%

Ejemplo de síntesis 156

10

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[3-(perfluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

15 Ejemplo de síntesis 157

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[(5-fluorotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 27%

20

Ejemplo de síntesis 158

1-[[5-(Difluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 28%

En los ejemplos de síntesis 159 a 187 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 342 de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

30

Ejemplo de síntesis 159

35 4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 56%

Ejemplo de síntesis 160

40 1-[[4-(4-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 56%

Ejemplo de síntesis 161

45

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 60%

50 Ejemplo de síntesis 162

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 99%

55

Ejemplo de síntesis 163

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Rendimiento: 68%

Ejemplo de síntesis 164

65 1-[[5-(Difluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 57%

Ejemplo de síntesis 165

1-[[4-Bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 12%

Ejemplo de síntesis 166

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[6-(hexiloxi)piridin-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

Ejemplo de síntesis 167

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-metiltiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 22%

Ejemplo de síntesis 168

1-[[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 29%

Ejemplo de síntesis 169

Trifluorometanosulfonato de 5-({4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 42%

Ejemplo de síntesis 170

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[6-(trifluorometil)furan-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 39%

Ejemplo de síntesis 171

1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 41%

Ejemplo de síntesis 172

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

Ejemplo de síntesis 173

1-[(5-Clorobenzofuran-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 35%

Ejemplo de síntesis 174

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 29%

Ejemplo de síntesis 175

1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 1%

Ejemplo de síntesis 176

5 1-[(2,2-Dimetilcroman-6-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 72%

Ejemplo de síntesis 177

10 1-[(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 86%

15 Ejemplo de síntesis 178

1-(Croman-6-ilmetil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 9%

20 Ejemplo de síntesis 179

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 2%

Ejemplo de síntesis 180

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-fluorotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Rendimiento: 47%

Ejemplo de síntesis 181

35 1-[(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 63%

Ejemplo de síntesis 182

40 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 53%

45 Ejemplo de síntesis 183

1-[4-(terc-Butil)encil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 92%

50 Ejemplo de síntesis 184

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[2-(trifluorometil)benzofuran-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 76%

Ejemplo de síntesis 185

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Rendimiento: 44%

Ejemplo de síntesis 186

65 4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(perfluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 29%

Ejemplo de síntesis 187

5 1-[(5-Acetilfiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 2%

10 En el ejemplo de síntesis 188 y el ejemplo de síntesis 189 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 336 de manera similar al ejemplo de síntesis 1. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 188

15 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 55%

20 Ejemplo de síntesis 189

25 Trifluorometanosulfonato de 5-({4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 47%

30 En los ejemplos de síntesis 190 a 202 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 336 de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 190

35 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 28%

Ejemplo de síntesis 191

40 1-[4-(terc-Butil)encil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 62%

45 Ejemplo de síntesis 192

1-[[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 77%

50 Ejemplo de síntesis 193

4-{4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 31%

Ejemplo de síntesis 194

60 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(perfluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 32%

Ejemplo de síntesis 195

65 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[2-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il]metil]-1,3,5-

triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 28%

5 Ejemplo de síntesis 196

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 20%

Ejemplo de síntesis 197

1-[[5-Clorotiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15

Rendimiento: 57%

Ejemplo de síntesis 198

20 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-fluorotiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 12%

Ejemplo de síntesis 199

25

1-[[5-Bromotiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 50%

30 Ejemplo de síntesis 200

1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 9%

35

Ejemplo de síntesis 201

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40

Rendimiento: 30%

Ejemplo de síntesis 202

45 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 21%

50 En el ejemplo de síntesis 203 y el ejemplo de síntesis 205 se sintetizó cada compuesto del título usando (R)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 333a de manera similar al ejemplo de síntesis 1. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

55 Ejemplo de síntesis 203

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 3%

60

Ejemplo de síntesis 204

(S)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65

Se realizó la síntesis usando (S)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 333b de manera similar al ejemplo de síntesis 1.

Rendimiento: 4%

5 Ejemplo de síntesis 205

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 27%

En los ejemplos de síntesis 206 a 212 se sintetizó cada compuesto del título usando (R)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 333a de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 206

20 (R)-1-[[3-(1,1-Difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 10%

Ejemplo de síntesis 207

25 (R)-1-[[5-(1,1-Difluoroetil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 70%

30 Ejemplo de síntesis 208

35 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-({4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 47%

Ejemplo de síntesis 209

40 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 7%

45 Ejemplo de síntesis 210

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 16%

50 Ejemplo de síntesis 211

55 Trifluorometanosulfonato de (R)-4-({4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il}metil)fenilo

Rendimiento: 50%

Ejemplo de síntesis 212

60 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-({6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il}metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 57%

65 Ejemplo de síntesis 213

(R)-4-([4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il)metil)fenilo trifluorometanosulfonato

5 Se realizó la síntesis usando (R)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 334 y trifluorometanosulfonato de 4-(clorometil)fenilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 127 de manera similar al ejemplo de síntesis 1 (rendimiento: 22%).

10 En los ejemplos de síntesis 214 a 219 se sintetizó cada compuesto del título usando (R)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 334 de manera similar al ejemplo de síntesis 11. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

15 Ejemplo de síntesis 214

(R)-1-([6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]metil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Rendimiento: 55%

Ejemplo de síntesis 215

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-([3-(perfluoroetil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 16%

Ejemplo de síntesis 216

30 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-([4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il)metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 44%

35 Ejemplo de síntesis 217

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-([6-([2,2,2-trifluoroetoxi)metil]piridin-3-il)metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 31%

Ejemplo de síntesis 218

45 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-([3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 11%

Ejemplo de síntesis 219

50 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-([2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 6%

55 Ejemplo de síntesis 220

4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-([5-(trifluorometil)furan-2-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 367 y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano de manera similar al ejemplo de síntesis 1 (rendimiento: 33%).

Ejemplo de síntesis 221

65 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-([2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)piperadin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 340 y 5-(clorometil)-2-(trifluorometil)tiazol de manera similar al ejemplo de síntesis 11 (rendimiento: 22%).

5 Ejemplo de síntesis 222

1-({3-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 340 y 5-(clorometil)-3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol de manera similar al ejemplo de síntesis 11 (rendimiento: 36%).

15 Ejemplo de síntesis 223

6-Metil-1-{{3-(perfluoroetil)-1H-pirazol-1-il}metil}-4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Se realizó la síntesis usando 6-metil-4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 339 y 1-(clorometil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirazol de manera similar al ejemplo de síntesis 11 (rendimiento: 25%).

Ejemplo de síntesis 224

25 (R)-4-[[1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-3-il]amino]-1-{{5-(trifluorometil)tiofen-2-il}metil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando (R)-4-[[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 338 y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)tiofeno de manera similar al ejemplo de síntesis 1 (rendimiento: 24%).

30 Ejemplo de síntesis 225

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-{{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il}metil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 343 y 4-metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 57 de manera similar al ejemplo de síntesis 25 (rendimiento: 23%).

40 En el ejemplo de síntesis 226 y el ejemplo de síntesis 227 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 347 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

45 Ejemplo de síntesis 226

1-(4-Clorobencil)-4-[4-(tiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 30%

50 Ejemplo de síntesis 227

1-(4-Clorobencil)-4-(6-fluoro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 54%

En los ejemplos de síntesis 228 a 302 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-{{5-(trifluorometil)tiofen-2-il}metil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 346 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

60 Ejemplo de síntesis 228

4-[4-(3-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-{{5-(trifluorometil)tiofen-2-il}metil}-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 229

5 4-[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 64%

Ejemplo de síntesis 230

10 4-[4-(Tiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 50%

Ejemplo de síntesis 231

15 4-[4-(2-Cloropirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 68%

20 Ejemplo de síntesis 232

4-(5,6-Dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 76%

25 Ejemplo de síntesis 233

4-[4-(5-Clorotiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 30 Rendimiento: 26%

Ejemplo de síntesis 234

35 4-[4-(2-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 44%

Ejemplo de síntesis 235

40 4-[4-(5-Cloropirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 61%

Ejemplo de síntesis 236

45 4-(4-{4-[(Trifluorometil)tiofenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 64%

50 Ejemplo de síntesis 237

4-[4-(m-Tolil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 74%

55 Ejemplo de síntesis 238

3-[1-(4-Oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzoato de etilo
 60 Rendimiento: 39%

Ejemplo de síntesis 239

65 4-{4-[4-(Trifluorometil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 82%

Ejemplo de síntesis 240

5 4-(6-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 98%

Ejemplo de síntesis 241

10 4-(6-Fluoro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 64%

15 Ejemplo de síntesis 242

4-[4-(4-Fluoro-2-metilfeny)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 89%

20 Ejemplo de síntesis 243

4-[4-(3-Ciclopropilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 96%

Ejemplo de síntesis 244

30 4-(5',6'-Dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 245

35 4-(5',6'-Dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 67%

Ejemplo de síntesis 246

40 4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 63%

45 Ejemplo de síntesis 247

4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 61%

50 Ejemplo de síntesis 248

4-[4-(4-Morfolinofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 42%

Ejemplo de síntesis 249

60 4-[5-(Trifluorometil)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 45%

Ejemplo de síntesis 250

65 4-[4-(Tiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 28%

Ejemplo de síntesis 251

5 4-[4-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 94%

Ejemplo de síntesis 252

10 4-(6-Metoxi-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 93%

15 Ejemplo de síntesis 253

4-[4-(3-Cloro-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 69%

20 Ejemplo de síntesis 254

4-[4-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 30%

Ejemplo de síntesis 255

30 4-{4-[4-Fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 64%

Ejemplo de síntesis 256

35 4-(5-Cloro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 11%

40 Ejemplo de síntesis 257

4-[6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45 Rendimiento: 66%

Ejemplo de síntesis 258

50 4-(6-Cloro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 57%

Ejemplo de síntesis 259

55 4-{4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 29%

60 Ejemplo de síntesis 260

4-[4-(Benzofuran-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 43%

65 Ejemplo de síntesis 261

- 4-(5-Fluoro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 Rendimiento: 38%
 5 Ejemplo de síntesis 262
- 4-(2'-Fluoro-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 10 Rendimiento: 34%
 Ejemplo de síntesis 263
- 4-(5-Fluoro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 15 Rendimiento: 36%
 Ejemplo de síntesis 264
- 4-[4-(3,4-Difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 20 Rendimiento: 57%
 Ejemplo de síntesis 265
- 4-[4-(Tiazol-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 25 Rendimiento: 17%
 Ejemplo de síntesis 266
- 4-{4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 35 Rendimiento: 28%
 Ejemplo de síntesis 267
- 4-{4-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 40 Rendimiento: 96%
 Ejemplo de síntesis 268
- 4-(4-Fluoro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 45 Rendimiento: 48%
 Ejemplo de síntesis 269
- 4-[4-(1-Oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 55 Rendimiento: 55%
 Ejemplo de síntesis 270
- 4-(6-Fluoro-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona
 60 Rendimiento: 37%
 Ejemplo de síntesis 271
- 65 4-(4-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 20%

Ejemplo de síntesis 272

5 4-[4-(6-Metoxipirazin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 49%

Ejemplo de síntesis 273

10 4-(5-Cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 70%

15 Ejemplo de síntesis 274

4-[6-(Trifluorometil)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 33%

20 Ejemplo de síntesis 275

4-[4-(3-Metilisotiazol-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 82%

Ejemplo de síntesis 276

30 4-[4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 77%

Ejemplo de síntesis 277

35 4-[4-(5-Fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 278

40 2-Fluoro-5-[1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzotrilo

Rendimiento: 72%

45 Ejemplo de síntesis 279

4-[4-(3-Metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50 Rendimiento: 77%

Ejemplo de síntesis 280

55 4-(3-Cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 36%

Ejemplo de síntesis 281

60 4-[4-(5-Metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 15%

Ejemplo de síntesis 282

65 4-[4-(5-Metiltiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 39%

Ejemplo de síntesis 283

5 4-[4-(6,7-Dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 80%

10 Ejemplo de síntesis 284

4-(6-Metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 86%

Ejemplo de síntesis 285

20 4-[4-(3,5-Difluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 79%

Ejemplo de síntesis 286

25 4-(5-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 17%

Ejemplo de síntesis 287

30 4-[4-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 66%

35 Ejemplo de síntesis 288

4-[6-Metoxi-5-(prop-1-en-2-il)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 63%

Ejemplo de síntesis 289

45 4-(2'-Metoxi-5,6-dihidro-[4,4'-bipiridin]-1(2H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 68%

Ejemplo de síntesis 290

50 4-(5-Metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 28%

Ejemplo de síntesis 291

55 4-{4-[4-(Difluorometil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 57%

60 Ejemplo de síntesis 292

2-Fluoro-4-[1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzonitrilo

65 Rendimiento: 6%

Ejemplo de síntesis 293

4-[6-(Difluorometoxi)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Rendimiento: 74%

Ejemplo de síntesis 294

4-[4-(p-Tolil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 52%

Ejemplo de síntesis 295

4-[4-(Benzo[d]oxazol-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 35%

Ejemplo de síntesis 296

1'-(4-Oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

20 Rendimiento: 45%

Ejemplo de síntesis 297

6-Cloro-1'-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo

30 Rendimiento: 33%

Ejemplo de síntesis 298

1'-(4-Oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-carbonitrilo

35 Rendimiento: 36%

Ejemplo de síntesis 299

4-(5-Fluoro-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2-(1H)-ona

45 Rendimiento: 39%

Ejemplo de síntesis 300

4-[4-(5-Metoxitiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50 Rendimiento: 46%

Ejemplo de síntesis 301

1'-(4-Oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-6-carbaldehído

55 Rendimiento: 89%

Ejemplo de síntesis 302

5-Fluoro-2-[1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]benzaldehído

60 Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 303

4-[4-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando un producto en bruto obtenido mediante síntesis usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 346 y acetato de 4-bromo-2-fluorofenilo de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139, de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2 (rendimiento en dos etapas del 41%).

Ejemplo de síntesis 304

4-[4-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando un producto en bruto obtenido mediante síntesis usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 346 y acetato de 5-bromo-2-fluorofenilo de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139, de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 2 (rendimiento en dos etapas del 35%).

Ejemplo de síntesis 305

4-{4-[4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il}-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando un producto en bruto obtenido mediante síntesis usando 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 346 y [(2-bromo-5-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 128 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 139, de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 272 (rendimiento en dos etapas del 40%).

En los ejemplos de síntesis 306 a 338 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 291 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 306

4-[[rac-(2S,4S)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 62%

Ejemplo de síntesis 307

4-[[rac-(2S,4R)-2-(4-Fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 79%

Ejemplo de síntesis 308

4-[[rac-(3R,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 63%

Ejemplo de síntesis 309

4-[[rac-(3S,5S)-5-(4-Fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 73%

Ejemplo de síntesis 310

4-[[rac-(1S,2S)-2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]metil]amino)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 56%

Ejemplo de síntesis 311

4-[6-(4-Fluorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 80%

5

Ejemplo de síntesis 312

trans-3-(4-Fluorofenil)-4-[[4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10

Rendimiento: 89%

Ejemplo de síntesis 313

4-[5-(4-Fluorofenil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 58%

Ejemplo de síntesis 314

20

N-[4-(4-Fluorofenil)-1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]metanosulfonamida

Rendimiento: 12%

25

Ejemplo de síntesis 315

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30

Rendimiento: 31%

Ejemplo de síntesis 316

(S)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35

Rendimiento: 20%

Ejemplo de síntesis 317

N-[4-(4-Fluorofenil)-1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]acetamida

Rendimiento: 35%

45

Ejemplo de síntesis 318

cis-4-[[3-(4-Fluorofenil)ciclobutil]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 58%

50

Ejemplo de síntesis 319

trans-4-[[3-(4-Fluorofenil)ciclobutil]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55

con rendimiento cuantitativo

Ejemplo de síntesis 320

trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[[4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclobutanocarbonitrilo

60

Rendimiento: 43%

Ejemplo de síntesis 321

65

4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 42%

Ejemplo de síntesis 322

5 4-(5'-Hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 20%

10 Ejemplo de síntesis 323

(S)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 15%

15 Ejemplo de síntesis 324

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Rendimiento: 32%

Ejemplo de síntesis 325

25 (R)-4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 76%

Ejemplo de síntesis 326

30 (R)-4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 76%

35 Ejemplo de síntesis 327

40 (R)-4-[5-Hidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 50%

Ejemplo de síntesis 328

45 (R)-4-(5'-Hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 31%

50 Ejemplo de síntesis 329

(R)-4-(5-Cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 15%

Ejemplo de síntesis 330

60 (R)-4-(6-Cloro-5'-hidroxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 19%

Ejemplo de síntesis 331

65 (R)-4-[4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-

2(1H)-ona

Rendimiento: 51%

5 Ejemplo de síntesis 332

(R)-4-(5'-Hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 73%

Ejemplo de síntesis 333

15 (R)-4-[5-Hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 37%

Ejemplo de síntesis 334

20 4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 40%

25 Ejemplo de síntesis 335

(R)-4-(5-Fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Rendimiento: 77%

Ejemplo de síntesis 336

35 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 60%

40 Ejemplo de síntesis 337

4-[[1r,3r)-3-(4-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)ciclobutil]amino]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 73%

45 Ejemplo de síntesis 338

50 4-[(1R,5S,9s)-9-(4-Fluorofenil)-9-hidroxi-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 88%

Ejemplo de síntesis 339

55 4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-(trifluorometil)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Se realizó la síntesis usando 4-(metiltio)-6-(trifluorometil)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 372 y 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 40%).

65 En los ejemplos de síntesis 340 a 383 se sintetizó cada compuesto del título usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 292 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 340

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Rendimiento: 31%

Ejemplo de síntesis 341

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10

Rendimiento: 93%

Ejemplo de síntesis 342

15

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 88%

20

Ejemplo de síntesis 343

(S)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25

Rendimiento: 75%

Ejemplo de síntesis 344

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30

Rendimiento: 94%

Ejemplo de síntesis 345

35

4-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 95%

Ejemplo de síntesis 346

40

4-[4-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 90%

45

Ejemplo de síntesis 347

(S)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50

Rendimiento: 66%

Ejemplo de síntesis 348

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55

Rendimiento: 76%

Ejemplo de síntesis 349

60

(R)-4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65

Rendimiento: 87%

Ejemplo de síntesis 350

(R)-4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5

Rendimiento: 71%

Ejemplo de síntesis 351

4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 67%

15 Ejemplo de síntesis 352

4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Rendimiento: 64%

Ejemplo de síntesis 353

4-(6-Metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25

Rendimiento: 87%

Ejemplo de síntesis 354

30 4-(5-Cloro-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 62%

35 Ejemplo de síntesis 355

6-Metil-4-[4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 73%

40

Ejemplo de síntesis 356

(R)-4-(5'-Hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45

Rendimiento: 37%

Ejemplo de síntesis 357

50 6-Metil-4-[4-(5-metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 88%

Ejemplo de síntesis 358

55 4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 94%

60 Ejemplo de síntesis 359

4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 89%

65

Ejemplo de síntesis 360

cis-4-[[3-(4-Fluorofenil)ciclobutil]amino]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 94%

5

Ejemplo de síntesis 361a

(R)-4-(5-Cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10

Ejemplo de síntesis 361b

4-[(3'R)-5-Cloro-3'-hidroxi-6-metoxi-3',4'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15

Se realizó la síntesis usando (R)-5-cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 144 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 30%) del ejemplo de síntesis 361a y el compuesto del título (rendimiento: 48%) del ejemplo de síntesis 361b.

20

Ejemplo de síntesis 362

(R)-4-[5-Hidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25

Rendimiento: 99%

Ejemplo de síntesis 363

6-Metil-4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30

Rendimiento: 89%

Ejemplo de síntesis 364

35

6-Metil-4-[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 99%

Ejemplo de síntesis 365

40

4-[4-(5-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 92%

45

Ejemplo de síntesis 366

4-[4-(6-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 90%

50

Ejemplo de síntesis 367

4-[4-(3,5-Difluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55

Rendimiento: 94%

Ejemplo de síntesis 368

6-Metil-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60

Rendimiento: 95%

Ejemplo de síntesis 369

65

(R)-4-[4-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 56%

Ejemplo de síntesis 370

5 4-[2-(4-Fluorofenil)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 95%

10 Ejemplo de síntesis 371

(R)-4-(5'-Hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 79%

Ejemplo de síntesis 372

20 (R)-4-[5-Hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 59%

Ejemplo de síntesis 373

25 4-{4-[4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 25%

30 Ejemplo de síntesis 374

4-{4-[4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 375

40 (R)-4-(5-Fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 56%

Ejemplo de síntesis 376

45 4-[6,6-Difluoro-4-(4-fluorofenil)-1,4-diazepan-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 85%

50 Ejemplo de síntesis 377

4-(6,6-Difluoro-4-fenil-1,4-diazepan-1-il)-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 99%

55 Ejemplo de síntesis 378

4-[4-(6-Metil-4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo

60 Rendimiento: 69%

Ejemplo de síntesis 379

65 4-[4-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 60%

Ejemplo de síntesis 380

5 4-[8-(4-Fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 40%

10 Ejemplo de síntesis 381

4-[4-(4-Fluorofenil)-4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 49%

15 Ejemplo de síntesis 382

4-[4-(Adamantan-1-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Rendimiento: 86%

Ejemplo de síntesis 383

25 4-[[4-(3,4-Difluorofenil)tiazol-2-il]amino]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 25%

30 En los ejemplos de síntesis 384 a 389 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[(5-bromotiofen-2-il)metil]-4-(metil)tio-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 296 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 384

35 (R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-bromotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 58%

Ejemplo de síntesis 385

40 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 86%

45 Ejemplo de síntesis 386

(R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 36%

50 Ejemplo de síntesis 387

(R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 93%

Ejemplo de síntesis 388

60 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-(5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 59%

Ejemplo de síntesis 389

65 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-(5-cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

5 En los ejemplos de síntesis 390 a 396 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[(5-bromotiofen-2-il)metil]-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 297 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 390

10 (R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-bromotiofen-2-il)metil]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 63%

15 Ejemplo de síntesis 391

(R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 96%

20 Ejemplo de síntesis 392

(R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 95%

Ejemplo de síntesis 393

30 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 99%

35 Ejemplo de síntesis 394

(R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-(5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 22%

Ejemplo de síntesis 395

45 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-(5-cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

Ejemplo de síntesis 396

50 (R)-1-[(5-Bromotiofen-2-il)metil]-4-[5-hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

con rendimiento cuantitativo

55 En los ejemplos de síntesis 397 a 402 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 299 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

60 Ejemplo de síntesis 397

(R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Rendimiento: 98%

Ejemplo de síntesis 398

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Rendimiento: 73%

Ejemplo de síntesis 399

(R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 34%

Ejemplo de síntesis 400

15 (R)-4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 62%

Ejemplo de síntesis 401

20 (R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-(5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 41%

25 Ejemplo de síntesis 402

(R)-4-(5-Cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Rendimiento: 22%

En los ejemplos de síntesis 403 a 410 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-6-metil-4-(metiltilio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 300 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

35

Ejemplo de síntesis 403

(R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 con rendimiento cuantitativo

Ejemplo de síntesis 404

45 (R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 85%

50 Ejemplo de síntesis 405

(R)-4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 70%

Ejemplo de síntesis 406

60 (R)-1-[(5-Clorotiofen-2-il)metil]-4-(5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 36%

Ejemplo de síntesis 407

65 (R)-4-(5-Cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-6-metil-1,3,5-triazin-

2(1H)-ona

Rendimiento: 13%

5 Ejemplo de síntesis 408

(R)-1-[[5-(Clorotiofen-2-il)metil]-4-[5-hidroxi-4-(4-metiltiofen-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 88%

Ejemplo de síntesis 409

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(clorotiofen-2-il)metil]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 77%

Ejemplo de síntesis 410

20 (S)-1-[[5-(Clorotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5--hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 93%

25 En los ejemplos de síntesis 411 a 415 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[[5-(terc-butil)tiofen-2-il]metil]-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 306 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 411

30 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 88%

35 Ejemplo de síntesis 412

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 96%

Ejemplo de síntesis 413

45 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(5-cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 69%

50 Ejemplo de síntesis 414

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 Rendimiento: 90%

Ejemplo de síntesis 415

60 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(5-fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 91%

65 En los ejemplos de síntesis 416 a 426 se sintetizó cada compuesto del título usando 1-[[5-(terc-butil)tiofen-2-il]metil]-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 305 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los

rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 416

5 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 82%

10 Ejemplo de síntesis 417

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 97%

Ejemplo de síntesis 418

20 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(5-cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 64%

Ejemplo de síntesis 419

25 1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 84%

30 Ejemplo de síntesis 420

1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 93%

35 Ejemplo de síntesis 421

1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-6-metil-4-[4-(5-metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Rendimiento: 74%

Ejemplo de síntesis 422

45 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 97%

Ejemplo de síntesis 423

50 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 81%

55 Ejemplo de síntesis 424

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

60 Rendimiento: 67%

Ejemplo de síntesis 425

65 (R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-[5-hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 46%

Ejemplo de síntesis 426

(R)-1-[[5-(terc-Butil)tiofen-2-il]metil]-4-(5-fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'-(2'H)-il)-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-on

Rendimiento: 49%

En los ejemplos de síntesis 427 a 431 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-(metiltio)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 322 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 427

(R)-4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 90%

Ejemplo de síntesis 428

(R)-4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 88%

Ejemplo de síntesis 429a

(R)-4-(5-Cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis 429b

4-[(3'R)-5-Cloro-3'-hidroxi-6-metoxi-3',4'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2H)-il]-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando (R)-5-cloro-6-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-3'-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 144 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 45%) del ejemplo de síntesis 429a y el compuesto del título (rendimiento: 29%) del ejemplo de síntesis 429b.

Ejemplo de síntesis 430

(R)-4-(5'-Hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 91%

Ejemplo de síntesis 431

(R)-4-(5-Fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-b]piridin]-1'(2'H)-il)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)mcthil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 76%

En el ejemplo de síntesis 432 y el ejemplo de síntesis 433 se sintetizó cada compuesto del título usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 323 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 432

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 80%

Ejemplo de síntesis 433

(R)-4-(5-Fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-b]piridin-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 44%

En los ejemplos de síntesis 434 a 438 se sintetizó cada compuesto del título usando 4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 303 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 434

4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 46%

Ejemplo de síntesis 435

4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 71%

Ejemplo de síntesis 436

4-[4-(5-Metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 92%

Ejemplo de síntesis 437

4-[4-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 100%

Ejemplo de síntesis 438

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 69%

En los ejemplos de síntesis 439 a 444 se sintetizó cada compuesto del título usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 302 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

Ejemplo de síntesis 439

(R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 48%

Ejemplo de síntesis 440

(R)-4-[5-Amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 72%

Ejemplo de síntesis 441

4-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 62%

5 Ejemplo de síntesis 442

4-[4-(5-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 71%

10

Ejemplo de síntesis 443

4-[4-(3-Fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Rendimiento: 96%

Ejemplo de síntesis 444

6-Metil-4-[4-(5-metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20

con rendimiento cuantitativo

En los ejemplos de síntesis 445 a 447 se sintetizó cada compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de 5-[[4-(metiltio)-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil]piridin-2-ilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 311 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

25

Ejemplo de síntesis 445

30 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4-[5-amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 16%

35 Ejemplo de síntesis 446

Trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

40 Rendimiento: 14%

Ejemplo de síntesis 447

45 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 71%

En los ejemplos de síntesis 448 a 451 se sintetizó cada compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de 5-[[6-metil-4-(metiltio)-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil]piridin-2-ilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 310 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

50

Ejemplo de síntesis 448

55 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 71%

60

Ejemplo de síntesis 449

65 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 74%

Ejemplo de síntesis 450

5 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-([4-(5-cloro-5'-hidroxi-6-metoxi-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 22%

Ejemplo de síntesis 451

10 Trifluorometanosulfonato de (R)-5-([4-[5-amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)piridin-2-ilo

Rendimiento: 19%

Ejemplo de síntesis 452

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Se realizó la síntesis usando 6-metoxi-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 331 y 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 38%).

Ejemplo de síntesis 453

25 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 Se realizó la síntesis usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[1-[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]etil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 313 y (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 64%).

Ejemplo de síntesis 454

35 (R)-4-[4-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Se realizó la síntesis usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(perfluoroetil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 320 y (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 de manera similar al ejemplo de síntesis 348 (rendimiento: 73%).

Ejemplo de síntesis 455

45 Acetato de (R)-{1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-oxo-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo

50 Se realizó la síntesis usando acetato de [1-(4-clorobencil)-4-(metiltio)-6-oxo-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 328 y (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 17%).

Ejemplo de síntesis 456

55 Acetato de-{4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo

60 Se realizó la síntesis usando acetato de [4-(metiltio)-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 330 y 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 59%).

Ejemplo de síntesis 457

65 Acetato de (R)-{4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo

Se realizó la síntesis usando acetato de [4-(metiltio)-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 330 y (R)-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 133 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 46%).

5 Ejemplo de síntesis 458a
 Acetato de (4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo

10 Ejemplo de síntesis 458b

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 Se realizó la síntesis usando acetato de [4-(metiltio)-6-oxo-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,6-dihidro-1,3,5-triazin-2-il]metilo sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 330 y 1-(4-fluorofenil)piperazina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 para obtener el compuesto del título (rendimiento: 15%) del ejemplo de síntesis 458a y el compuesto del título (rendimiento: 65%) del ejemplo de síntesis 458b.

20 Ejemplo de síntesis 459

6-Etil-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Se realizó la síntesis usando 6-etil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 293 y 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 84%).

Ejemplo de síntesis 460

30 4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-propil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-(metiltio)-6-propil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 294 y 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 84%).

35 Ejemplo de síntesis 461

1-(Adamantan-1-ilmetil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

40 Se realizó la síntesis usando 1-(adamantan-1-ilmetil)-6-metil-4-(metiltio)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 325 y 1-(4-fluorofenil)piperazina de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348 (rendimiento: 95%).

Ejemplo de síntesis 462

45 6-[[Dimetilamino)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en diclorometano (1,5 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-6-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 21,3 μ mol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 458b se le añadieron trietilamina (6,0 μ l, 42,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,4 μ l, 32,0 μ mol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se dividió a la mitad el volumen de la disolución de reacción. A una de las disoluciones de reacción divididas se le añadieron dimetilamina (20 μ l) y 1,4-dioxano (4,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 20 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,05 mg, rendimiento: 20%).

Ejemplo de síntesis 463

60 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-6-(morfolinometil)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando morfolina (20 μ l) de manera similar al ejemplo de síntesis 462 para obtener el compuesto del título (0,960 mg, rendimiento: 17%).

Ejemplo de síntesis 464

65 1-(4-Clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 Se agitó una disolución en tolueno (10 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (202 mg, 0,468 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 91 y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (341 mg, 1,99 mmol) a reflujo calentando durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y al residuo resultante se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua/acetónitrilo) para obtener el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 8%).

10 Ejemplo de síntesis 465

1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxiciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

15 A una disolución en acetona (2,0 ml) y agua (0,20 ml) de 1-(4-clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)ciclopent-2-en-1-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (100 mg, 0,252 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 121 se le añadió tetróxido de osmio inmovilizado (32,0 mg, 0,0126 mmol, contenido de osmio: 9,4%) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces, a la disolución de reacción se le añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (44,3 mg, 0,378 mmol) y se agitó la mezcla resultante adicionalmente durante 3 días. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (15,8 mg, rendimiento: 12%).

25 Ejemplo de síntesis 466a

1-(4-Clorobencil)-4-[3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis 466b

30 1-(4-Clorobencil)-4-[3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

35 Se realizó la síntesis usando 1-(4-clorobencil)-4-[4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperidin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis 464 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 75 para obtener el compuesto del título (2,40 mg, rendimiento: 6%) del ejemplo de síntesis 466a y el compuesto del título (9,00 mg, rendimiento: 6%) del ejemplo de síntesis 466b.

Ejemplo de síntesis 467

40 1-(4-Cloro-3-hidroxibencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45 A una disolución en diclorometano (1,0 ml) de 1-(4-cloro-3-metoxibencil)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0232 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 141 se le añadió tribromuro de boro 1 M (1,00 ml, 1,00 mmol) a -78°C y, mientras se elevaba gradualmente la temperatura de la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 3 horas. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica y se concentró a presión reducida y se lavó el sólido resultante con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (6,00 mg, rendimiento: 62%).

50 Ejemplo de síntesis 468

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

55 A una disolución en N,N-dimetilformamida de 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-hidroxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0260 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 483a se le añadieron carbonato de cesio (10,3 mg, 0,0320 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (4,57 µl, 0,0320 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 2 horas y media. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (2,43 mg, rendimiento: 14%).

60 Ejemplo de síntesis 469

4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-[[4-metil-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Se agitó una disolución en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (0,25 ml) de 1-[[4-bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,9 mg, 0,0982 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 154, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11,6 mg, 0,0100 mmol), borato de trimetilo (41 µl, 0,295 mmol) y carbonato de sodio

(20,8 mg, 0,196 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió agua y se extendió un sólido depositado sobre gel de sílice. Se eluyó la mezcla resultante con acetato de etilo y se concentró el eluato resultante a presión reducida. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,82 mg, rendimiento: 13%).

Ejemplo de síntesis 470

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[4-metil-5-trifluorometil]tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 1-[[4-bromo-5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (74,8 mg, 0,150 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 165 de manera similar al ejemplo de síntesis 469 para obtener el compuesto del título (1,50 mg, rendimiento: 2%).

Ejemplo de síntesis 471

1-(4-Clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiciclopent-3-en-1-il]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se agitó una disolución en tolueno (200 µl) de 1-(4-clorobencil)-4-[[3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxiciclopentil]amino]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (14,0 mg, 0,0325 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 465 y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (6,18 mg, 0,0325 mmol) a 100°C durante 8 horas. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió trietilamina y se concentró la disolución de reacción a presión reducida, seguido por la purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 1/2) para obtener el compuesto del título (7,00 mg, rendimiento: 52%).

Ejemplo de síntesis 472

1-[4-(Difluorometoxi)bencil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en acetonitrilo (1,0 ml) y agua (1,0 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-hidroxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (15,0 mg, 0,0396 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 483a se le añadió hidróxido de potasio (44,5 mg, 0,793 mmol) y, mientras se agitaba la disolución de reacción resultante a -78°C, a la disolución de reacción se le añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (14,1 µl, 0,0794 mmol), seguido por agitación de la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Después de completarse la reacción, se realizó una extracción con dietil éter a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,10 mg, rendimiento: 11%).

Ejemplo de síntesis 473

Trifluorometanosulfonato de 4-((4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-il]metil)fenilo

A una disolución en diclorometano de 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-hidroxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,132 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 483a se le añadió N,N-diisopropiletilamina (27,0 µl, 0,158 mmol) y, mientras se agitaba la mezcla resultante a 0°C, a la mezcla se le añadió anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (23,8 µl, 0,145 mmol), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (2,47 mg, rendimiento: 4%).

Ejemplo de síntesis 474

4-[5-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (44,0 mg, 0,973 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190 de manera similar al ejemplo de síntesis 107 para obtener el compuesto del título (28,0 mg, rendimiento: 63%).

Ejemplo de síntesis 475

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,111 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190 se le añadieron trietilamina (23,2 µl, 0,167 mmol) y yoduro de metilo (20,6 µl, 0,332

mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, a la disolución de reacción se le añadieron carbonato de potasio (50,0 mg, 0,362 mmol) y yoduro de metilo (40,0 µl, 0,643 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 1 hora. Entonces, a la disolución de reacción se le añadieron hidruro de sodio (12,0 mg, 0,500 mmol) y yoduro de metilo (40,0 µM, 0,643 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,80 mg, rendimiento: 15%).

Ejemplo de síntesis 476

4-(4-Fluorofenil)-1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo acetato

A 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,0442 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190, a temperatura ambiente, se le añadieron anhídrido acético (2,0 ml) y acetato de sodio (9,00 mg, 0,110 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 40 minutos. Después de completarse la reacción, se concentró la disolución de reacción y al residuo resultante se le añadió agua, seguido por la filtración de un sólido incoloro depositado y por secado del sólido para obtener el compuesto del título (20,6 mg, rendimiento: 94%).

Ejemplo de síntesis 477

4-[4-(4-Fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,0442 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190 se le añadieron diclorometano (1,0 ml), bicarbonato de sodio (11,1 mg, 0,132 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (28,1 mg, 0,0663 mmol; fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Entonces, a la disolución de reacción se le añadieron diclorometano (4,0 ml) y peryodinano de Dess-Martin (30,0 mg, 0,0707 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (19,4 mg, rendimiento: 98%).

Ejemplo de síntesis 478

Formiato de 4-(4-fluorofenil)-1-(4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo

A un producto en bruto sintetizado usando 4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,111 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 190 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 68 se le añadieron N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y cianuro de cobre (49,3 mg, 0,550 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 1 día. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 → 0/1) para obtener el compuesto del título (0,8 mg, rendimiento: 2%).

Ejemplo de síntesis 479

1-[[5-(Ciclopropiltiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 1-[[5-(5-bromotiofen-2-il)metil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (120 mg, 0,268 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 175 de manera similar al ejemplo de síntesis 469 para obtener el compuesto del título (2,92 mg, rendimiento: 3%).

Ejemplo de síntesis 480a

4-[3,5-Difluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis 480b

4-[5,5-Difluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A 4-[4-(4-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (60,0 mg, 0,133 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 477 se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se enfrió con hielo la disolución de reacción y se añadió gota a gota a disolución acuosa de carbonato de sodio y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción dos veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1%) = 40/60 → 60/40 → 100/0, columna: Waters X Bridge C18 5 µm Φ 19x100 mm) para obtener el compuesto del título (6,80 mg, rendimiento: 11%) del ejemplo de síntesis 480a y el compuesto del título (7,30 mg, rendimiento: 12%) del ejemplo de síntesis 480b.

Ejemplo de síntesis 481

4-[5-(Dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A 4-[5-amino-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0222 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 321 se le añadieron una disolución acuosa de formalina (al 37%) (0,80 ml) y ácido fórmico (1,2 ml) y se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y se lavó el residuo resultante con hexano para obtener el compuesto del título (7,44 mg, rendimiento: 70%).

Ejemplo de síntesis 482

4-[5-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando (R)-4-[4-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (44,0 mg, 0,0943 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis 342 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 75 para obtener una mezcla de isómeros ópticos del compuesto del título (22,4 mg, rendimiento: 43%).

Ejemplo de síntesis 483a

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-hidroxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Ejemplo de síntesis 483b

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[4-[(4-hidroxibencil)oxi]bencilo]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en diclorometano (8,0 ml) de 4-[4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-(4-metoxibencil)-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (200 mg, 0,510 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 352 se le añadió tribromuro de boro (1,53 ml, 1,53 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo → metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (35,0 mg, rendimiento: 18%) del ejemplo de síntesis 483a y el compuesto del título (7,15 mg, rendimiento: 3%) del ejemplo de síntesis 483b.

Ejemplo de síntesis 484

4-[4-(4-Fluorofenil)piridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A una disolución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de 4-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (10,0 mg, 0,0212 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 353 se le añadieron trietilamina (10,0 µl, 0,0717 mmol) y cianuro de potasio (10,0 mg, 0,154 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,5 horas y a 80°C durante 40 minutos. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 → 0/1) para obtener el compuesto del título (0,7 mg, rendimiento: 8%).

Ejemplo de síntesis 485

4-[4-(4-Fluorofenil)-3,3-bis(hidroximetil)piperidin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

5 A una disolución en 1,4-dioxano (500 µl) de 4-[11-(4-fluorofenil)-2,4-dioxa-8-azaespiro[5,5]undecan-8-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (5,00 mg, 9,53 µmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 363 se le añadió ácido clorhídrico 12 M (500 µl) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 2 horas. A la disolución de reacción resultante se le añadió ácido clorhídrico 12 M (500 µl) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 2,5 horas. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y se realizó una extracción con cloroformo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 → 20/1) para obtener el compuesto del título (1,59 mg, rendimiento: 33%).

15 Ejemplo de síntesis 486

4-[11-(4-Fluorofenil)-2,4-dioxa-8-azaespiro[5,5]undeca-10-en-8-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

20 Se realizó la síntesis usando un producto obtenido mediante síntesis usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 292 y 4-(4-fluorofenil)-3,3-bis[(metoximetoxi)metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 359 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348, de manera similar al ejemplo de síntesis 485 (rendimiento: 37%).

25

Ejemplo de síntesis 487

4-[4-[2-(Adamantan-1-il)-2-oxoetil]piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 A una disolución en acetonitrilo (4,0 ml) de 6-metil-4-(piperazin-1-il)-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (28,7 mg, 80,0 µmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 351 se le añadieron 1-(adamantan-1-il)-2-bromoetanona (23,1 mg, 90,0 µmol), carbonato de potasio (13,8 mg, 100 µmol) y yoduro de sodio (15,0 mg, 100 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/0 → 9/1) para obtener el compuesto del título (20,8 mg, rendimiento: 49%).

40 Ejemplo de síntesis 488

40

4-[4-{{3-[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}piperazin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

45 Se realizó la síntesis usando 5-(clorometil)-3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-1,2,4-oxadiazol (22,7 mg, 90,0 µmol) de manera similar al ejemplo de síntesis 487 para obtener el compuesto del título (27,2 mg, rendimiento: 59%).

Ejemplo de síntesis 489

4-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-metil-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

50

A una disolución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de metanosulfonato de 1-(6-metil-4-oxo-5-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-ilo (45,2 mg, 0,100 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 349 se le añadieron 4-bromo-1H-pirazol (29,4 mg, 0,200 mmol) y carbonato de potasio (27,6 mg, 0,200 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, a la disolución de reacción se le añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo a partir de la disolución de reacción. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (24,4 mg, rendimiento: 48%).

55

60 Ejemplo de síntesis 490

6-Metil-4-[4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-1-[[5-(trifluorometil)tiofen-2-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

65 Se realizó la síntesis usando 4-trifluorometil-1H-pirazol (27,2 mg, 0,200 mmol) de manera similar al ejemplo de síntesis 489 para obtener el compuesto del título (23,9 mg, rendimiento: 49%).

En los ejemplos de síntesis 491 a 493 se sintetizó cada compuesto del título usando 6-metil-4-(metiltio)-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 374 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 348. Se indican a continuación los nombres de los compuestos sintetizados y los rendimientos de síntesis.

5 Ejemplo de síntesis 491
(R)-4-(5'-Hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

10 Rendimiento: 69%

Ejemplo de síntesis 492

15 (R)-4-(5-Fluoro-5'-hidroxi-6-metil-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Rendimiento: 78%

20 Ejemplo de síntesis 493

(R)-4-[5-Hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

25 Rendimiento: 59%

Ejemplo de síntesis 494

4-[4-(4-Fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

30 A una disolución en 1,4-dioxano (500 μ l) de 6-metil-4-(metiltio)-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (38,7 mg, 0,120 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis de referencia 374 se le añadieron clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (30,8 mg, 0,144 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (41,1 μ l, 0,240 mmol) y se agitó la mezcla resultante a reflujo calentando durante 1 día. Después de completarse la reacción, se purificó la disolución de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1 \rightarrow 0/1) para obtener el compuesto del título (33,3 mg, rendimiento: 61%).

Ejemplo de síntesis 495

40 6-Metil-4-[4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

A 4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (50,0 mg, 0,179 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano (500 μ l) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 día. Después de completarse la reacción, usando un producto en bruto obtenido mediante la concentración de la disolución de reacción resultante, se realizó la síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis 494 para obtener el compuesto del título (30,0 mg, rendimiento: 44%).

Ejemplo de síntesis 496

50 4-[4-(5-Metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

Se realizó la síntesis usando 1-(5-metiltiofen-3-il)piperazina (401 mg, 2,20 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 286 mediante el mismo método que el método total del método del ejemplo de síntesis de referencia 341 y el método del ejemplo de síntesis de referencia 342 para obtener un producto en bruto de 4-[4-(5-metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona. Usando el producto en bruto obtenido (50,0 mg) de 4-[4-(5-metiltiofen-3-il)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona y 4-metilbencenosulfonato de [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metilo (70,0 mg, 0,219 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis de referencia 57, se realizó la síntesis de manera similar al ejemplo de síntesis 1 para obtener el compuesto del título (32,8 mg, rendimiento: 43%).

60 Ejemplo de síntesis 497

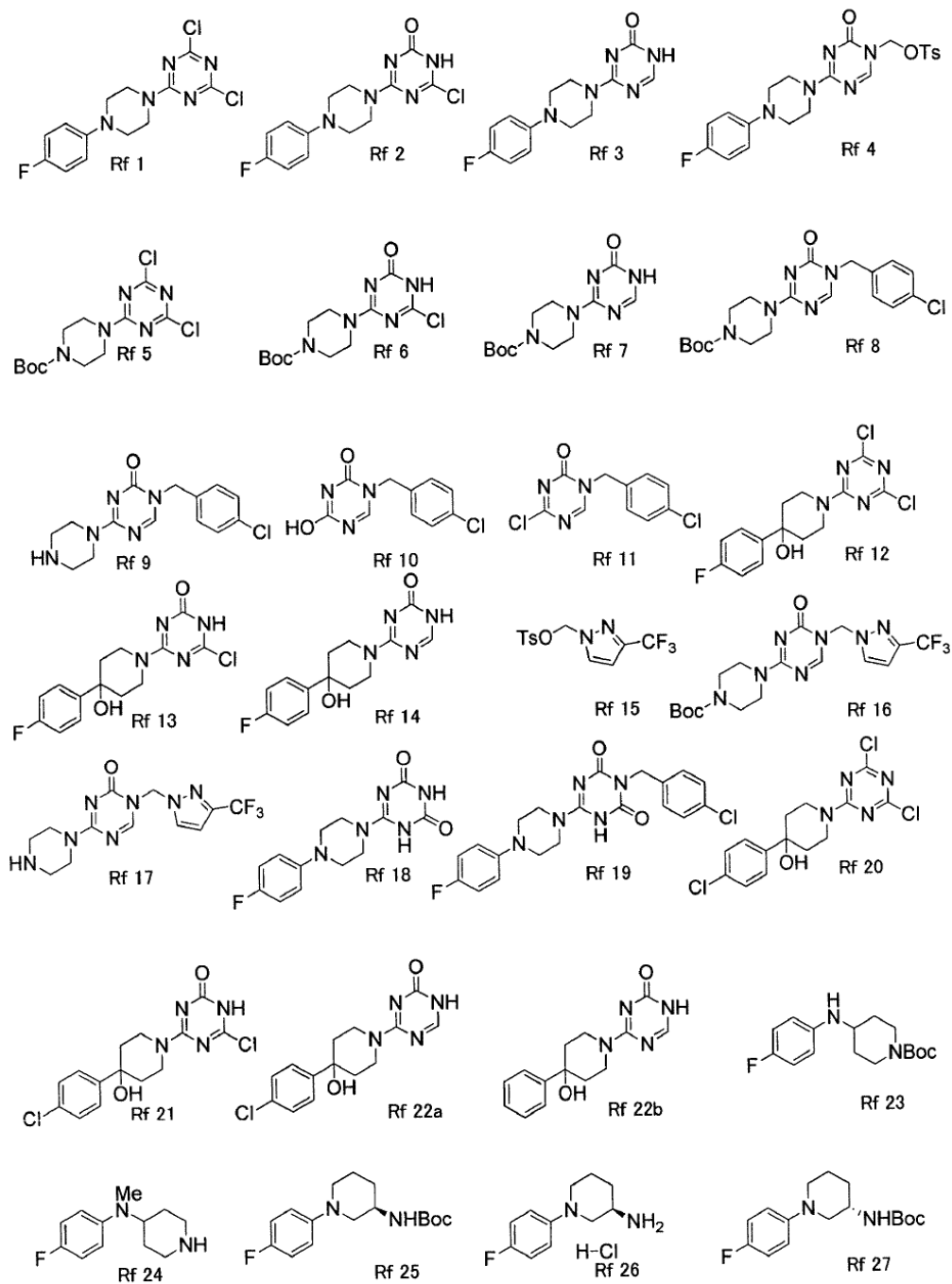
4-[5-Fluoro-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona

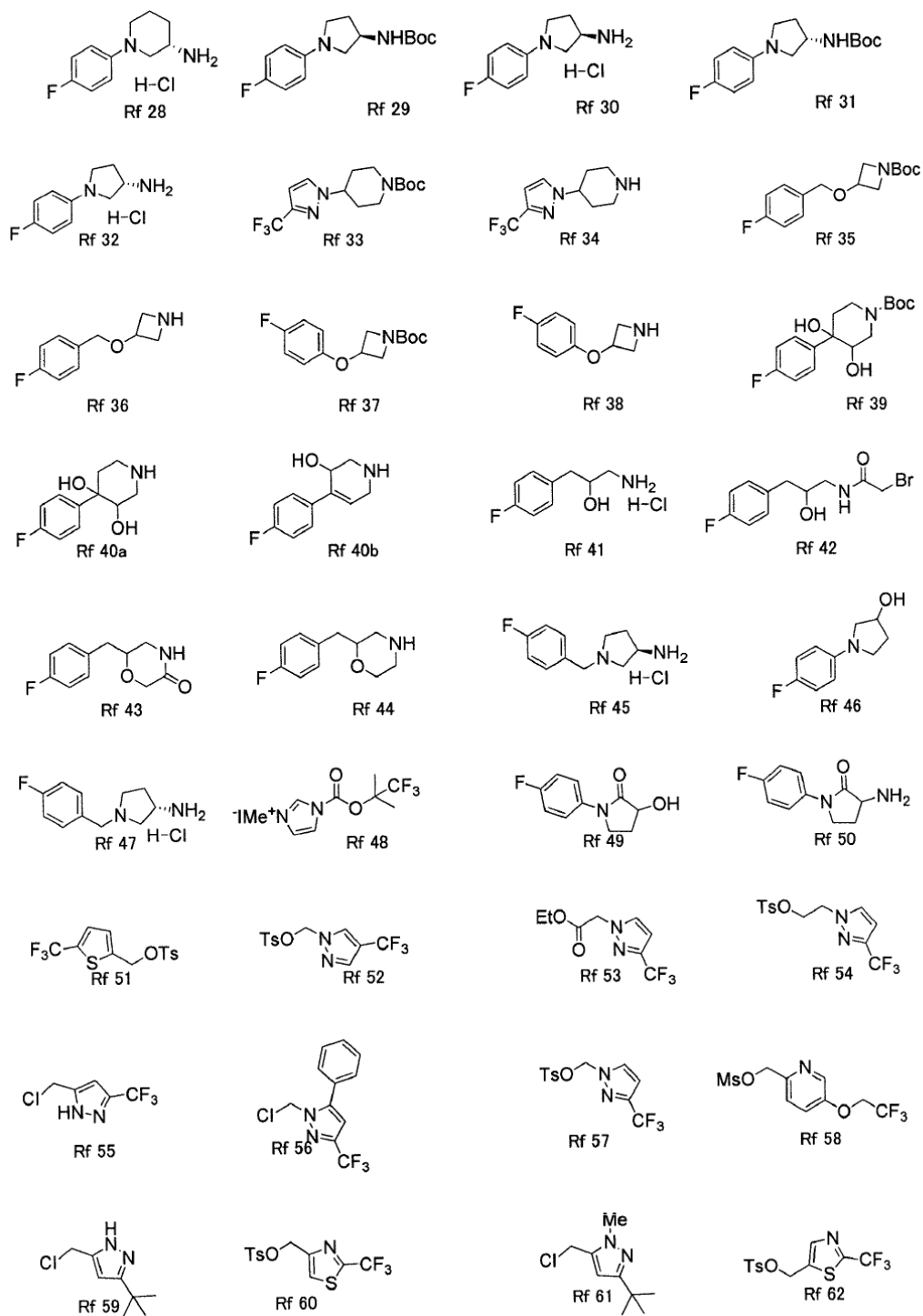
65 Se realizó la síntesis usando (R)-4-[5-hidroxi-4-(5-metiltiofen-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il]-6-metil-1-[[2-(trifluorometil)tiazol-5-il]metil]-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (15,8 mg, 0,0337 mmol) sintetizada en el ejemplo de síntesis

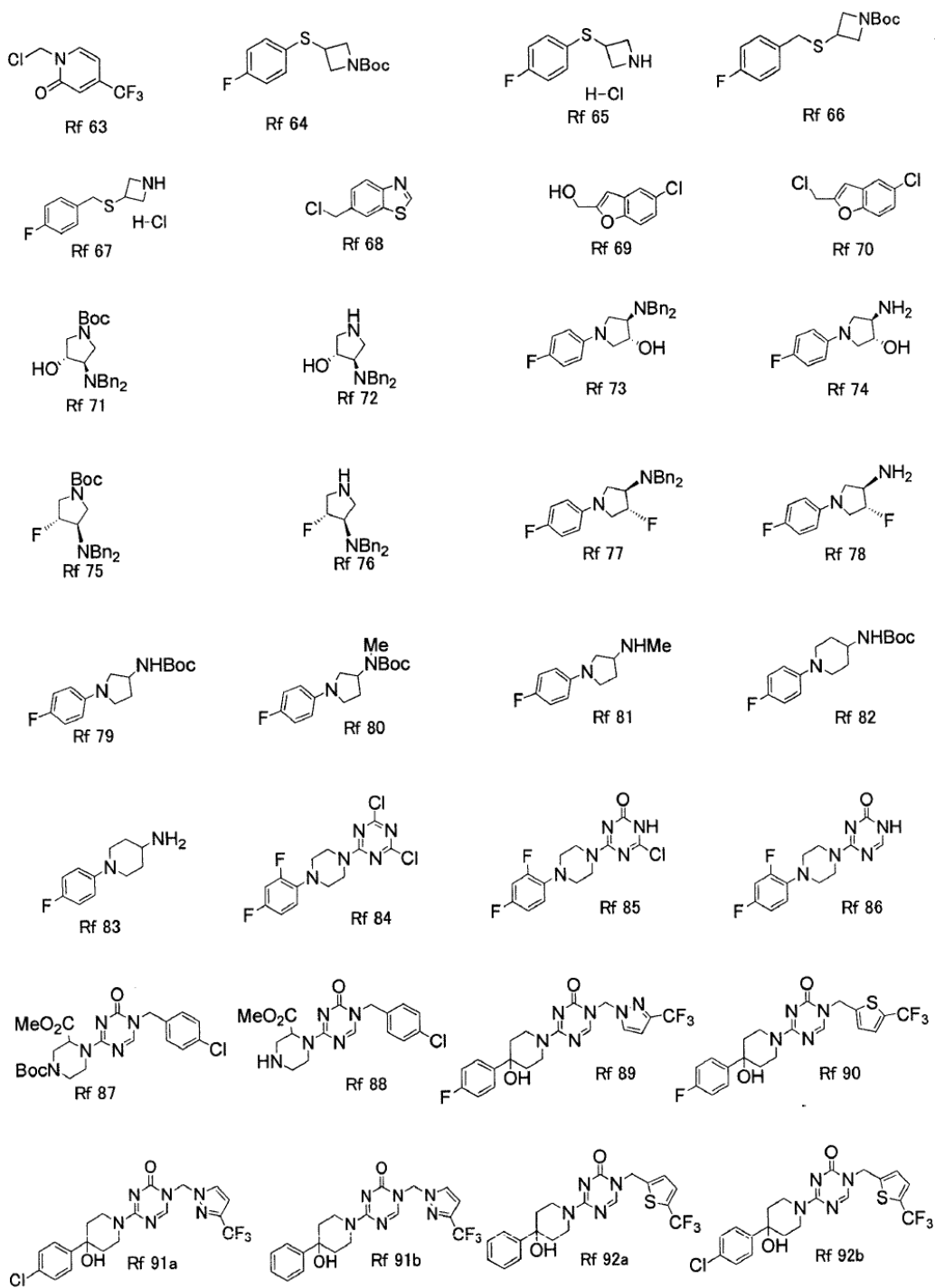
493 de manera similar al ejemplo de síntesis de referencia 75 para obtener el compuesto del título (4,80 mg, rendimiento: 30%) como una mezcla de isómeros ópticos.

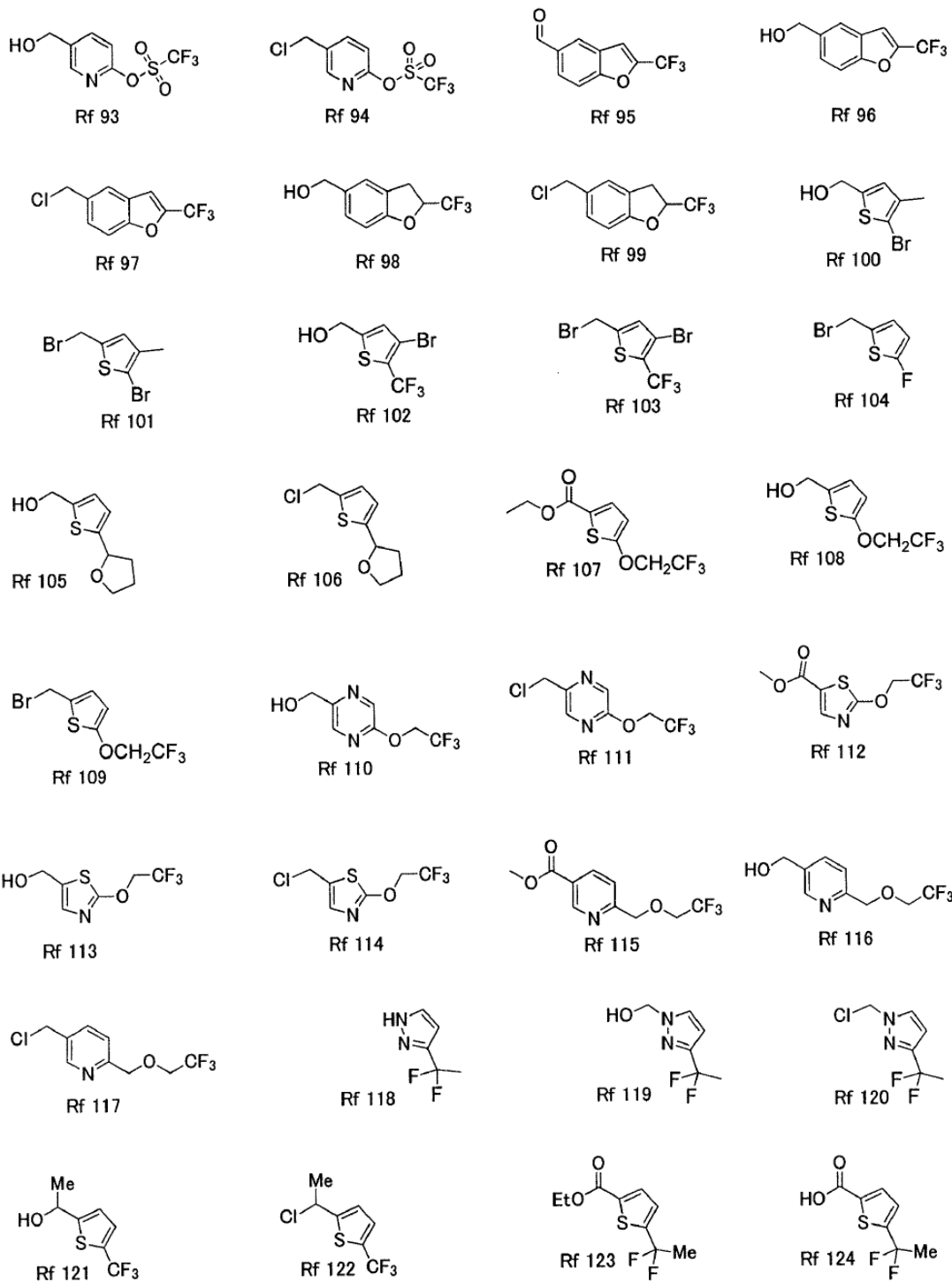
5 Las fórmulas estructurales químicas de los compuestos sintetizados en los ejemplos de síntesis de referencia y los ejemplos de síntesis se mostrarán a continuación en el presente documento. Las tablas 3 a 19 muestran los datos de propiedades físicas de los compuestos sintetizados en los ejemplos de síntesis de referencia y las tablas 20 a 42 muestran los datos de propiedades físicas de los compuestos sintetizados en los ejemplos de síntesis. Tal como se describió anteriormente, el signo Rf en los dibujos significa ejemplo de síntesis de referencia y el signo Ex significa ejemplo de síntesis.

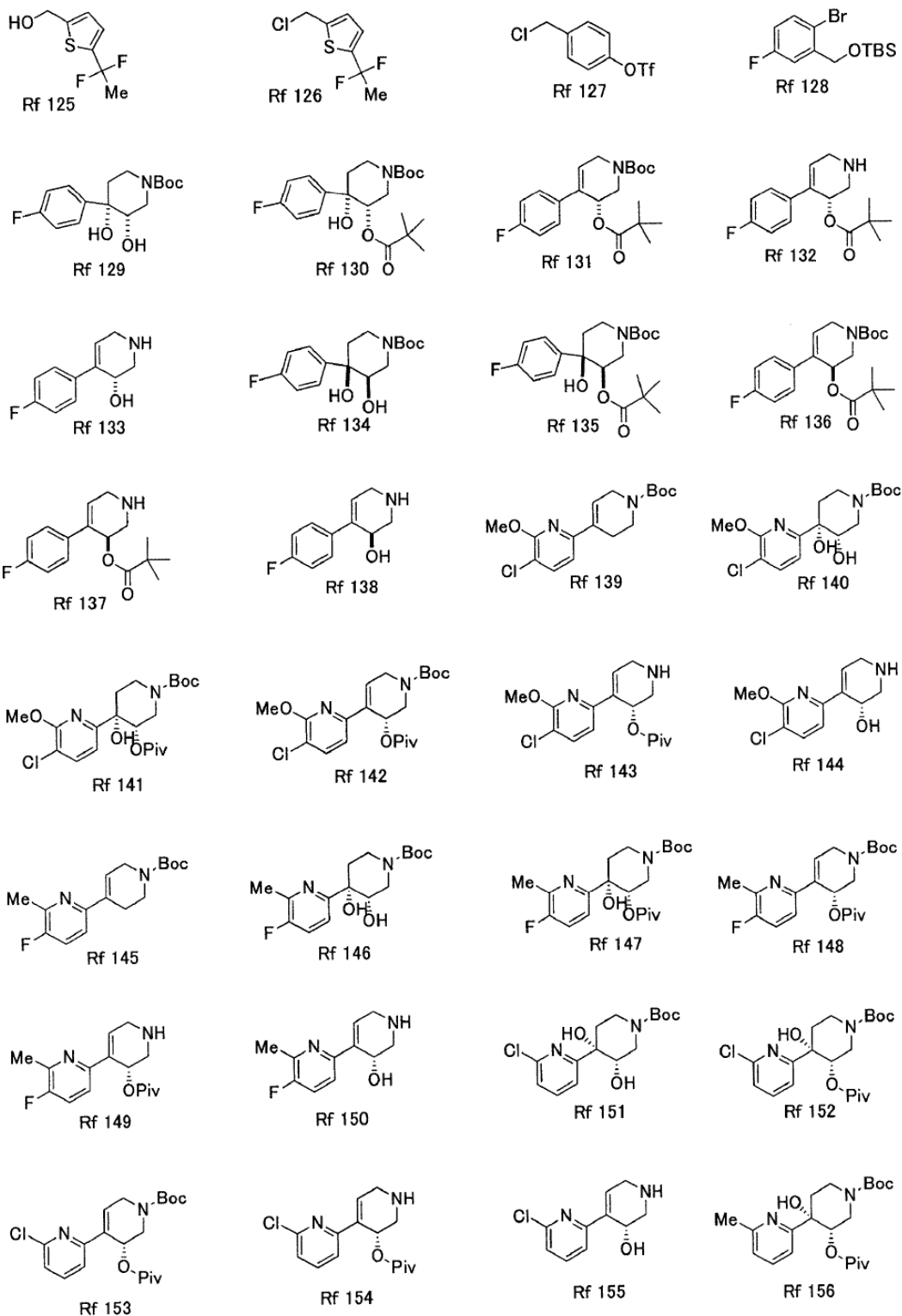
10

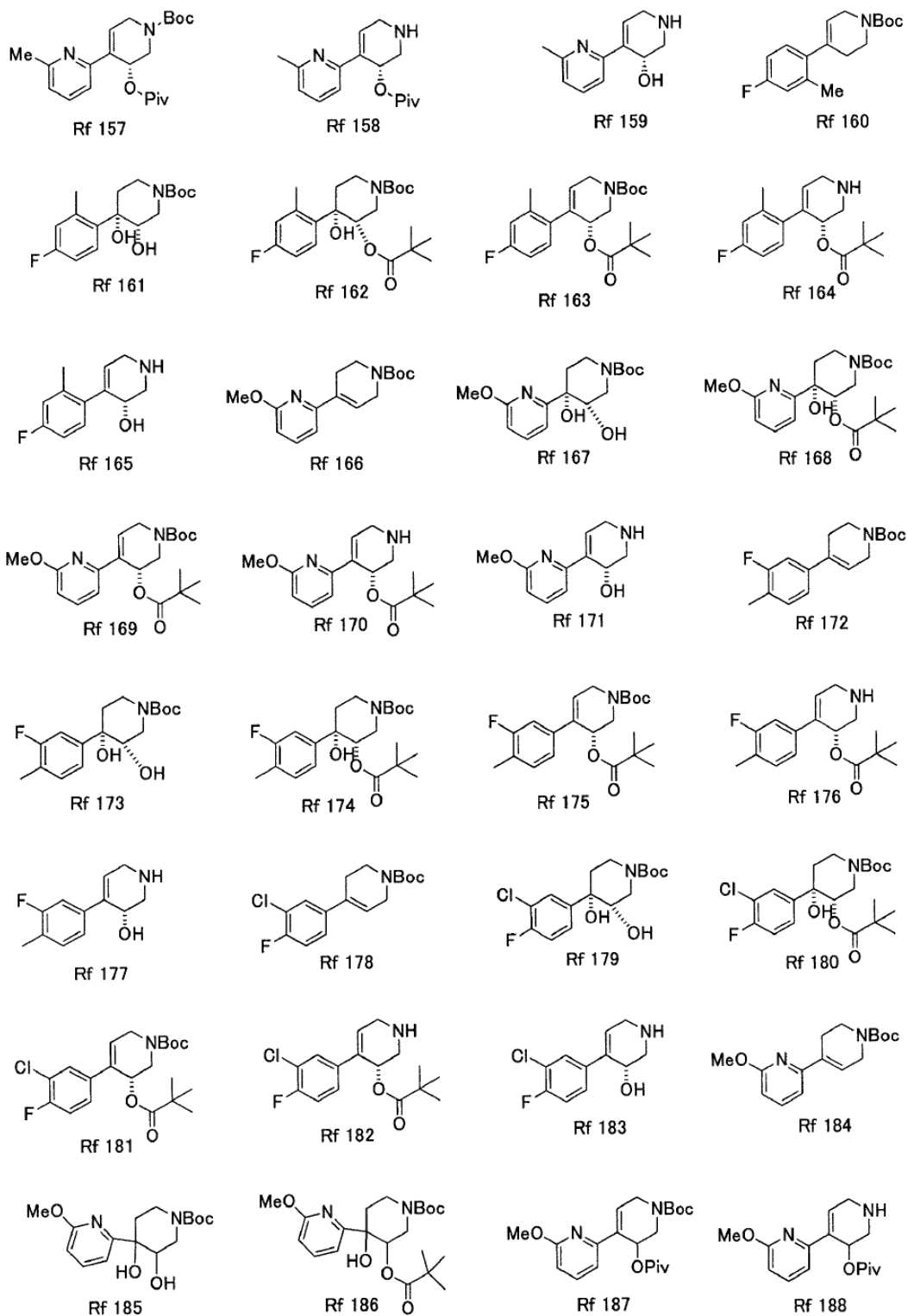


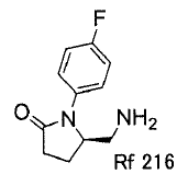
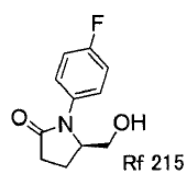
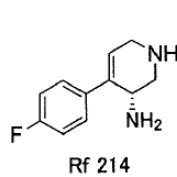
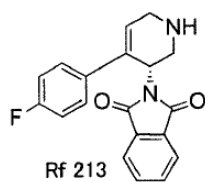
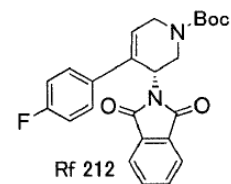
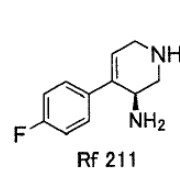
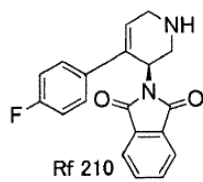
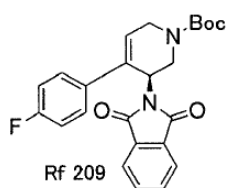
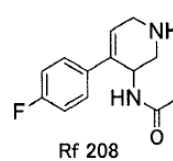
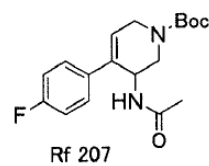
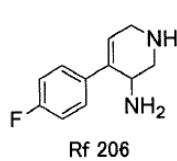
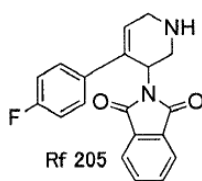
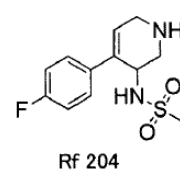
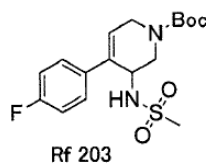
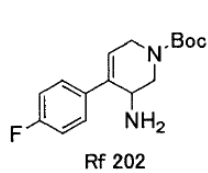
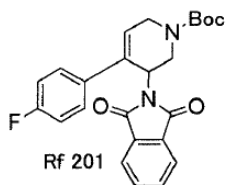
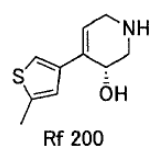
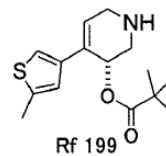
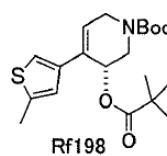
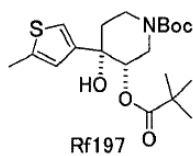
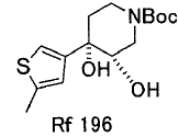
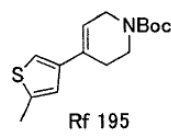
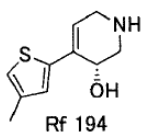
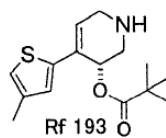
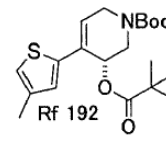
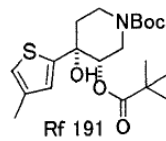
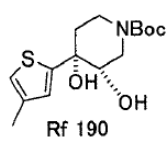
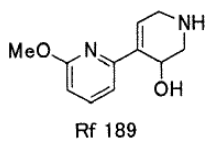


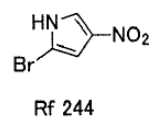
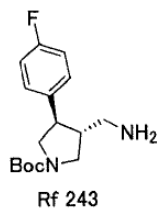
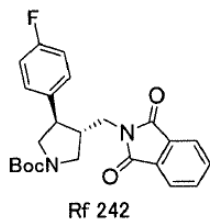
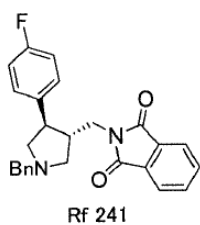
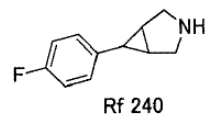
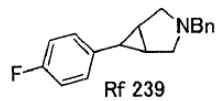
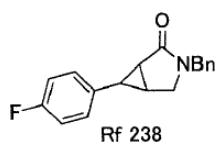
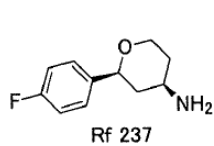
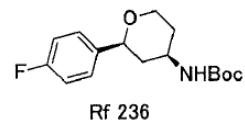
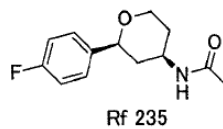
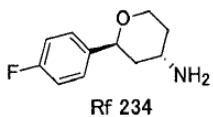
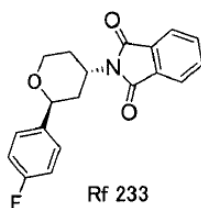
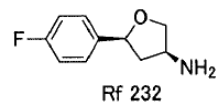
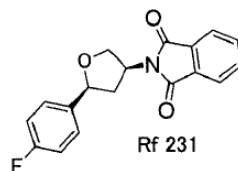
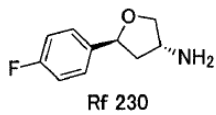
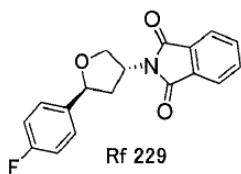
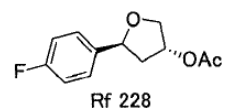
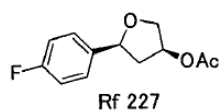
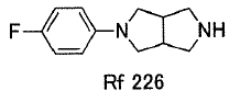
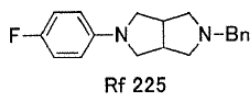
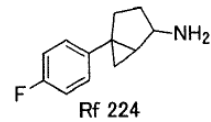
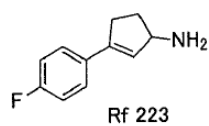
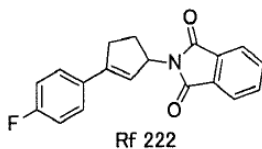
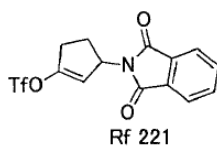
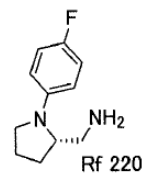
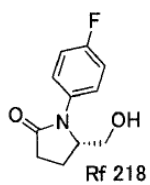
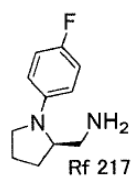


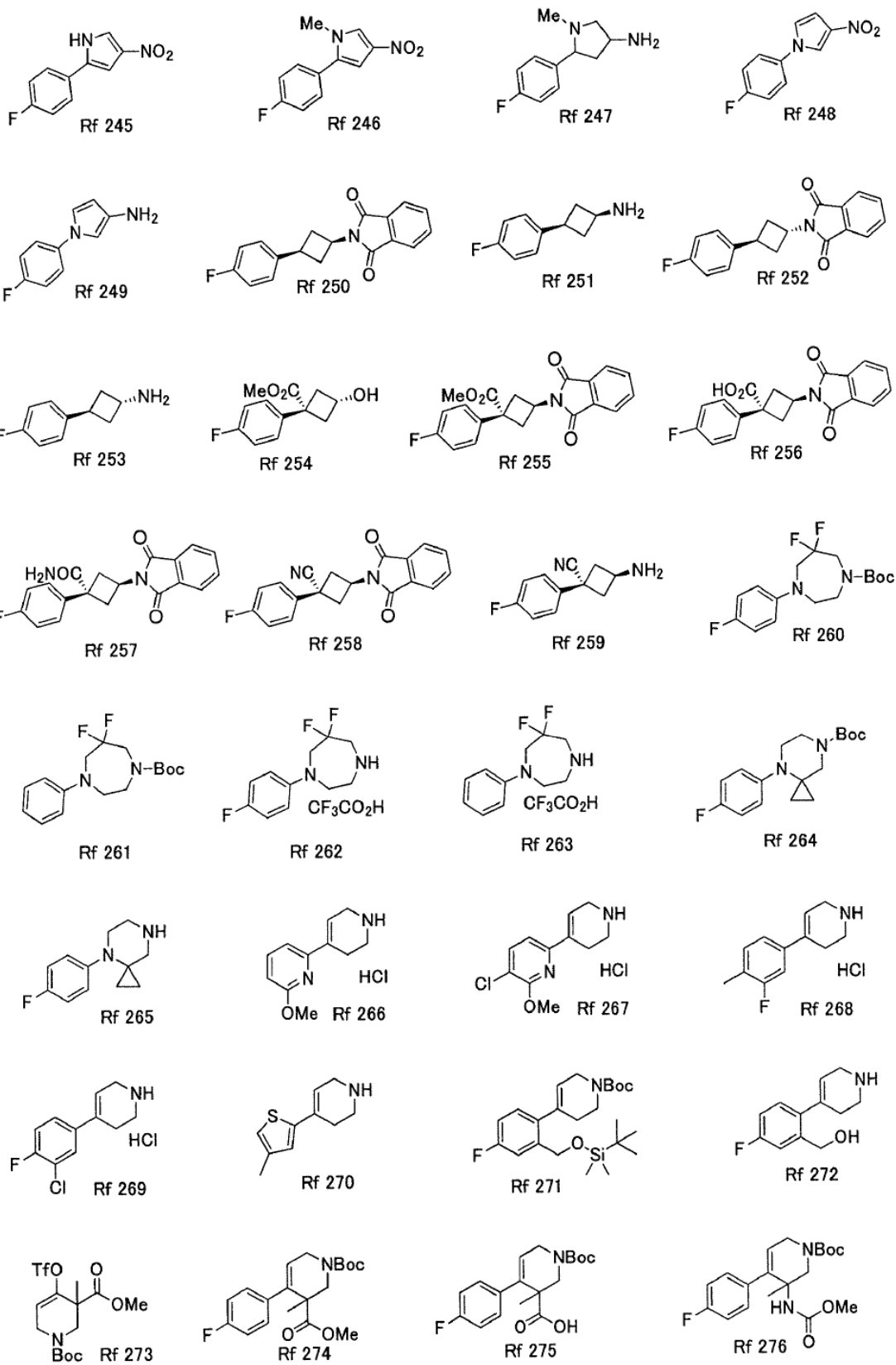


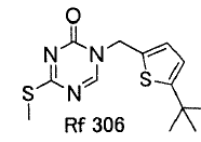
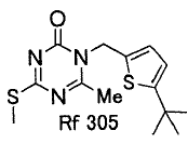
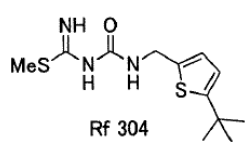
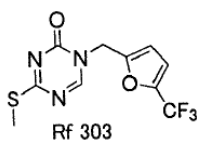
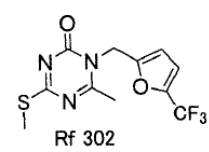
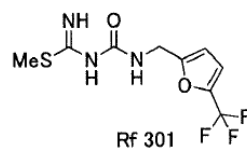
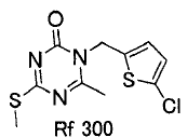
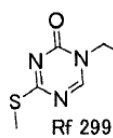
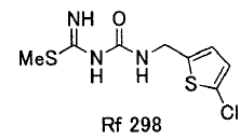
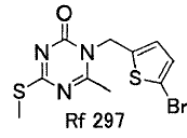
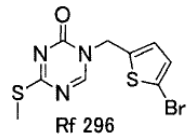
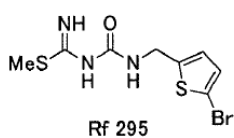
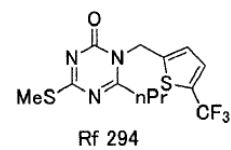
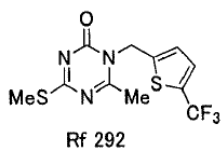
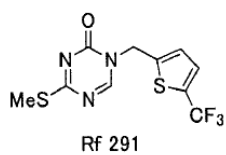
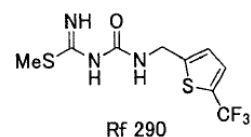
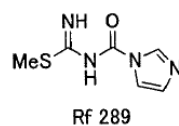
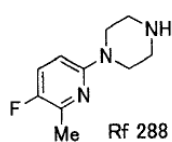
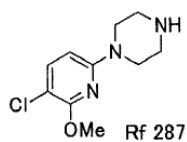
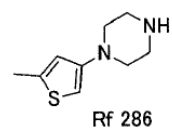
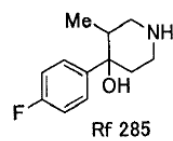
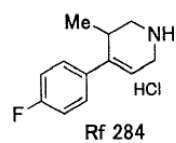
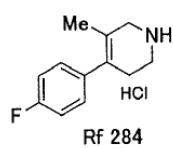
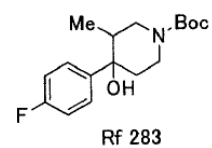
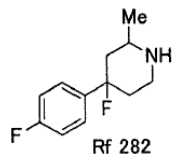
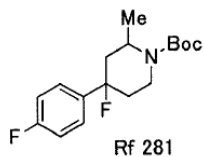
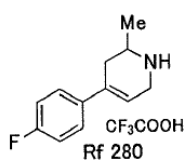
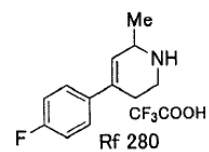
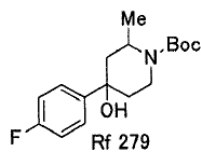
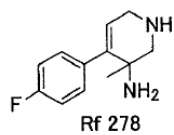
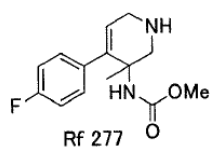


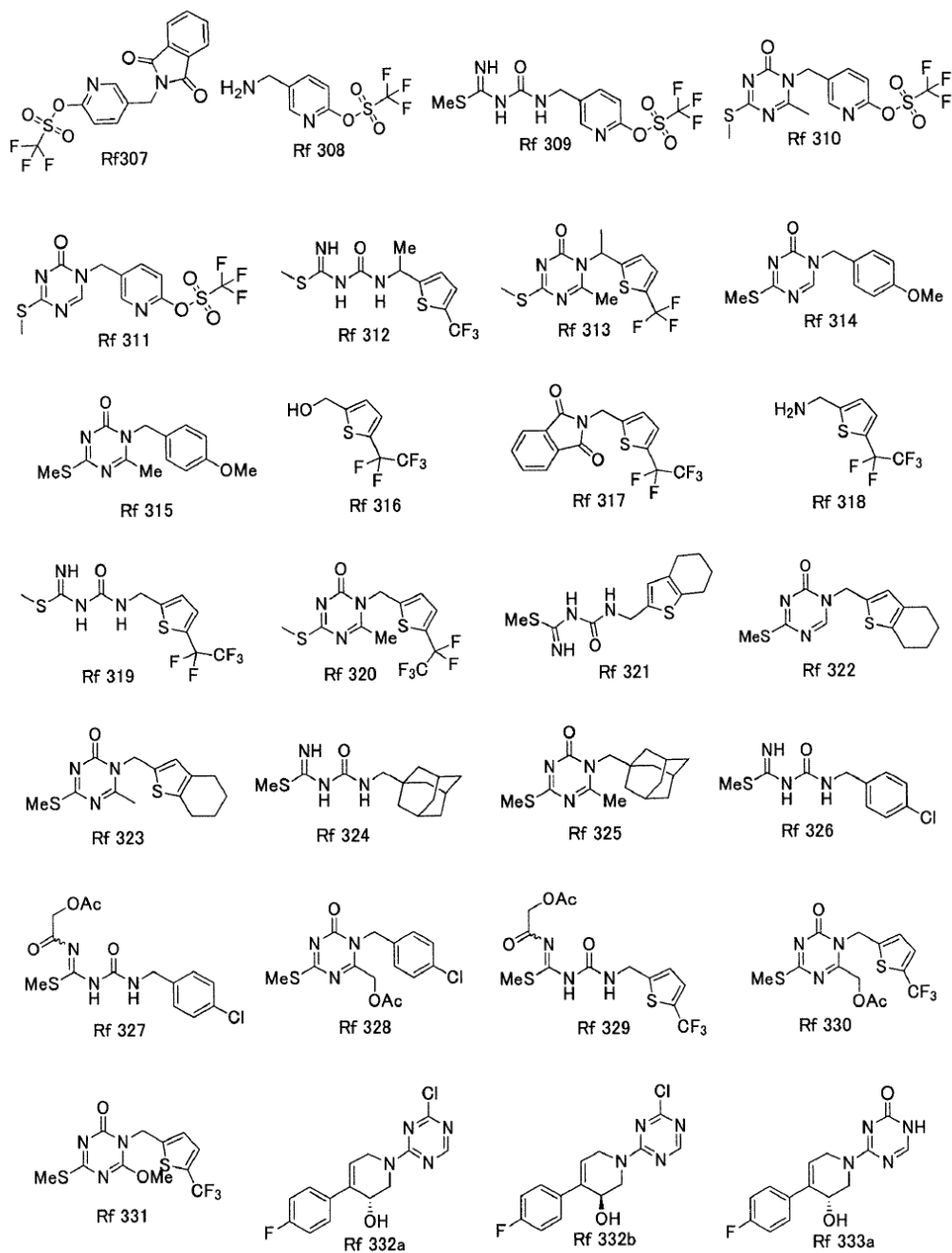


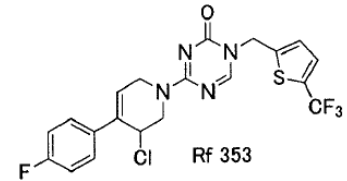
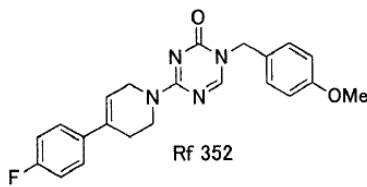
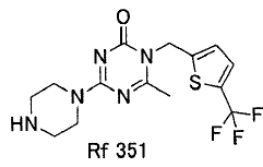
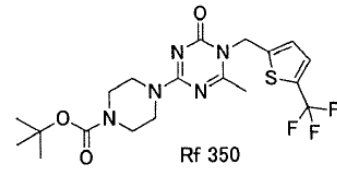
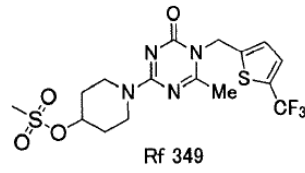
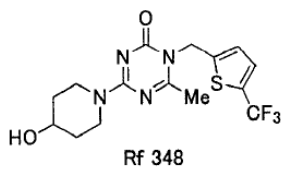
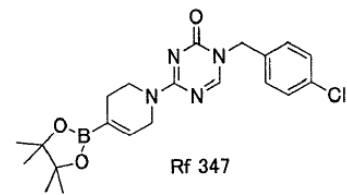
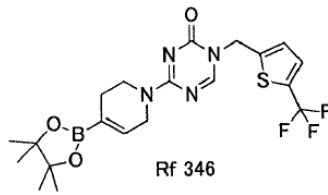
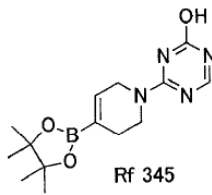
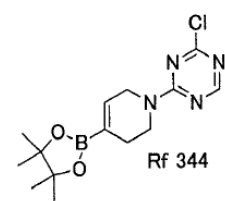
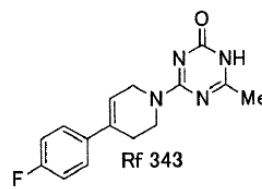
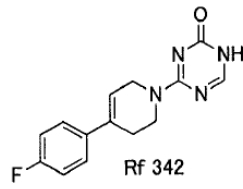
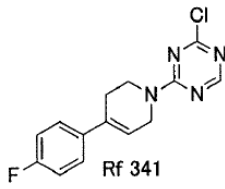
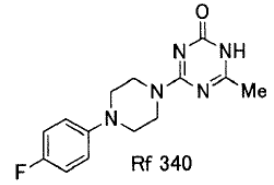
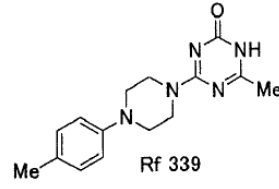
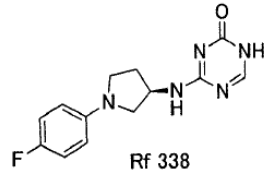
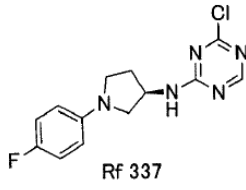
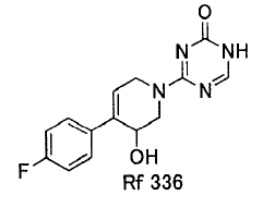
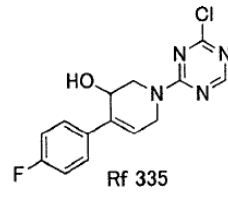
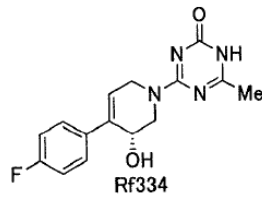
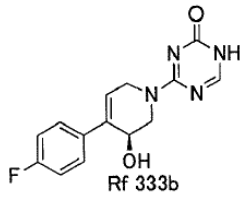


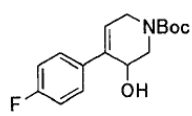




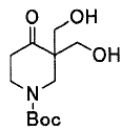




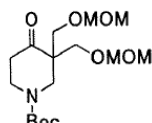




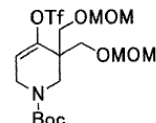
Rf 354



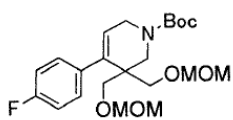
Rf 355



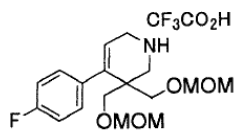
Rf 356



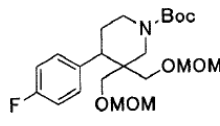
Rf 357



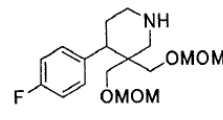
Rf 358



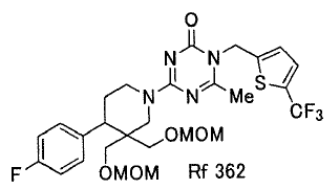
Rf 359



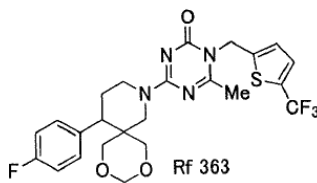
Rf 360



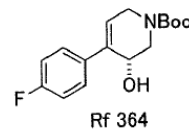
Rf 361



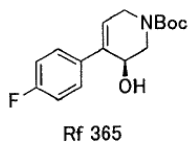
Rf 362



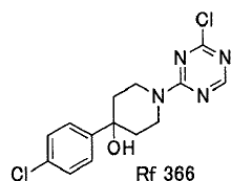
Rf 363



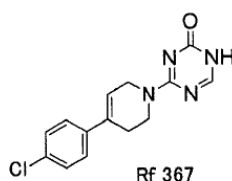
Rf 364



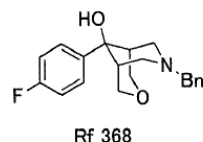
Rf 365



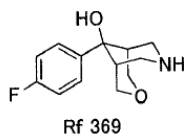
Rf 366



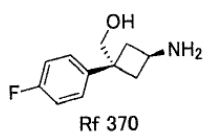
Rf 367



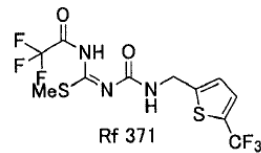
Rf 368



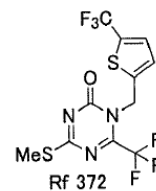
Rf 369



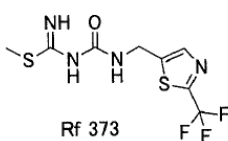
Rf 370



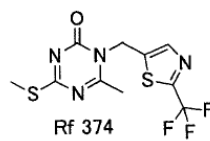
Rf 371



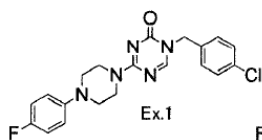
Rf 372



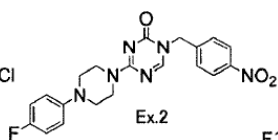
Rf 373



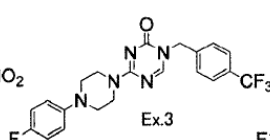
Rf 374



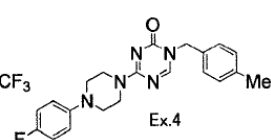
Ex.1



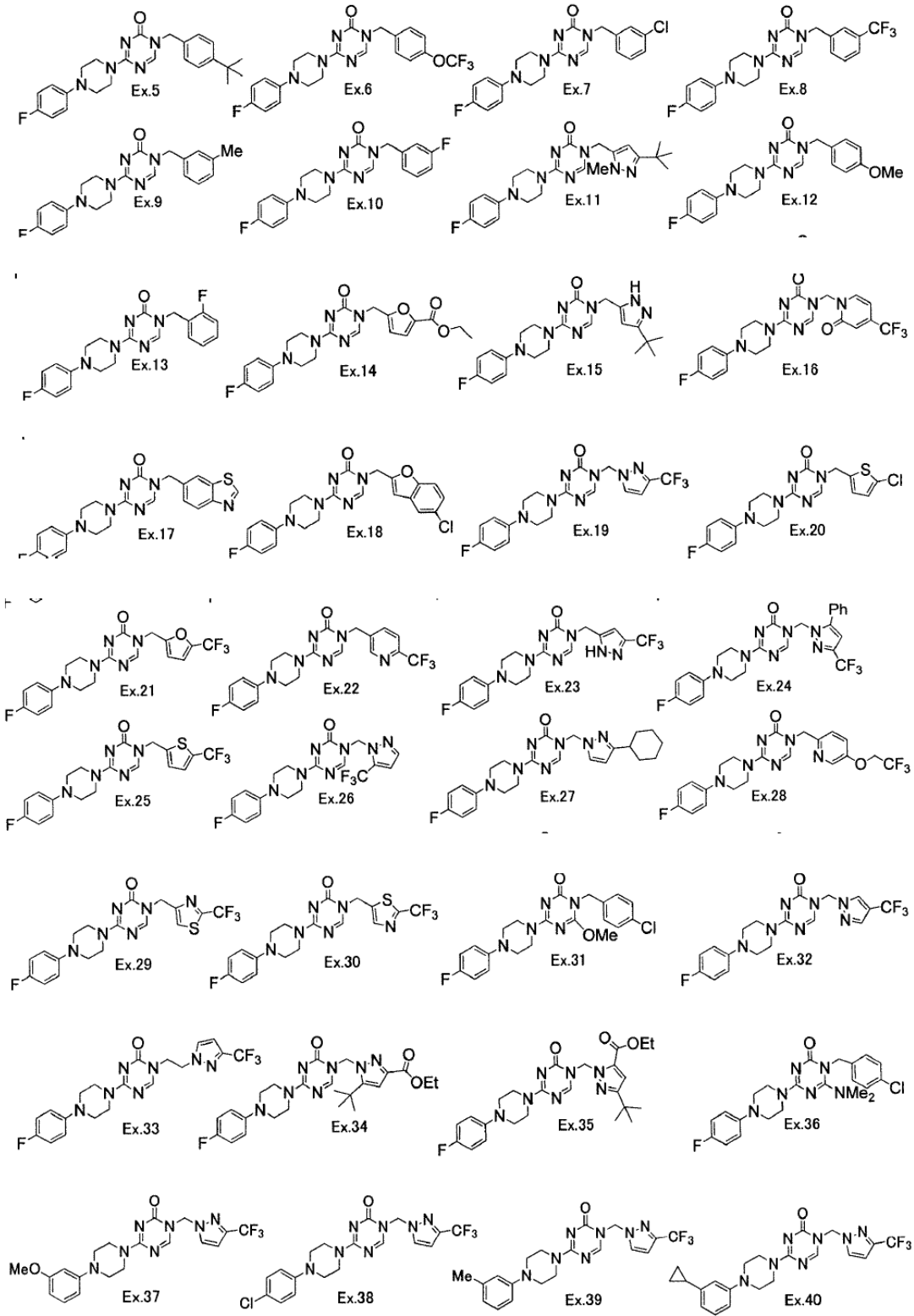
Ex.2

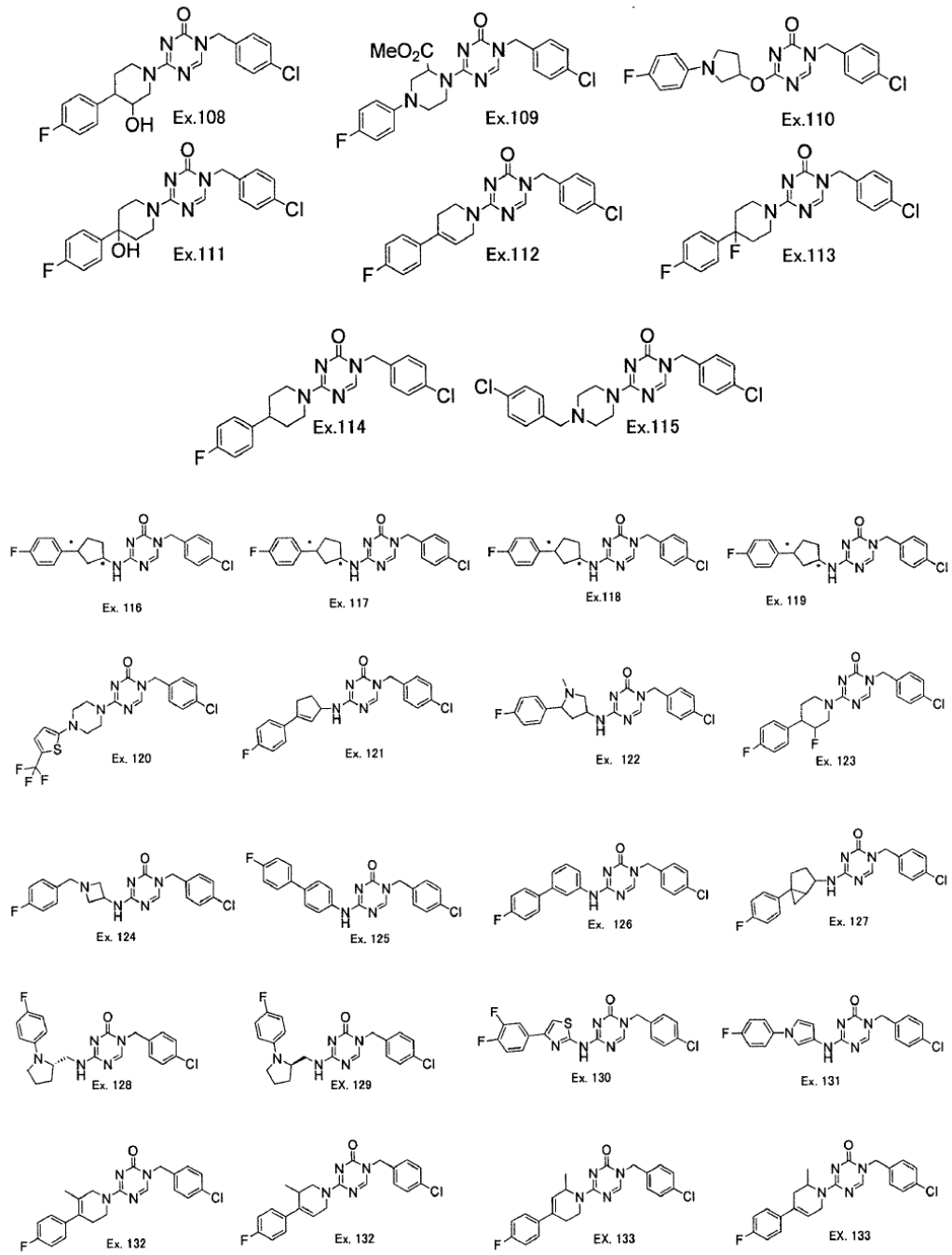


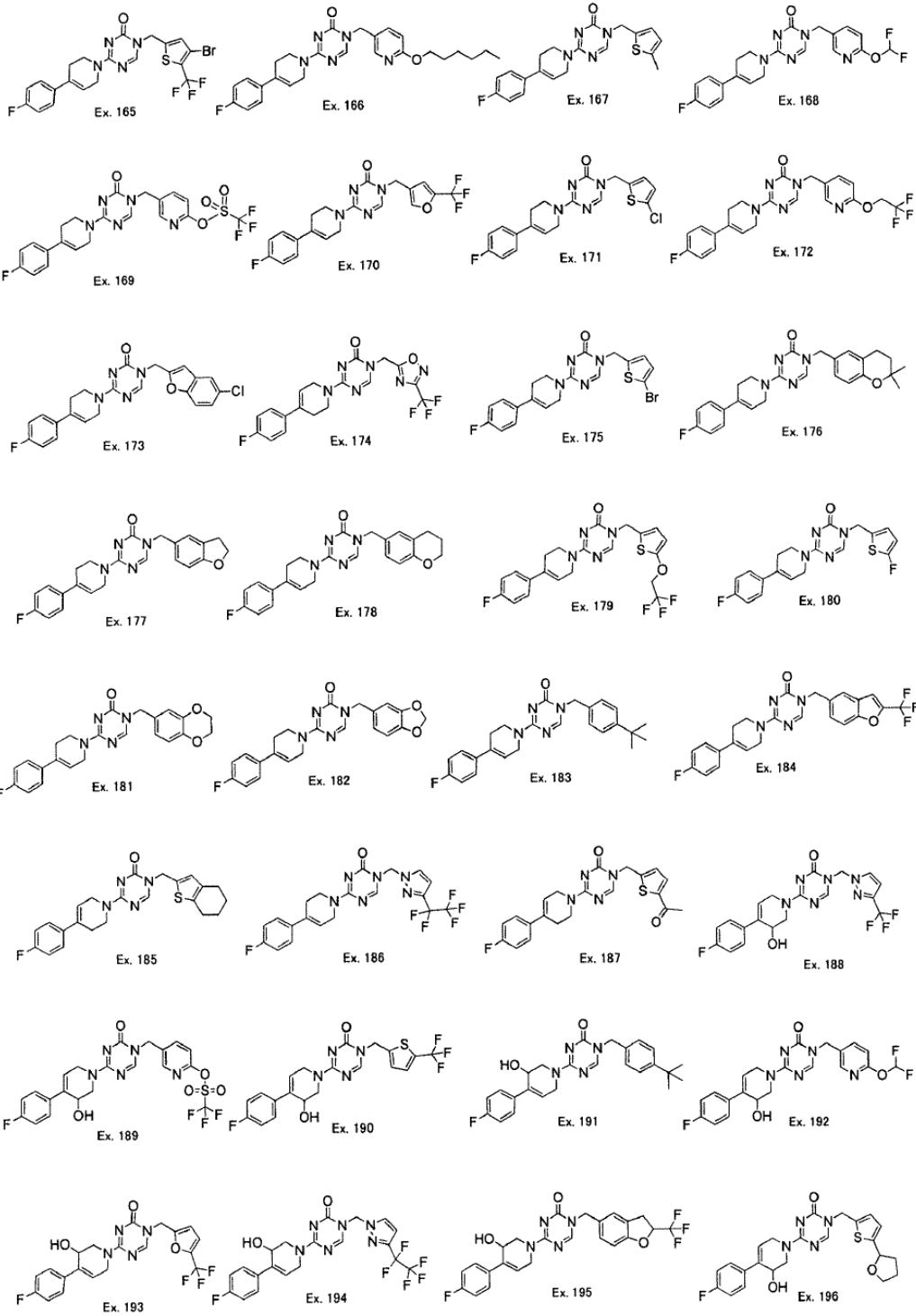
Ex.3

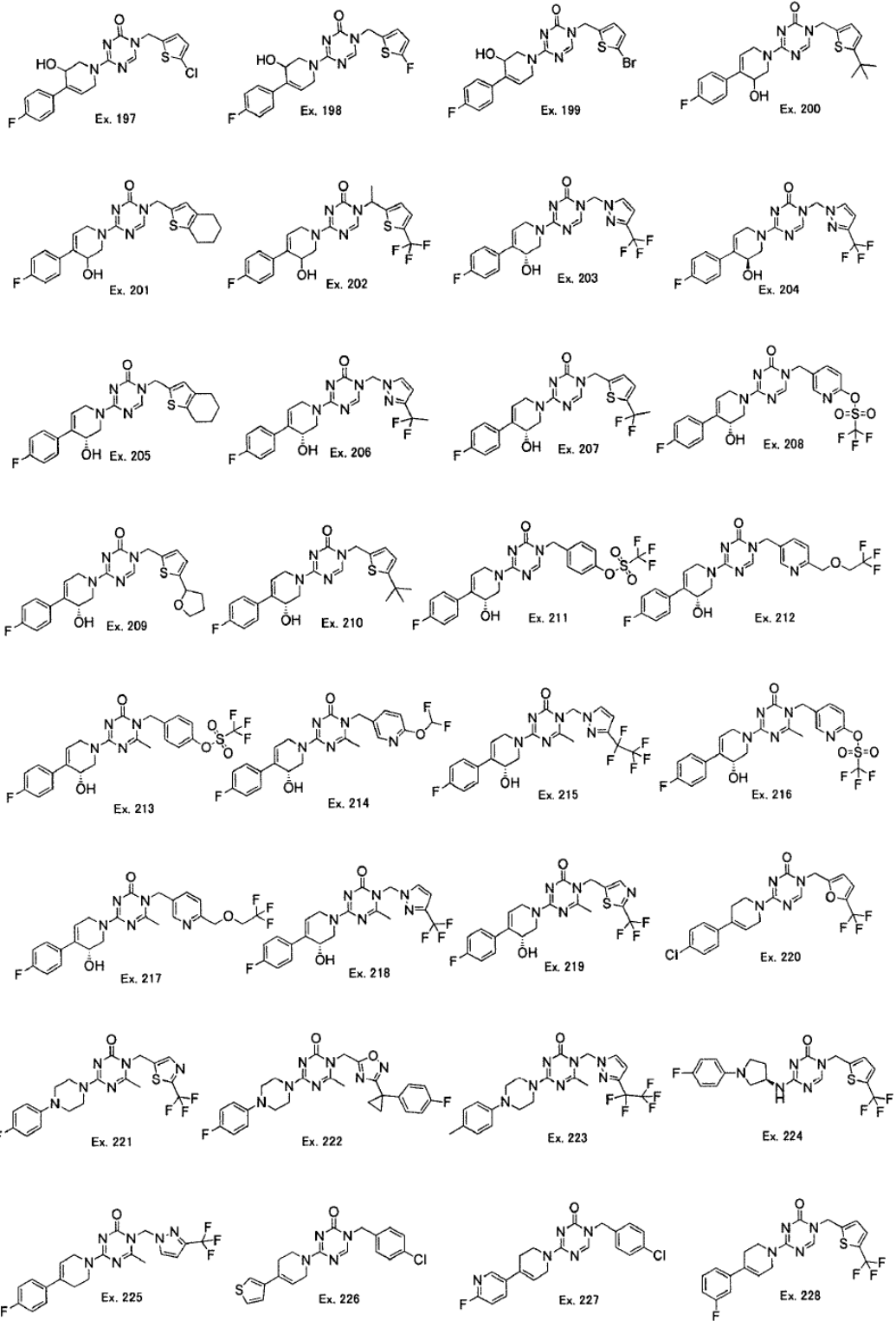


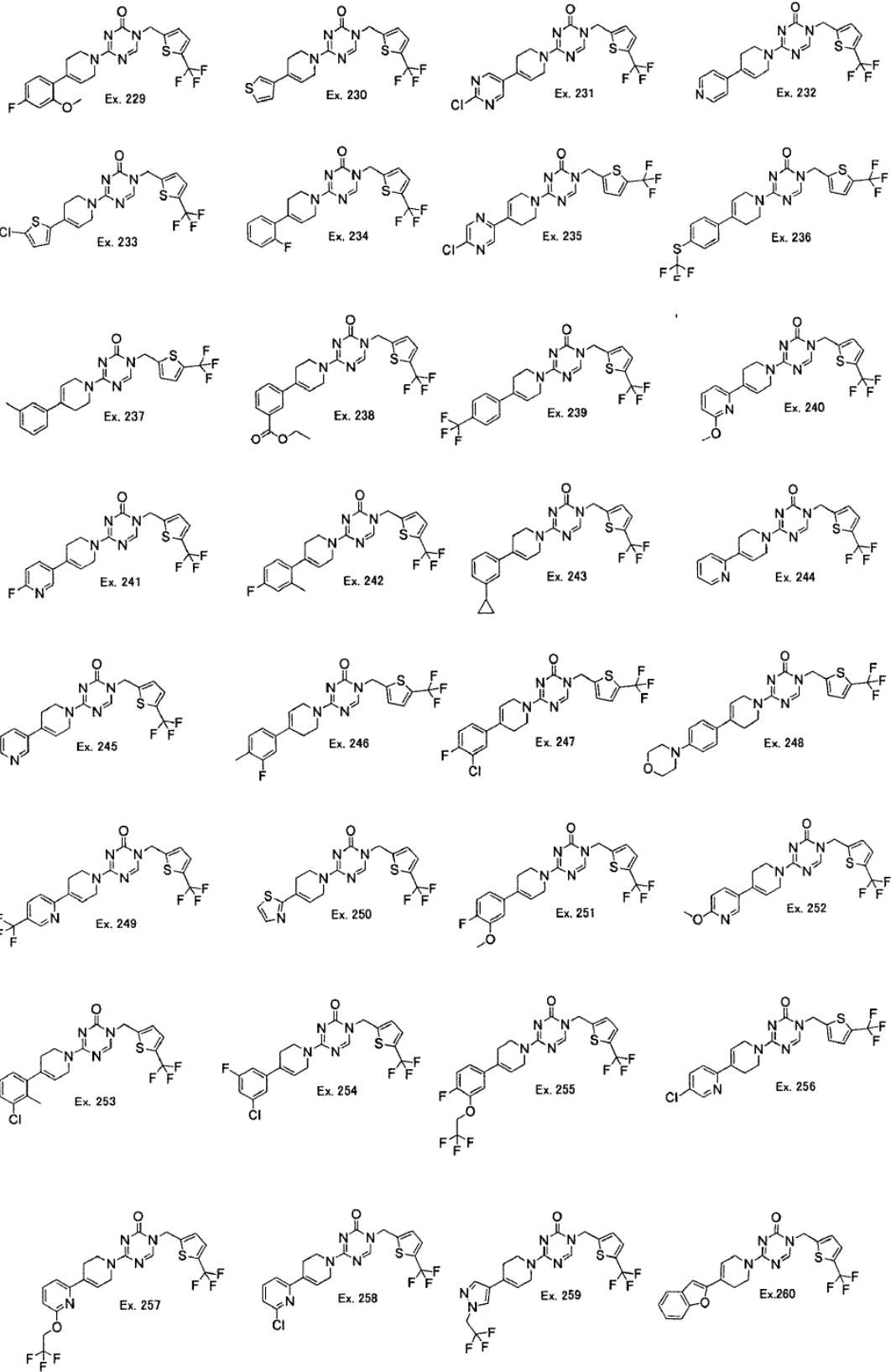
Ex.4

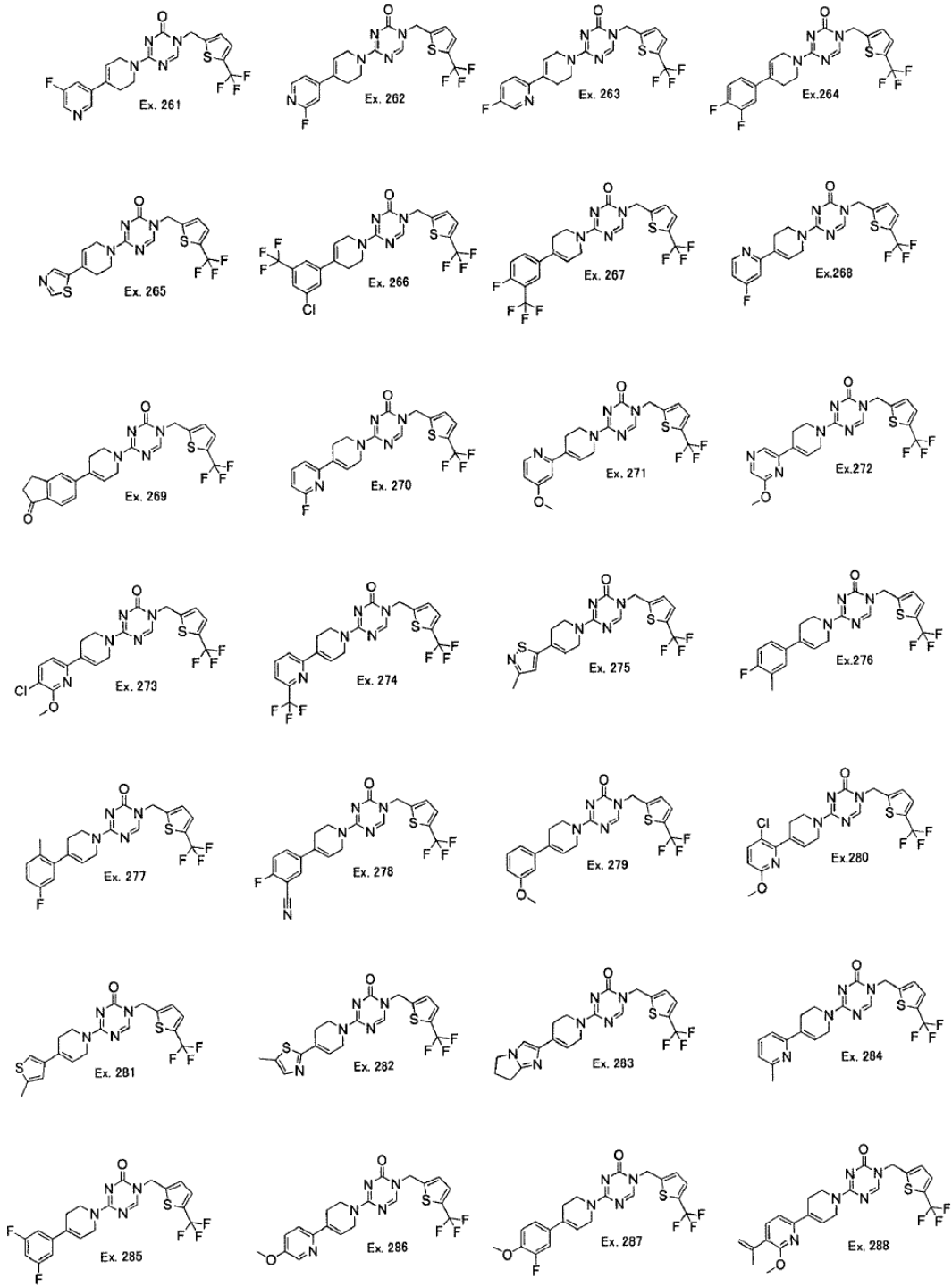


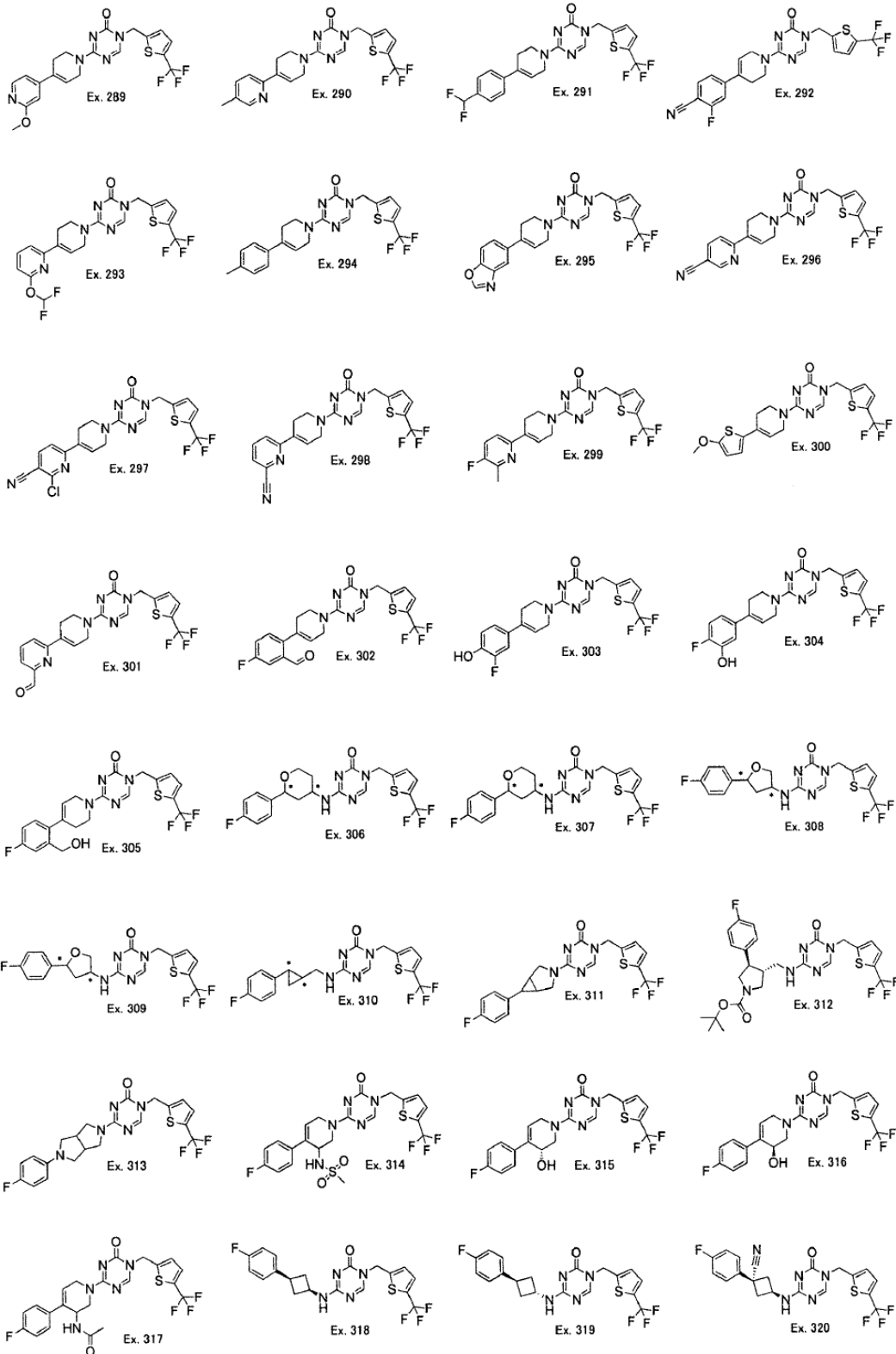


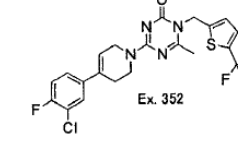
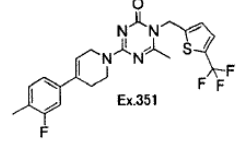
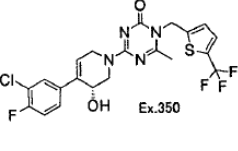
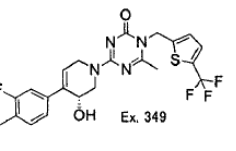
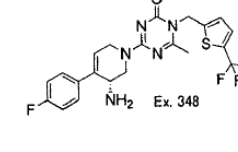
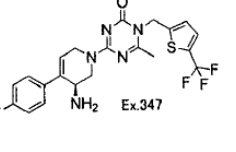
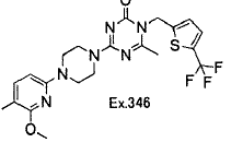
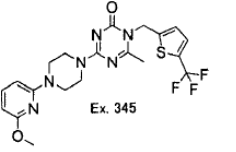
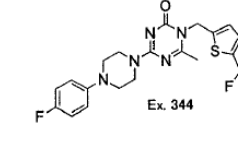
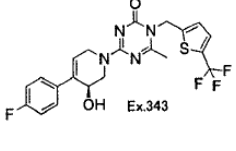
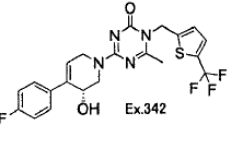
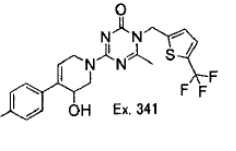
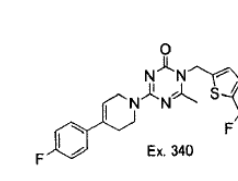
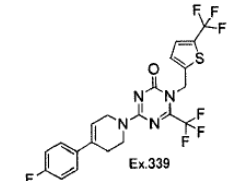
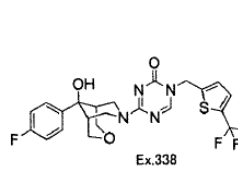
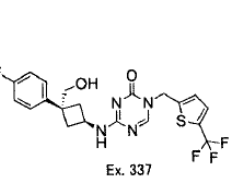
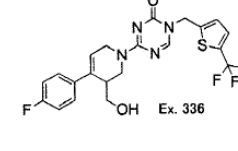
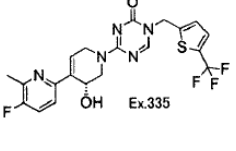
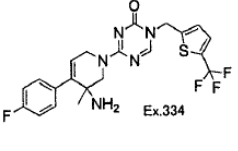
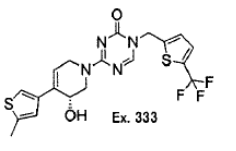
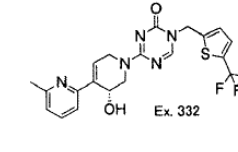
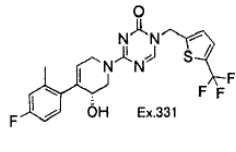
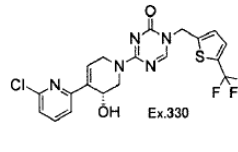
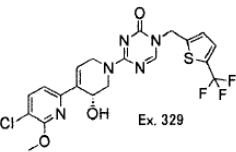
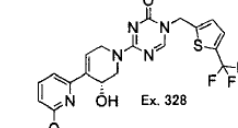
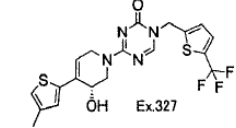
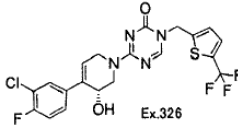
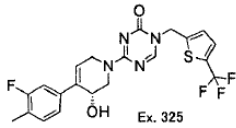
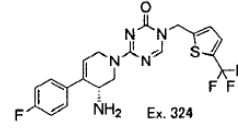
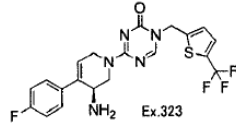
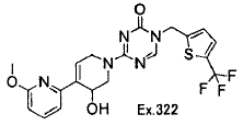
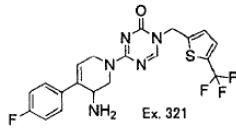


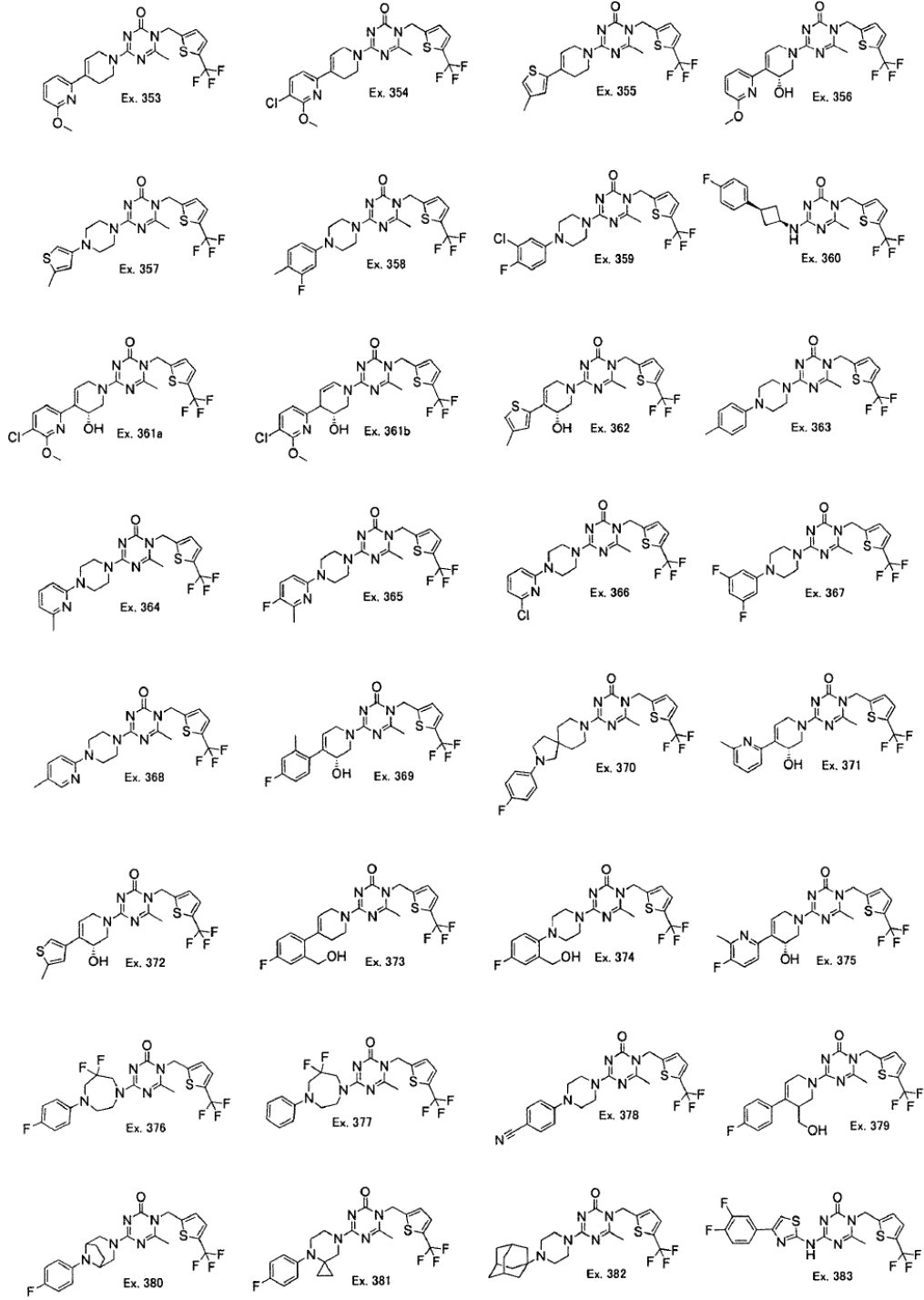


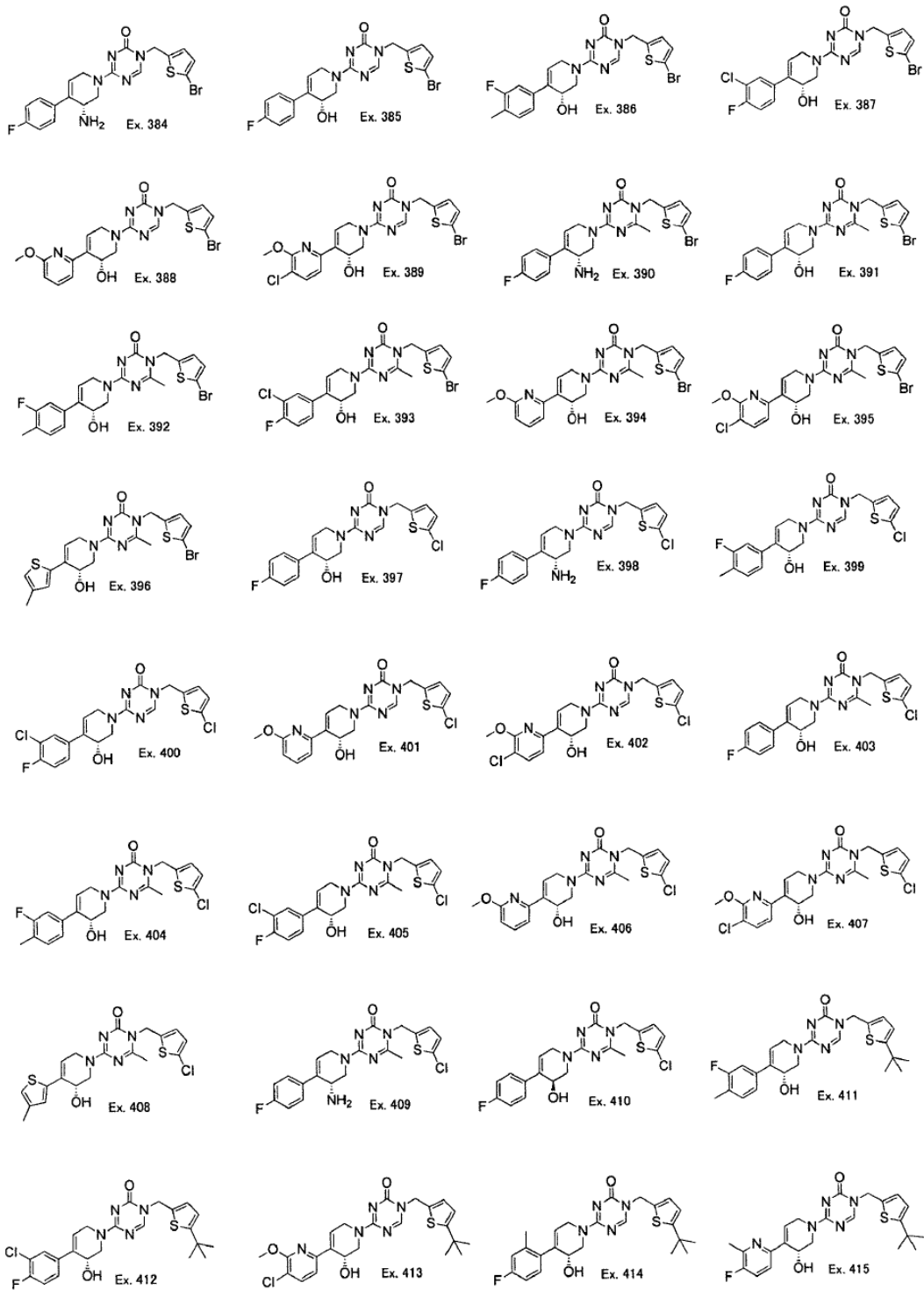


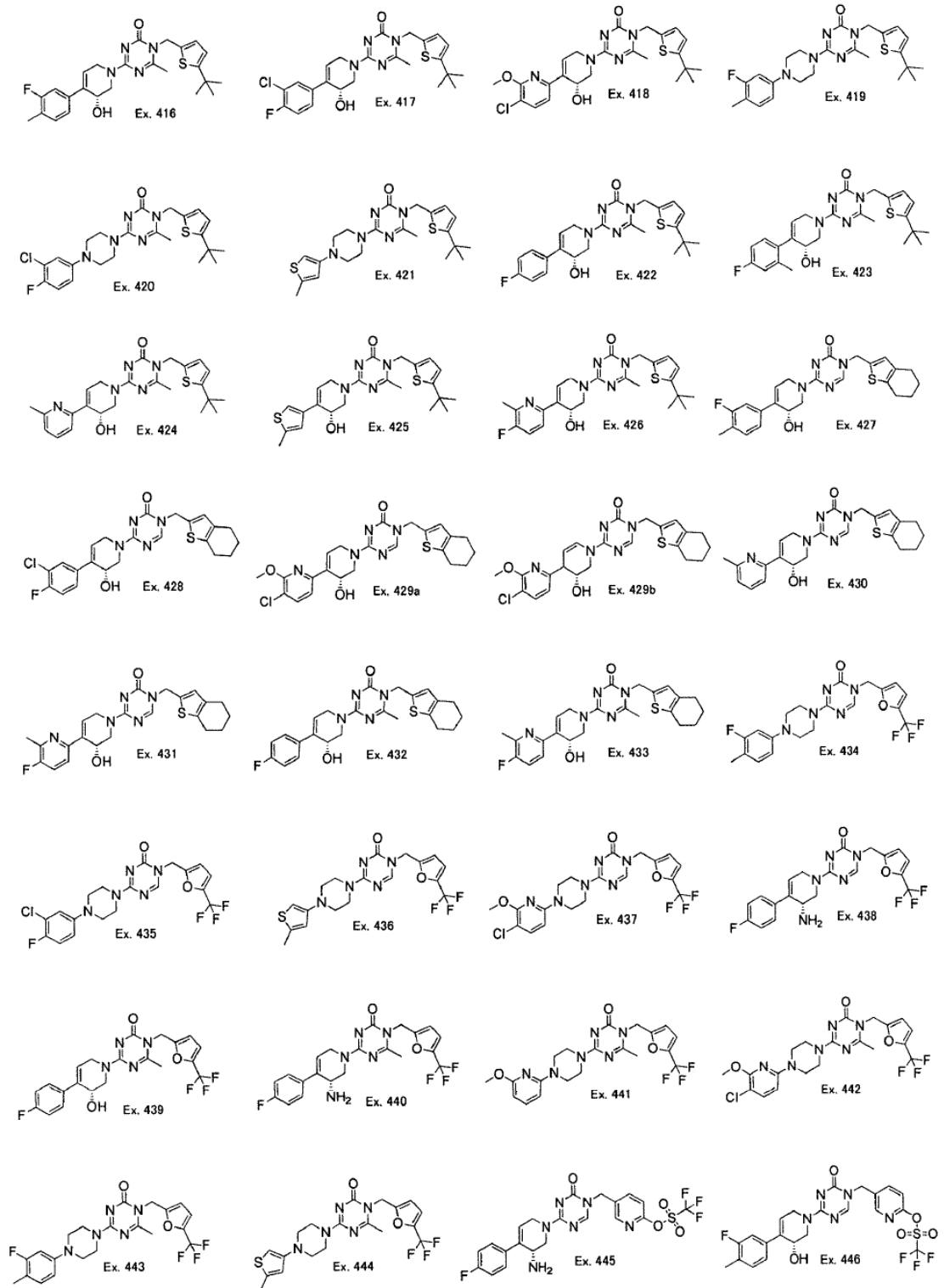


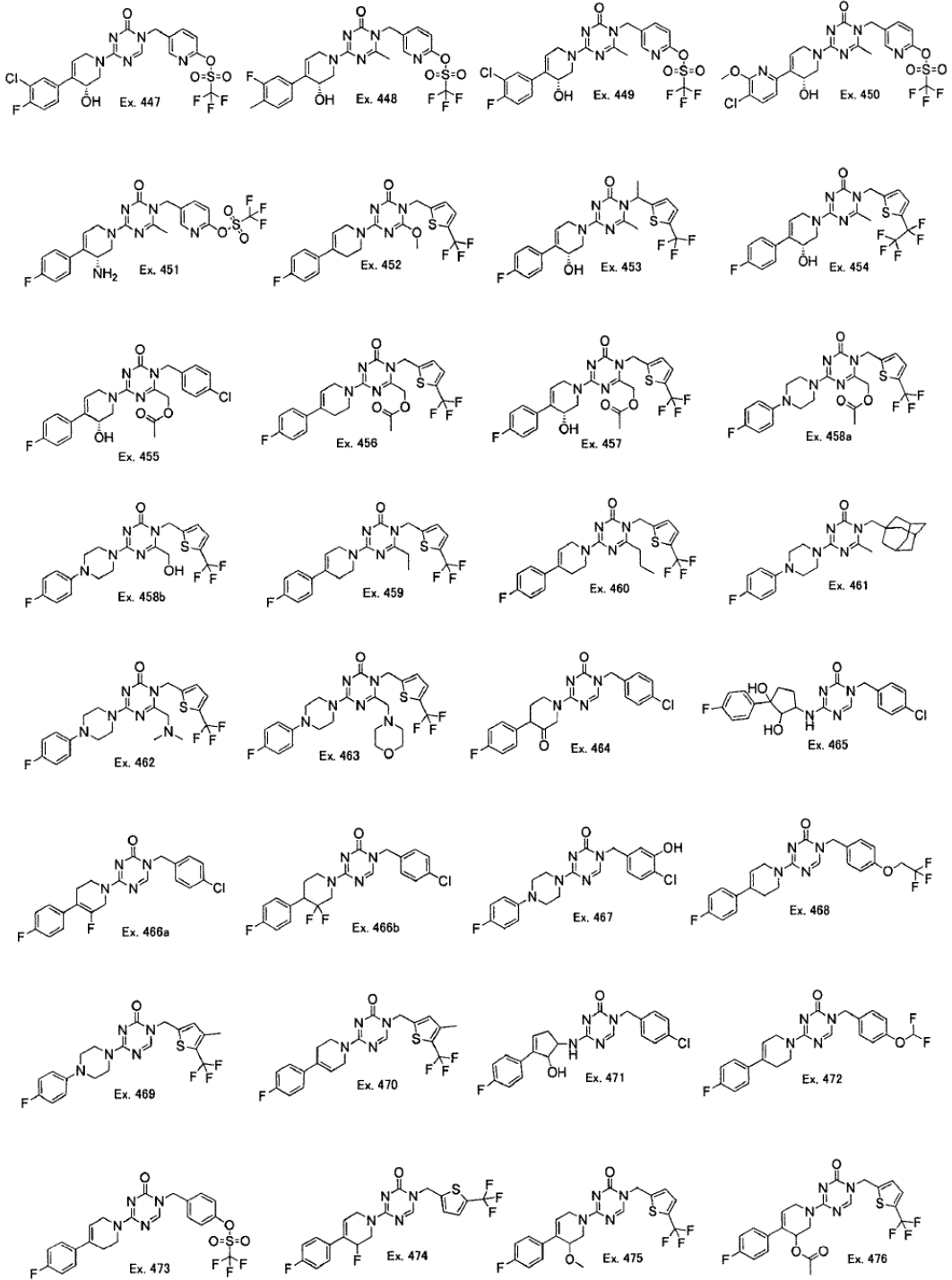


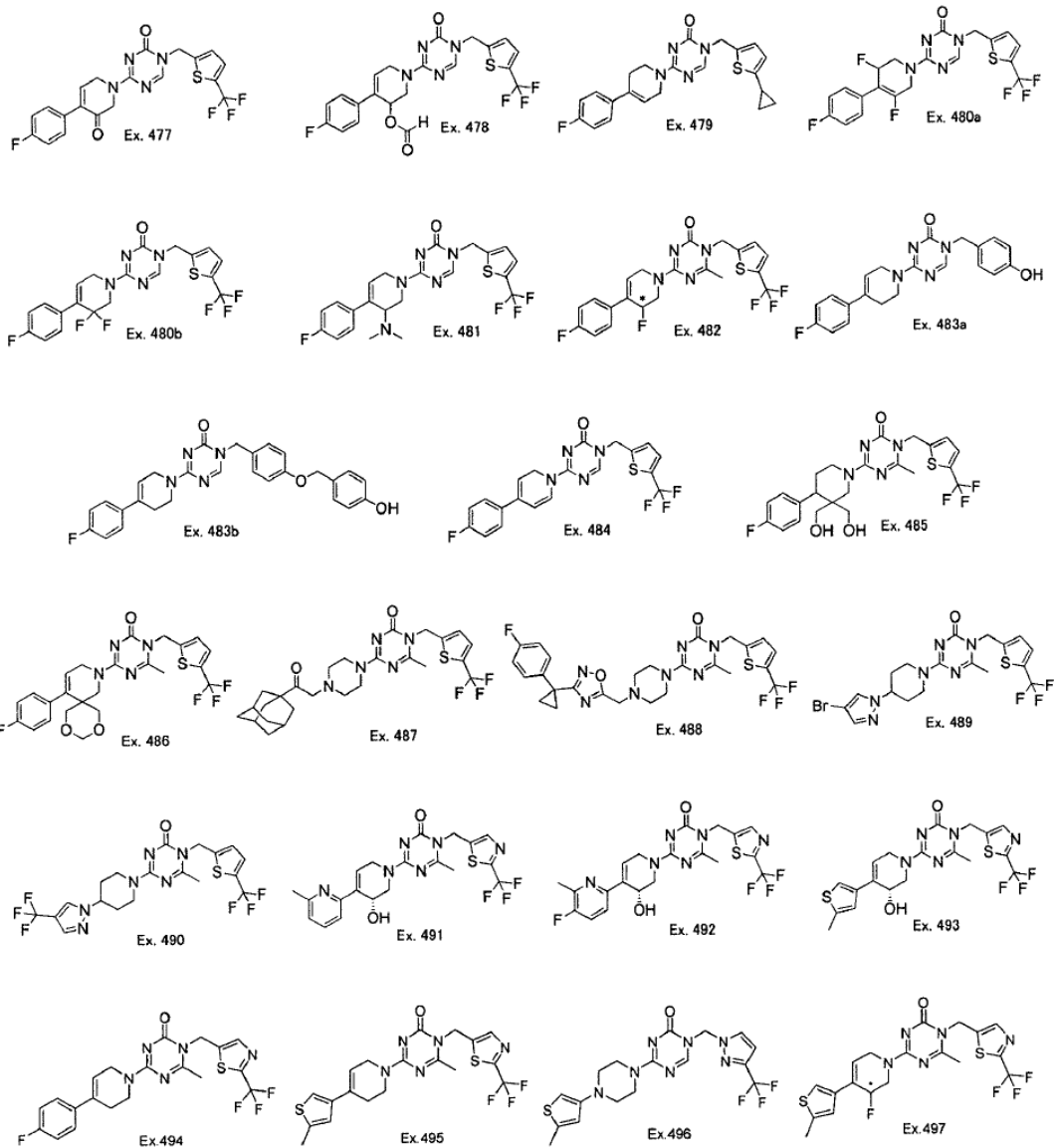












[Tabla 3]

Rf	Datos
1	Morfología: sólido incoloro, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,18 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 4,07 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,96-7,04 (m, 4H).
2	Morfología: sólido incoloro
3	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,97 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 276 [M^+H] $^+$
5	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,56 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 334 [M^+H] $^+$
6	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,44 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 316 [M^+H] $^+$
7	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,06 min CL/EM (ESI^+) m/z: 282 [M^+H] $^+$. CL/EM (ESI^-) m/z: 280 [M-H] $^-$

ES 2 691 082 T3

8	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,48 (s, 9H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 7,25-7,39 (m, 4H), 7,92 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,19 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 406 [M ⁺ H] ⁺
9	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 306 [M ⁺ H] ⁺
10	Morfología: sólido blanco ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 4,90 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 11,6 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 1,61 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 238 [M ⁺ H] ⁺
11	CL/EM: cond. 2 TR 1,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 256 [M ⁺ H] ⁺
12	Morfología: amorfo marrón CL/EM: cond. 1 TR 4,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 343 [M ⁺ H] ⁺
13	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 325 [M ⁺ H] ⁺
14	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 291 [M ⁺ H] ⁺
15	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,41 (s, 3H), 6,05 (s, 2H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H).
16	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,47 (s, 9H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,82-3,91 (m, 4H), 6,01 (s, 2H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,30 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 430 [M ⁺ H] ⁺
17	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 330 [M ⁺ H] ⁺
18	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 1 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 292 [M ⁺ H] ⁺
19	Morfología: sólido blanco ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 3,16 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 6,97-7,10 (m, 4H), 7,28-7,38 (m, 4H). CL/EM: cond. 1 TR 4,00 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 416 [M ⁺ H] ⁺
20	Morfología: sólido amarillo claro
21	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 341 [M ⁺ H] ⁺
22a	Morfología: amorfo incoloro
22b	Morfología: amorfo incoloro

[Tabla 4]

Rf	Datos
23	Morfología: sólido marrón claro CL/EM: cond. 1 TR 3,85 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 295 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

24	Morfología: sólido marrón claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,39-1,57 (m, 2H), 2,00 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,72 (dt, J = 10,5, 2,0 Hz, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H), 6,84-6,98 (m, 4H). CL/EM: cond. 1 TR 0,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 209 [M ⁺ H] ⁺
25	Morfología: sólido amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,54 (s, 9H), 1,61-1,90 (m, 4H), 2,84-3,10 (m, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 1H), 4,92 (s a., 1H), 6,83-7,00 (m, 4H). CL/EM: cond. 1 TR 4,15 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 295 [M ⁺ H] ⁺
26	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 1,55-2,05 (m, 4H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,22-3,58 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 8,49 (s a., 3H). CL/EM: cond. 1 TR 0,57 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
27	Morfología: sólido amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,54 (s, 9H), 1,61-1,90 (m, 4H), 2,84-3,10 (m, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 1H), 4,92 (s a., 1H), 6,83-7,00 (m, 4H).
28	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
29	Morfología: sólido naranja CL/EM: cond. 1 TR 4,40 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 281 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 325 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
30	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 181 [M ⁺ H] ⁺
31	Morfología: sólido naranja claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,45 (s, 9H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 3,21-3,55 (m, 3H), 4,35 (s a., 1H), 4,72 (s a., 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,9 Hz, 2H).
32	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 181 [M ⁺ H] ⁺
33	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,48 (s, 9H), 1,84-2,04 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,80-2,96 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 20,1 Hz, 1H).
34	Morfología: aceite incoloro
36	Morfología: aceite marrón
37	Morfología: aceite incoloro
39	CL/EM: cond. 2 TR 2,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺
40a	CL/EM: cond. 2 TR 0,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 212 [M ⁺ H] ⁺
40b	Morfología: sólido marrón ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 2,93-3,01 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,48-3,80 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 6,15 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 0,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 194 [M ⁺ H] ⁺
41	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 170 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 5]

Rf	Datos
42	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 1 TR 3,10 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 290 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 288 [M-H] ⁻

ES 2 691 082 T3

43	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,12 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 210 [M ⁺ H] ⁺
44	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 196 [M ⁺ H] ⁺
45	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
46	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,85 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 182 [M ⁺ H] ⁺
47	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
48	Morfología: aceite negro
49	Morfología: sólido rosa CL/EM: cond. 1 TR 1,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 196 [M ⁺ H] ⁺
50	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 0,86 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
51	Morfología: aceite marrón
52	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 321 [M ⁺ H] ⁺
53	CL/EM: cond. 1 TR 3,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 223 [M ⁺ H] ⁺
54	Morfología: aceite naranja CL/EM: cond. 1 TR 4,21 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 335 [M ⁺ H] ⁺
55	CL/EM: cond. 2 TR 1,85 min. CL/EM (ESI ⁻) m/z: 183 [M-H] ⁻
56	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 261 [M ⁺ H] ⁺
57	Morfología: sólido incoloro
58	Morfología: aceite rojo CL/EM: cond. 1 TR 3,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 286 [M ⁺ H] ⁺
59	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 1 TR 3,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 173 [M ⁺ H] ⁺
60	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 338 [M ⁺ H] ⁺
61	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 1 TR 3,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 187 [M ⁺ H] ⁺
62	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 338 [M ⁺ H] ⁺
63	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 1 TR 3,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 212 [M ⁺ H] ⁺
64	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 284 [M ⁺ H] ⁺
65	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 0,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 184 [M ⁺ H] ⁺
66	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 298 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 6]

Rf	Datos
67	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 0,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 198 [M ⁺ H] ⁺
68	Morfología: aceite amarillo
69	Morfología: sólido blanco ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H).
70	Morfología: aceite amarillo claro
71	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,94 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 383 [M ⁺ H] ⁺
72	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,71 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 283 [M ⁺ H] ⁺
73	Morfología: amorfo marrón ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 6,5 Hz, 9,5 Hz, 1H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 7,1 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,45-4,54 (m, 1H), 6,40-6,49 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,29-7,41 (m, 10H). CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 377 [M ⁺ H] ⁺
74	Morfología: aceite marrón ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,03 (dd, J = 4,7 Hz, 9,5 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 4,2 Hz, 9,6 Hz, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 4,10-4,17 (m, 1H), 6,43-6,48 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,9 Hz, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 1,13 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 197 [M ⁺ H] ⁺
75	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 5,08 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 385 [M ⁺ H] ⁺
76	Morfología: amorfo amarillo claro
77	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 379 [M ⁺ H] ⁺
78	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 199 [M ⁺ H] ⁺
79	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 0,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 281 [M ⁺ H] ⁺
80	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 295 [M ⁺ H] ⁺
81	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,21 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
82	Morfología: sólido marrón claro CL/EM: cond. 1 TR 3,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 295 [M ⁺ H] ⁺
83	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
84	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 346 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 7]

5

Rf	Datos
----	-------

85	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 328 [M ⁺ H] ⁺
86	Morfología: amorfo amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 3,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺
87	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
88	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,94 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 364 [M ⁺ H] ⁺
89	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,99 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺
90	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
91a	Morfología: amorfo incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,76-2,10 (m, 4H), 3,30-3,52 (m, 2H), 4,72-4,90 (m, 2H), 5,97 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,29 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 1,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
91b	Morfología: amorfo incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,70-2,10 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 2H), 4,70-4,90 (m, 2H), 5,48 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10-7,50 (m, 5H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,28 (s, 1H) CL/EM: cond. 2 TR 1,66 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 421 [M ⁺ H] ⁺
92a	Morfología: sólido incoloro
92b	Morfología: sólido incoloro

[Tabla 8]

Rf	Datos
93	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 258 [M ⁺ H] ⁺
94	Morfología: aceite marrón ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 4,61 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
95	Morfología: sólido amarillo ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,30 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,24 (m, 1H), 10,09 (s, 1H).
96	Morfología: sólido amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,50-2,20 (s a., 1H), 4,81 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).
97	Morfología: aceite amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 4,70 (s, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H).
98	Morfología: sólido incoloro
99	Morfología: aceite amarillo
100	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,75-1,96 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 4,69 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H).
101	Morfología: aceite marrón

ES 2 691 082 T3

102	Morfología: aceite negro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,01 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H).
103	Morfología: aceite marrón
104	Morfología: aceite amarillo
105	Morfología: aceite marrón
106	Morfología: aceite marrón
107	Morfología: aceite incoloro
108	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,67 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H).
109	Morfología: aceite marrón
110	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 209 [M ⁺ H] ⁺
111	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 227 [M ⁺ H] ⁺
112	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 242 [M ⁺ H] ⁺
113	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 1 TR 2,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 214 [M ⁺ H] ⁺
114	Morfología: aceite amarillo ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 4,67 (s, 2H), 4,80 (q, J = 3,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H).
115	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,00 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 250 [M ⁺ H] ⁺
116	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 0,85 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 222 [M ⁺ H] ⁺
117	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,03 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 240 [M ⁺ H] ⁺
118	Morfología: aceite amarillo ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,03 (t, J = 18,5 Hz, 3H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
119	Morfología: aceite amarillo

[Tabla 9]

Rf	Datos
120	Morfología: aceite marrón
121	Morfología: aceite marrón
122	Morfología: aceite marrón claro
123	Morfología: aceite marrón claro
124	Morfología: aceite incoloro
125	Morfología: aceite amarillo claro
126	Morfología: aceite amarillo claro
127	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 4,59 (s, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H).
128	Morfología: líquido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,02 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 320 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

129	Morfología: amorfo blanco ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,48 (s, 9H), 1,82 (s a., 2H), 2,79 (s a., 1H), 2,94-3,14 (m, 2H), 3,89-4,19 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,45 (m, 2H). CL/EM: cond. 1 TR 3,77 min. CL/EM (ESI ⁻) m/z: 356[M ⁺ HCO ₂] ⁻
130	Morfología: amorfo incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,96 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,27 (s a., 1H), 3,05-3,23 (m, 2H), 3,98 (s a., 1H), 4,14 (s a., 1H), 5,24 (s a., 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 413 [M ⁺ NH ₄] ⁺
131	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,08 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 3,31 (s a., 1H), 3,81 (s a., 1H), 4,19 (s a., 1H), 4,50 (s a., 1H), 5,75 (s, 1H), 6,23 (s a., 1H), 7,00 (t, 2H), 7,28 (t, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 3,06 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 278 [M ⁺ H-Boc] ⁺
132	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,05 (s, 9H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 5,69 (s a., 1H), 6,32 (dd, J = 4,2, 3,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 1,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 278 [M ⁺ H] ⁺
133	Morfología: amorfo amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,24 (dd, J = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 6,16 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 0,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 194 [M ⁺ H] ⁺
134	Morfología: amorfo blanco ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,48 (s, 9H), 1,82 (s a., 2H), 2,79 (s a., 1H), 2,94-3,14 (m, 2H), 3,89-4,19 (m, 3H), 7,06 (t, 2H), 7,45 (t, 2H). CL/EM: cond. 1 TR 3,77 min. CL/EM (ESI ⁻) m/z: 356[M ⁺ HCO ₂] ⁻
135	Morfología: amorfo incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,96 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,27 (s a., 1H), 3,05-3,23 (m, 2H), 3,98 (s a., 1H), 4,14 (s a., 1H), 5,24 (s a., 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 413 [M ⁺ NH ₄] ⁺
136	Morfología: amorfo incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,08 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 3,31 (s a., 1H), 3,81 (s a., 1H), 4,19 (s a., 1H), 4,50 (s a., 1H), 5,75 (s, 1H), 6,23 (a, 1H), 7,00 (t, 2H), 7,28 (t, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 3,06 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 278 [M ⁺ H-Boc] ⁺
137	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,05 (s, 9H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 5,69 (s a., 1H), 6,32 (dd, J = 4,2, 3,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 1,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 278 [M ⁺ H] ⁺
138	Morfología: amorfo amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,24 (dd, J = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 6,16 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 0,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 194 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 10]

Rf	Datos
139	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 3,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 325 [M ⁺ H] ⁺
140	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 359 [M ⁺ H] ⁺
141	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 443 [M ⁺ H] ⁺
142	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,18 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 425 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

143	Morfología: aceite rojo claro
144	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 241 [M ⁺ H] ⁺
145	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 293 [M ⁺ H] ⁺
146	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 327 [M ⁺ H] ⁺
147	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺
148	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,03 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 393 [M ⁺ H] ⁺
149	Morfología: aceite amarillo claro
150	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 0,81 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 209 [M ⁺ H] ⁺
151	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,11 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 329 [M ⁺ H] ⁺
152	Morfología: amorfo incoloro
153	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 395 [M ⁺ H] ⁺
154	Morfología: aceite naranja CL/EM: cond. 2 TR 1,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 295 [M ⁺ H] ⁺
155	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 0,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 211 [M ⁺ H] ⁺
156	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 393 [M ⁺ H] ⁺
157	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 375 [M ⁺ H] ⁺
158	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 275 [M ⁺ H] ⁺
159	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 0,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 191 [M ⁺ H] ⁺
160	Morfología: aceite incoloro
161	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 326 [M ⁺ H] ⁺
162	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,82 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 310 [M ⁺ H-Boc] ⁺
163	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 5,12 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 392 [M ⁺ H] ⁺
164	Morfología: aceite amarillo claro
165	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,29 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,11 (m, 1H).

[Tabla 11]

Rf	Datos
----	-------

ES 2 691 082 T3

166	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 291 [M ⁺ H] ⁺
167	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,07 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 325 [M ⁺ H] ⁺
168	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 409 [M ⁺ H] ⁺
169	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,02 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 391 [M ⁺ H] ⁺
171	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 0,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 207 [M ⁺ H] ⁺
172	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,55 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 2,48 (s a., 2H), 3,62 (t, J = 5,79 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 6,02 (s a., 1H), 6,98-7,17 (m, 3H).
173	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 326 [M ⁺ H] ⁺
174	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,87 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 310 [M ⁺ H-Boc] ⁺
175	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,19 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 292 [M ⁺ H-Boc] ⁺
176	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 292 [M ⁺ H] ⁺
177	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 208 [M ⁺ H] ⁺
178	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,49 (s, 9H), 2,47 (s a., 2H), 3,63(t, J = 5,76 Hz, 2H), 4,06 (s a., 2H), 6,00 (s a., 1H), 7,09 (t, J = 8,64 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,39 (d, 1H)
179	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 246 [M ⁺ H-Boc] ⁺
180	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,89 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 330 [M ⁺ H-Boc] ⁺
181	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,21 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H-Boc] ⁺
182	Morfología: aceite marrón claro CL/EM: cond. 2 TR 2,03 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺
183	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 1,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 228 [M ⁺ H] ⁺
184	Morfología: aceite incoloro
185	Morfología: aceite marrón claro CL/EM: cond. 1 TR 3,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 325 [M ⁺ H] ⁺
186	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 409 [M ⁺ H] ⁺
187	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,87 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 391 [M ⁺ H] ⁺
188	Morfología: aceite marrón

ES 2 691 082 T3

189	Morfología: aceite marrón $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,99-3,31 (m, 2H), 3,51-3,63(m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,55 (s a., 1H), 6,61-6,66 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H)
190	Morfología: aceite incoloro
191	Morfología: aceite incoloro
192	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,81 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 380 [M^+H] $^+$

[Tabla 12]

Rf	Datos
193	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,92 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 280 [M^+H] $^+$
194	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,05 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 196 [M^+H] $^+$
195	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,91 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 280 [M^+H] $^+$
196	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,12 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 314 [M^+H] $^+$
197	Morfología: aceite amarillo
198	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 3,14 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 380 [M^+H] $^+$
199	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,99 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 280 [M^+H] $^+$
200	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 1,08 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 196 [M^+H] $^+$
201	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 423 [M^+H] $^+$
202	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,66 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 293 [M^+H] $^+$
203	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 371 [M^+H] $^+$
204	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,08 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 271 [M^+H] $^+$
205	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,69 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 323 [M^+H] $^+$
206	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 0,36 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 193 [M^+H] $^+$
207	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,12 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 335 [M^+H] $^+$
208	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,02 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 235 [M^+H] $^+$
209	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 423 [M^+H] $^+$
210	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,68 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 323 [M^+H] $^+$

211	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 193 [M ⁺ H] ⁺
212	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 423 [M ⁺ H] ⁺
213	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 323 [M ⁺ H] ⁺
214	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 193 [M ⁺ H] ⁺
215	Morfología: aceite negro CL/EM: cond. 2 TR 1,13 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 210 [M ⁺ H] ⁺
216	Morfología: aceite marrón oscuro CL/EM: cond. 2 TR 0,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 209 [M ⁺ H] ⁺
217	CL/EM: cond. 2 TR 1,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
218	Morfología: aceite negro CL/EM: cond. 2 TR 1,13 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 210 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 13]

Rf	Datos
219	Morfología: aceite marrón oscuro CL/EM: cond. 2 TR 0,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 209 [M ⁺ H] ⁺
220	CL/EM: cond. 2 TR 1,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 195 [M ⁺ H] ⁺
221	Morfología: aceite marrón claro
222	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 308 [M ⁺ H] ⁺
223	Morfología: sólido marrón claro
224	Morfología: sólido marrón claro
225	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,84 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 297 [M ⁺ H] ⁺
226	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 207 [M ⁺ H] ⁺
227	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,94-2,05 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,40 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 12,0, 10,5 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 5,03(q, J = 5,4 Hz, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,28-7,33(m, 2H).
228	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,90-1,97 (m, 1H), 2,03(s, 3H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,1, 5,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H).
229	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺
230	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,56-1,66 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H).
231	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺

232	Morfología: aceite incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,94-2,14 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 5,08-5,15 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H).
233	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,29 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 326 [M^+H] $^+$
234	Morfología: aceite incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,41-1,48 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,86-2,02 (m, 2H), 3,48 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,82 (dd, J = 10,8, 2,7 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H).
235	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,93 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 238 [M^+H] $^+$
236	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,25-1,40 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,20 (s a., 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,81 (s a., 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,45 (s a., 1H), 7,00-7,34 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H).
237	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,37 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 196 [M^+H] $^+$
238	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,10 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 282 [M^+H] $^+$
239	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,45 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 268 [M^+H] $^+$
240	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 0,40 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 178 [M^+H] $^+$
241	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,04 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 415 [M^+H] $^+$

[Tabla 14]

Rf	Datos
242	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,55 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 425 [M^+H] $^+$
243	Morfología: aceite incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (s, 9H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,18-7,23(m, 2H).
244	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,91 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 191 [M^+H] $^+$
245	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI^-) m/z: 205 [M-H] $^-$
246	Morfología: aceite marrón
247	Morfología: aceite amarillo claro
248	Morfología: sólido amarillo claro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,90-6,91 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,81-7,83(m, 1H).
249	Morfología: aceite púrpura CL/EM: cond. 2 TR 1,13 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 177 [M^+H] $^+$
250	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,64-2,73(m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,16-3,25 m, 1H), 3,73-3,83(m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 2H).
251	Morfología: aceite incoloro

252	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 296 [M ⁺ H] ⁺
253	Morfología: aceite incoloro
254	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 225 [M ⁺ H] ⁺
255	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 354 [M ⁺ H] ⁺
256	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,94 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 340 [M ⁺ H] ⁺ CL/EM (ESI ⁻) m/z: 338 [M-H] ⁻
257	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 339 [M ⁺ H] ⁺
258	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,08-3,17 (m, 2H), 3,54-3,63(m, 2H), 5,21-5,33(m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 4H), 7,85-7,90 (m, 2H).
259	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,21 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 191 [M ⁺ H] ⁺
260	Morfología: amorfo amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 331 [M ⁺ H] ⁺
261	Morfología: amorfo amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 313 [M ⁺ H] ⁺
262	Morfología: amorfo marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 231 [M ⁺ H] ⁺
263	Morfología: amorfo marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 213 [M ⁺ H] ⁺
264	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,81 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 307 [M ⁺ H] ⁺
265	Morfología: amorfo marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 207 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 15]

Rf	Datos
266	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 191 [M ⁺ H] ⁺
267	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 1,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 225 [M ⁺ H] ⁺
268	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 192 [M ⁺ H] ⁺
269	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 212 [M ⁺ H] ⁺
270	Morfología: aceite marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 180 [M ⁺ H] ⁺
271	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 322 [M ⁺ H-Boc] ⁺
272	Morfología: líquido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,98 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 208 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

273	Morfología: aceite marrón claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,13(s a., 1H), 3,73(s, 3H), 3,90 (dd, J = 18,9, 3,3 Hz, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 5,87 (s, 1H)
274	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 350 [M ⁺ H] ⁺
275	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,20 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,13(d, J = 12 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 19,2, 2,7 Hz, 1H), 4,23-4,37 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H)
276	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 365 [M ⁺ H] ⁺
277	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 265 [M ⁺ H] ⁺
278	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 207 [M ⁺ H] ⁺
279	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 310 [M ⁺ H] ⁺
280	CL/EM: cond. 2 TR 1,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 192 [M ⁺ H] ⁺
281	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,85, 2,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺
282	Morfología: aceite incoloro
283	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 310 [M ⁺ H] ⁺
284	CL/EM: cond. 2 TR 1,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 192 [M ⁺ H] ⁺
285	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 1,04, 1,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 210 [M ⁺ H] ⁺
286	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 183 [M ⁺ H] ⁺
287	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 228 [M ⁺ H] ⁺
288	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,15 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 196 [M ⁺ H] ⁺
289	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 2,49 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,26 (s a., 2H) CL/EM: cond. 2 TR 0,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 185 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 16]

Rf	Datos
290	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 298 [M ⁺ H] ⁺
291	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,43 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 3,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 308 [M ⁺ H] ⁺
292	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 3,84 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 322 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

293	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 336 [M ⁺ H] ⁺
294	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 350 [M ⁺ H] ⁺
295	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ:2,37 (s, 3H), 4,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,68 (s a., 1H), 6,73(d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H).
296	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 318 [M ⁺ H] ⁺
297	Morfología: sólido amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ:2,51 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,87 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H).
298	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 264 [M ⁺ H] ⁺
299	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 274 [M ⁺ H] ⁺
300	Morfología: sólido amarillo claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ:2,51 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,78 (d, J=3,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H).
301	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 282 [M ⁺ H] ⁺
302	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,04 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 306 [M ⁺ H] ⁺
303	Morfología: sólido incoloro
304	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 286 [M ⁺ H] ⁺
305	Morfología: sólido amarillo
306	Morfología: sólido incoloro
307	Morfología: sólido incoloro
308	Morfología: amorfo incoloro
309	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 373 [M ⁺ H] ⁺
310	Morfología: aceite incoloro
311	Morfología: sólido incoloro
312	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 312 [M ⁺ H] ⁺
313	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,28 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 336 [M ⁺ H] ⁺
314	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 264 [M ⁺ H] ⁺
315	Morfología: amorfo amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,84 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 278 [M ⁺ H] ⁺
316	Morfología: aceite incoloro

[Tabla 17]

Rf	Datos
----	-------

ES 2 691 082 T3

317	Morfología: aceite marrón claro
318	Morfología: aceite marrón claro
319	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,11 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 348 [M ⁺ H] ⁺
320	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 372 [M ⁺ H] ⁺
321	CL/EM: cond. 2 TR 1,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 284 [M ⁺ H] ⁺
322	CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺
323	CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 308 [M ⁺ H] ⁺
324	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 282 [M ⁺ H] ⁺
325	Morfología: sólido naranja CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 306 [M ⁺ H] ⁺
326	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 1,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 258 [M ⁺ H] ⁺
327	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 358 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 356 [M-H] ⁻
328	Morfología: amorfo amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 340 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 338 [M-H] ⁻
329	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 398 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 396 [M-H] ⁻
330	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 380 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 378 [M-H] ⁻
331	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,05 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 338 [M ⁺ H] ⁺
332a	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 307 [M ⁺ H] ⁺
332b	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 307 [M ⁺ H] ⁺
333a	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 289 [M ⁺ H] ⁺
333b	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 289 [M ⁺ H] ⁺
334	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,05 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 303 [M ⁺ H] ⁺
335	Morfología: amorfo blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,08 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 307 [M ⁺ H] ⁺
336	Morfología: sólido marrón claro CL/EM: cond. 2 TR 1,51 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 289 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 287 [M-H] ⁻
337	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺
338	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 276 [M ⁺ H] ⁺

339	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 286 [M ⁺ H] ⁺
340	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,71 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 290 [M ⁺ H] ⁺
341	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 291 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 18]

Rf	Datos
342	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 1,84 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 273 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 271 [M-H] ⁻
343	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,93 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 287 [M ⁺ H] ⁺
344	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 323 [M ⁺ H] ⁺
345	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 1,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 305 [M ⁺ H] ⁺
346	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,64 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
347	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 429 [M ⁺ H] ⁺
348	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,89 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 375 [M ⁺ H] ⁺
349	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
350	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 460 [M ⁺ H] ⁺
351	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 360 [M ⁺ H] ⁺
352	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 393 [M ⁺ H] ⁺
353	Morfología: amorfo marrón CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
354	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺
355	Morfología: amorfo amarillo
356	Morfología: líquido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,17 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 348 [M ⁺ H] ⁺
357	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,82 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 478 [M-H] ⁻
358	Morfología: aceite amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺

359	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,70 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 326 [M ⁺ H] ⁺
361	Morfología: amorfo amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 328 [M ⁺ H] ⁺
362	Morfología: amorfo amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,82 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 601 [M ⁺ H] ⁺
363	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 525 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 523 [M-H] ⁻
364	CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺ Exceso enantiomérico: 99% de e.e., ChiralPak IA(3 um, 4,6x150 mm), 1,5 ml/min, Hex/EtOH = 99/1 (v/v), 40°C, 11,1 min (Rf 364), 14,1 min (Rf 364)
365	CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 294 [M ⁺ H] ⁺ Exceso enantiomérico: 98% de e.e., ChiralPak IA(3 um, 4,6x150 mm), 1,5 ml/min, Hex/EtOH = 99/1 (v/v), 40°C, 11,1 min (Rf 364), 14,1 min (Rf 365)

[Tabla 19]

Rf	Datos
366	Morfología: sólido blanco
367	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 289 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 287 [M-H] ⁻
368	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,74, 0,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 328 [M ⁺ H] ⁺
369	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 238 [M ⁺ H] ⁺
370	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 0,62 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 196 [M ⁺ H] ⁺
371	CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 394 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 392 [M-H] ⁻
372	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 376 [M ⁺ H] ⁺
373	Morfología: aceite amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,37 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 299 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 297 [M-H] ⁻
374	Morfología: aceite naranja CL/EM: cond. 2 TR 1,93 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 323 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 321 [M-H] ⁻

5 [Tabla 20]

Ex	Datos
----	-------

ES 2 691 082 T3

1	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,11 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,93 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 400 [M ⁺ H] ⁺
2	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,05 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 409 [M-H] ⁻
3	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,44 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 434 [M ⁺ H] ⁺
4	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 380 [M ⁺ H] ⁺
5	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 422 [M ⁺ H] ⁺
6	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
7	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 400 [M ⁺ H] ⁺
8	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 434 [M ⁺ H] ⁺
9	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,26 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 380 [M ⁺ H] ⁺
10	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 384 [M ⁺ H] ⁺
11	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,28 (s, 9H), 3,13 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,02-4,07 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,86-7,01 (m, 4H), 7,86 (s, 1H) CL/EM: cond. 1 TR 3,99 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺
12	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,05 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 396 [M ⁺ H] ⁺
13	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 384 [M ⁺ H] ⁺
14	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 428 [M ⁺ H] ⁺
15	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,90 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 412 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 410 [M-H] ⁻
16	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
17	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,08 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 423 [M ⁺ H] ⁺
18	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
19	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 424 [M ⁺ H] ⁺
20	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 406 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

21	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 424 [M ⁺ H] ⁺
22	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,07 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 21]

Ex	Datos
23	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,85 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 424 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 422 [M-H] ⁻
24	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 500 [M ⁺ H] ⁺
25	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,09-3,30 (m, 4H), 4,00-4,09 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,84-7,02 (m, 4H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
26	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 424 [M ⁺ H] ⁺
27	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
28	Morfología: sólido marrón claro CL/EM: cond. 1 TR 4,16 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
29	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,07 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
30	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,02 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
31	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 430 [M ⁺ H] ⁺
32	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,11 (t, J=5,0Hz, 4H), 4,02-4,07 (m, 4H), 6,00 (s, 2H), 6,86-7,01 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 424 [M ⁺ H] ⁺
33	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,07-3,13 (m, 4H), 3,95-4,04 (m, 4H), 4,29 (dd, J = 4,0 Hz, 6,0 Hz, 2H), 4,56 (dd, J = 4,0 Hz, 6,0Hz, 2H), 6,50 (4,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,86-7,01 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
34	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,62 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
35	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
36	Morfología: aceite incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,90 (s, 6H), 3,11 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,88-6,98 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 7,28 (m, 2H) CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 443 [M ⁺ H] ⁺

37	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,16-3,25 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,00-4,07 (m, 4H), 6,02 (s, 2H), 6,44-6,50 (m, 2H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,04 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 436 [M^+H] $^+$
38	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,30 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 440 [M^+H] $^+$
39	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,18 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 420 [M^+H] $^+$
40	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,35 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 446 [M^+H] $^+$

[Tabla 22]

Ex	Datos
41	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,40 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 474 [M^+H] $^+$
42	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,39 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 474 [M^+H] $^+$
43	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,60 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 506 [M^+H] $^+$
44	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,15 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 420 [M^+H] $^+$
45	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,43 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 490 [M^+H] $^+$
46	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,32 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 434 [M^+H] $^+$
47	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 522 [M^+H] $^+$
48	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,27 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 438 [M^+H] $^+$
49	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,94 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 431 [M^+H] $^+$
50	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,07 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 464 [M^+H] $^+$
51	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,07 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 449 [M^+H] $^+$
52	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,43 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 492 [M^+H] $^+$
53	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 458 [M^+H] $^+$
54	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,99 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 431 [M^+H] $^+$
55	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,32 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 440 [M^+H] $^+$
56	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,57 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 508 [M^+H] $^+$

57	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
58	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 460 [M ⁺ H] ⁺
59	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 420 [M ⁺ H] ⁺
60	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 458 [M ⁺ H] ⁺
61	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 512 [M ⁺ H] ⁺
62	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,18 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
63	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
64	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 442 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 23]

Ex	Datos
65	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 3,04-3,18 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,86-7,04 (m, 4H), 7,24-7,36 (m, 4H). CL/EM: cond. 1 TR 4,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 472 [M ⁺ H] ⁺
66st	CL/EM: cond. 1 TR 4,34 min. CL/EM (ESI ⁻) m/z: 520 [M-H] ⁻
66	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,10 (m, 4H), 4,01 (m, 7H), 5,00 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,87 (m, 4H), 7,34 (m, 6H), 7,97 (m, 2H). CL/EM: cond. 1 TR 4,85 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 536 [M ⁺ H] ⁺
67	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,09 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 6,29 (s, 2H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) CL/EM: cond. 2 TR 2,19 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 406 [M ⁺ H] ⁺
68	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
69	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 403 [M ⁺ H] ⁺
70	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
71	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,12 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
72	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,91 (s, 9H), 1,37-1,45 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 4H), 3,82-3,98 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,88 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 2,80 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 390 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 434 [M ⁺ HCO ₂] ⁻

73	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 390 [M ⁺ H] ⁺
74	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,70 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 428 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 472 [M ⁺ HCO ₂] ⁻

[Tabla 24]

Ex	Datos
75	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 460 [M ⁺ H] ⁺
76	Morfología: sólido amarillo ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,76-3,90 (m, 4H), 3,60-4,80 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 6,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 3,97 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 428 [M ⁺ H] ⁺
77	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
78	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 3,04-3,10 (m, 4H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 5,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,93 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 422 [M ⁺ H] ⁺
79	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,40 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 412 [M-H] ⁻
80	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,77 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 458 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
81	Morfología: claro amorfo marrón CL/EM: cond. 1 TR 3,85 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 428 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 472 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
82	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,90 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 458 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
83	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,88 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 458 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
84	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 1,95-2,07 (m, 2H), 2,20-2,41 (m, 2H), 2,99-3,19 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 6,84-6,98 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (m, 4H) 7,95 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,05 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
85	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 399 [M ⁺ H] ⁺
86	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
87	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 401 [M ⁺ H] ⁺
88	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺

89	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 387 [M ⁺ H] ⁺
90	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 413 [M ⁺ H] ⁺
91	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 431 [M ⁺ H] ⁺
92	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 400 [M ⁺ H] ⁺
93	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 25]

Ex	Datos
94	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 416 [M ⁺ H] ⁺
95	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 418 [M ⁺ H] ⁺
96	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
97	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,62 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 374 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 372 [M-H] ⁻
98	Morfología: sólido incoloro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,58 (s a., 2H), 4,00-4,20 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 2H), 6,00 (s a., 1H), 6,04 (s, 2H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20-7,40 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 421 [M ⁺ H] ⁺
99	Morfología: sólido marrón claro ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,58 (s a., 2H), 4,09 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 4,45 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,02 (s a., 1H), 6,97-7,13 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,00 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
100	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 403 [M ⁺ H] ⁺
101	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 417 [M ⁺ H] ⁺
102	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
103	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 415 [M ⁺ H] ⁺
104	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
105	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
106	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺

107	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,35-3,60 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,90-5,55 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 6H), 7,98 (s, 1H). CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 415 [M^+H] $^+$
108	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 415 [M^+H] $^+$
109	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,44 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 458 [M^+H] $^+$
110	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,64 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 401 [M^+H] $^+$

[Tabla 26]

Ex	Datos
111	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,05 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 415 [M^+H] $^+$
112	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,53-2,65 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 2H), 4,41-4,50 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,00-6,03 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,93 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,51 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 397 [M^+H] $^+$
113	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,20-2,85 (m, 4H), 3,20-3,44 (m, 2H), 4,76-5,10 (m, 4H) 7,06 (t. J = 8,8 Hz, 2H), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,93 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,51 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 417 [M^+H] $^+$
114	Morfología: sólido incoloro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,60-1,80 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,70-3,10 (m, 3H), 4,85-5,15 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10-8,20 (m, 2H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,91 (s, 1H). CL/EM: cond. 1 TR 4,51 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 399 [M^+H] $^+$
115	CL/EM: cond. 1 TR 2,99 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 430 [M^+H] $^+$

5 [Tabla 27]

Ex	Datos
116	Morfología: sólido incoloro
117	Morfología: sólido incoloro
118	Morfología: sólido incoloro
119	Morfología: sólido incoloro
120	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 3 TR 2,04 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 456 [M^+H] $^+$
121	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,42 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 397 [M^+H] $^+$
122	Morfología: aceite marrón claro CL/EM: cond. 2 TR 1,76 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 414 [M^+H] $^+$
123	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 417 [M^+H] $^+$
124	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,70 min. CL/EM (ESI^+) m/z: 400 [M^+H] $^+$

ES 2 691 082 T3

125	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 407 [M ⁺ H] ⁺
126	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 407 [M ⁺ H] ⁺
127	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺
128	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
129	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
130	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁻) m/z: 430 [M-H] ⁻
131	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 396 [M ⁺ H] ⁺
132	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min, 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺
133	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺
134	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 431 [M ⁺ H] ⁺
135	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 429 [M ⁺ H] ⁺
136	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
137	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 414 [M ⁺ H] ⁺
138	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 418 [M ⁺ H] ⁺
139	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,23 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 397 [M ⁺ H] ⁺
140	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,84 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 510 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
141	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,12 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 430 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 474 [M ⁺ HCO ₂] ⁻

[Tabla 28]

Ex	Datos
142	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,27 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 436 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 480 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
143	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 3,99 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

144	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,17 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
145	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,07 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
146	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,15 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 397 [M ⁺ H] ⁺
147	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
148	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,44 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
149	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 528 [M ⁺ H] ⁺
150	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,26 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
151	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 528 [M ⁺ H] ⁺
152	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
153	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
154	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 518 [M ⁺ H] ⁺
155	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 4,00 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 386 [M ⁺ H] ⁺
156	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 474 [M ⁺ H] ⁺
157	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 390 [M ⁺ H] ⁺
158	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 422 [M ⁺ H] ⁺
159	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 421 [M ⁺ H] ⁺
160	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,57 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 447 [M ⁺ H] ⁺
161	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,04 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
162	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,12 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 463 [M ⁺ H] ⁺
163	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 468 [M ⁺ H] ⁺
164	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
165	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,82 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 515 [M ⁺ H] ⁺

166	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
-----	---

[Tabla 29]

Ex	Datos
167	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 383 [M ⁺ H] ⁺
168	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 430 [M ⁺ H] ⁺
169	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 512 [M ⁺ H] ⁺
170	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 421 [M ⁺ H] ⁺
171	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 403 [M ⁺ H] ⁺
172	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,57 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 462 [M ⁺ H] ⁺
173	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
174	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 423 [M ⁺ H] ⁺
175	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 447 [M ⁺ H] ⁺
176	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 447 [M ⁺ H] ⁺
177	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 405 [M ⁺ H] ⁺
178	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
179	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 1,96 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
180	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 387 [M ⁺ H] ⁺
181	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 421 [M ⁺ H] ⁺
182	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 407 [M ⁺ H] ⁺
183	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
184	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
185	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,81 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 423 [M ⁺ H] ⁺
186	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

187	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 411 [M ⁺ H] ⁺
188	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,16 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 481 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
189	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 528 [M ⁺ H] ⁺
190	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,99 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
191	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 30]

Ex	Datos
192	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 446 [M ⁺ H] ⁺
193	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
194	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 487 [M ⁺ H] ⁺
195	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,28 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 489 [M ⁺ H] ⁺
196	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,09 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
197	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
198	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,08 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 403 [M ⁺ H] ⁺
199	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 463 [M ⁺ H] ⁺
200	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
201	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺
202	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
203	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,15 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 481 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
204	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,15 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 481 [M ⁺ HCO ₂] ⁻
205	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺

206	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,08 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
207	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 449 [M ⁺ H] ⁺
208	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 528 [M ⁺ H] ⁺
209	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 2 TR 2,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
210	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
211	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 527 [M ⁺ H] ⁺
212	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,00 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 492 [M ⁺ H] ⁺
213	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 541 [M ⁺ H] ⁺
214	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,19 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 460 [M ⁺ H] ⁺
215	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 501 [M ⁺ H] ⁺
216	Morfología: aceite incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 542 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 31]

Ex	Datos
217	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,10 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 506 [M ⁺ H] ⁺
218	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
219	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 468 [M ⁺ H] ⁺
220	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
221	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
222	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 506 [M ⁺ H] ⁺
223	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
224	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
225	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺
226	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 1 TR 4,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 385 [M ⁺ H] ⁺

227	Morfología: sólido blanco CL/EM: cond. 1 TR 3,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 398 [M ⁺ H] ⁺
228	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
229	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
230	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,57 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 425 [M ⁺ H] ⁺
231	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
232	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 420 [M ⁺ H] ⁺
233	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,84 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 459 [M ⁺ H] ⁺
234	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺
235	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
236	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,98 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 519 [M ⁺ H] ⁺
237	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
238	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 491 [M ⁺ H] ⁺
239	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,83 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 487 [M ⁺ H] ⁺
240	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
241	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 32]

Ex	Datos
242	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
243	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 459 [M ⁺ H] ⁺
244	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,86 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 420 [M ⁺ H] ⁺
245	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 420 [M ⁺ H] ⁺
246	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
247	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 470 [M ⁺ H] ⁺

248	Morfología: sólido gris claro CL/EM: cond. 1 TR 4,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 504 [M ⁺ H] ⁺
249	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 488 [M ⁺ H] ⁺
250	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺
251	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
252	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
253	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
254	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,85 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
255	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 535 [M ⁺ H] ⁺
256	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
257	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 518 [M ⁺ H] ⁺
258	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,58 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
259	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 491 [M ⁺ H] ⁺
260	Morfología: sólido naranja claro CL/EM: cond. 2 TR 2,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 459 [M ⁺ H] ⁺
261	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
262	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
263	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,12 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
264	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
265	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 1 TR 3,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺
266	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 3,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 521 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 33]

Ex	Datos
267	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,83 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 505 [M ⁺ H] ⁺
268	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,28 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

269	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 473 [M ⁺ H] ⁺
270	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
271	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
272	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
273	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
274	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 488 [M ⁺ H] ⁺
275	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
276	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
277	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,76 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
278	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 462 [M ⁺ H] ⁺
279	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 449 [M ⁺ H] ⁺
280	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
281	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺
282	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
283	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 449 [M ⁺ H] ⁺
284	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,81 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 434 [M ⁺ H] ⁺
285	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
286	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,12 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
287	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,58 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
288	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,99 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 490 [M ⁺ H] ⁺
289	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
290	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,91 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 434 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

291	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
-----	---

[Tabla 34]

Ex	Datos
292	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 462 [M ⁺ H] ⁺
293	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,64 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 486 [M ⁺ H] ⁺
294	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
295	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 460 [M ⁺ H] ⁺
296	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 445 [M ⁺ H] ⁺
297	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 479 [M ⁺ H] ⁺
298	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 445 [M ⁺ H] ⁺
299	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
300	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
301	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 448 [M ⁺ H] ⁺
302	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
303	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
304	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
305	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
306	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
307	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
308	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
309	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 441 [M ⁺ H] ⁺
310	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 425 [M ⁺ H] ⁺
311	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 437 [M ⁺ H] ⁺

312	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,62 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 554 [M ⁺ H] ⁺
313	Morfología: sólido amarillo claro CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
314	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 530 [M ⁺ H] ⁺
315	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
316	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
317	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,21 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 494 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 35]

Ex	Datos
318	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 425 [M ⁺ H] ⁺
319	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 425 [M ⁺ H] ⁺
320	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,14 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 448 [M-H] ⁻
321	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,90 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
322	Morfología: sólido incoloro
323	Morfología: sólido marrón CL/EM: cond. 2 TR 1,91 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
324	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,88 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
325	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
326	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,44 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 487 [M ⁺ H] ⁺
327	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,35 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
328	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
329	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 500 [M ⁺ H] ⁺
330	Morfología: sólido marrón claro CL/EM: cond. 2 TR 2,26 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 470 [M ⁺ H] ⁺
331	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
332	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺

333	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
334	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 1,98 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
335	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,23 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 468 [M ⁺ H] ⁺
336	Morfología: amorfo incoloro CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
337	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,87 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
338	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 3,75 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 497 [M ⁺ H] ⁺
339	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 505 [M ⁺ H] ⁺
340	Morfología: sólido amarillo CL/EM: cond. 1 TR 4,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
341	Morfología: sólido incoloro CL/EM: cond. 1 TR 4,15 min CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁻) m/z: 465 [M-H] ⁻

[Tabla 36]

Ex	Datos
342	Morfología: amorfo incoloro. ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,70 (d, J = 26,4 Hz, 1H), 4,87-5,07 (m, 2H), 5,16-5,31 (m, 2H), 6,09-6,15 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H). CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
343	Morfología: amorfo incoloro. ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2,51 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,70 (d, J = 26,7, 1H), 4,87-5,05 (m, 2H), 5,16-5,31 (m, 2H), 6,09-6,14 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H)
344	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
345	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
346	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,82 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 501 [M ⁺ H] ⁺
347	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
348	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
349	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
350	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 501 [M ⁺ H] ⁺
351	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,94 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
352	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,93 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 485 [M ⁺ H] ⁺
353	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
354	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 498 [M ⁺ H] ⁺
355	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,87 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
356	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺
357	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 456 [M ⁺ H] ⁺
358	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,79 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 468 [M ⁺ H] ⁺

359	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,80 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 488 [M ⁺ H] ⁺
360	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,57 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 439 [M ⁺ H] ⁺
361a	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 514 [M ⁺ H] ⁺
361b	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,62 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 514 [M ⁺ H] ⁺
362	Morfología: amorfo rojo. CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
363	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 37]

Ex	Datos
364	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,89 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
365	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,64 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
366	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
367	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,74 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 472 [M ⁺ H] ⁺
368	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
369	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
370	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 508 [M ⁺ H] ⁺
371	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 1,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 464 [M ⁺ H] ⁺
372	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
373	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
374	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 484 [M ⁺ H] ⁺
375	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 482 [M ⁺ H] ⁺
376	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 504 [M ⁺ H] ⁺
377	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 486 [M ⁺ H] ⁺
378	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 461 [M ⁺ H] ⁺
379	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
380	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺
381	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 3,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺
382	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 494 [M ⁺ H] ⁺
383	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 486 [M ⁺ H] ⁺
384	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,83 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 462 [M ⁺ H] ⁺
385	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,22 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 463 [M ⁺ H] ⁺
386	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 477 [M ⁺ H] ⁺
387	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 497 [M ⁺ H] ⁺
388	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,17 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 476 [M ⁺ H] ⁺
389	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 510 [M ⁺ H] ⁺

5 [Tabla 38]

Ex	Datos
390	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 476 [M ⁺ H] ⁺
391	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 477 [M ⁺ H] ⁺

392	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 491 [M ⁺ H] ⁺
393	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 511 [M ⁺ H] ⁺
394	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,29 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 490 [M ⁺ H] ⁺
395	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 524 [M ⁺ H] ⁺
396	Morfología: sólido de color naranja. CL/EM: cond. 2 TR 2,41 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 479 [M ⁺ H] ⁺
397	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,20 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 419 [M ⁺ H] ⁺
398	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,78 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 418 [M ⁺ H] ⁺
399	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,34 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
400	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
401	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 432 [M ⁺ H] ⁺
402	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 466 [M ⁺ H] ⁺
403	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
404	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,46 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 447 [M ⁺ H] ⁺
405	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,47 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
406	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,27 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 446 [M ⁺ H] ⁺
407	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,45 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺
408	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,38 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺
409	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 1,92 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 432 [M ⁺ H] ⁺
410	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,31 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 433 [M ⁺ H] ⁺
411	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
412	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,63 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 475 [M ⁺ H] ⁺
413	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 488 [M ⁺ H] ⁺
414	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,58 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 39]

Ex	Datos
415	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 456 [M ⁺ H] ⁺
416	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
417	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,75 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 489 [M ⁺ H] ⁺
418	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,73 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 502 [M ⁺ H] ⁺
419	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 3,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 456 [M ⁺ H] ⁺
420	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 3,01 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 476 [M ⁺ H] ⁺
421	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,84 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 444 [M ⁺ H] ⁺
422	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
423	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
424	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,98 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
425	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 457 [M ⁺ H] ⁺
426	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 470 [M ⁺ H] ⁺
427	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,56 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
428	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,58 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 473 [M ⁺ H] ⁺

ES 2 691 082 T3

429a	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 486 [M ⁺ H] ⁺
429b	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 486 [M ⁺ H] ⁺
430	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,81 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 436 [M ⁺ H] ⁺
431	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
432	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 453 [M ⁺ H] ⁺
433	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 468 [M ⁺ H] ⁺
434	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,58 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺
435	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,59 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 458 [M ⁺ H] ⁺
436	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,36 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺
437	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 471 [M ⁺ H] ⁺
438	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 1,83 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 436 [M ⁺ H] ⁺
439	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺

[Tabla 40]

Ex	Datos
440	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 1,89 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 450 [M ⁺ H] ⁺
441	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
442	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 485 [M ⁺ H] ⁺
443	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,69 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
444	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 440 [M ⁺ H] ⁺
445	Morfología: sólido marrón claro. CL/EM: cond. 2 TR 1,95 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 527 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁺) m/z: 571 [M ⁺ HCO ₂] ⁺
446	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 542 [M ⁺ H] ⁺
447	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,44 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 562 [M ⁺ H] ⁺
448	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 556 [M ⁺ H] ⁺
449	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,52 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 576 [M ⁺ H] ⁺
450	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 589 [M ⁺ H] ⁺
451	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,02 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 541 [M ⁺ H] ⁺
452	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 4,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
453	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
454	Morfología: aceite amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 517 [M ⁺ H] ⁺
455	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 485 [M ⁺ H] ⁺
456	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,72 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 509 [M ⁺ H] ⁺
457	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,40 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 525 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁺) m/z: 523 [M-H] ⁻
458a	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 512 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁺) m/z: 510 [M-H] ⁻
458b	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,37 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 470 [M ⁺ H] ⁺
459	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 1 TR 4,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺
460	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 1 TR 4,89 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 479 [M ⁺ H] ⁺
461	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,93 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 438 [M ⁺ H] ⁺

462	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,06 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 497 [M ⁺ H] ⁺
-----	---

[Tabla 41]

Ex	Datos
463	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,30 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 539 [M ⁺ H] ⁺
464	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 1 TR 4,00 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 413 [M ⁺ H] ⁺
465	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,02 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 431 [M ⁺ H] ⁺
466a	Morfología: sólido blanco. CL/EM: cond. 1 TR 4,42 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 415 [M ⁺ H] ⁺
466b	Morfología: sólido blanco. CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺
467	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 1 TR 3,82 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 416 [M ⁺ H] ⁺
468	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 461 [M ⁺ H] ⁺
469	Morfología: sólido amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,62 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
470	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,77 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
471	Morfología: sólido amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,25 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 413 [M ⁺ H] ⁺
472	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 429 [M ⁺ H] ⁺
473	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,70 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 511 [M ⁺ H] ⁺
474	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,54 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 455 [M ⁺ H] ⁺
475	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,51 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 467 [M ⁺ H] ⁺
476	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 495 [M ⁺ H] ⁺
477	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,43 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 451 [M ⁺ H] ⁺
478	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,49 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 481 [M ⁺ H] ⁺
479	Morfología: sólido marrón. CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 409 [M ⁺ H] ⁺
480a	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,61 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 473 [M ⁺ H] ⁺
480b	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,66 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 473 [M ⁺ H] ⁺
481	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 1,96 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 480 [M ⁺ H] ⁺
482	Morfología: sólido blanco. CL/EM: cond. 2 TR 2,65 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 469 [M ⁺ H] ⁺
483a	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,14 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 379 [M ⁺ H] ⁺
483b	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,24 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 485 [M ⁺ H] ⁺
484	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,75 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 435 [M ⁺ H] ⁺

5 [Tabla 42]

Ex	Datos
485	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,39 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 513 [M ⁺ H] ⁺ . CL/EM (ESI ⁺) m/z: 511 [M-H] ⁻
486	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,68 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 523 [M ⁺ H] ⁺
487	Morfología: amorfo amarillo. CL/EM: cond. 2 TR 2,33 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 536 [M ⁺ H] ⁺
488	Morfología: aceite incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 576 [M ⁺ H] ⁺
489	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,48 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 503 [M ⁺ H] ⁺
490	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,55 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 493 [M ⁺ H] ⁺
491	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 1,50 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 465 [M ⁺ H] ⁺

492	Morfología: amorfo incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,13 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 483 [M ⁺ H] ⁺
493	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,26 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 470 [M ⁺ H] ⁺
494	Morfología: sólido marrón claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,60 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 452 [M ⁺ H] ⁺
495	Morfología: amorfo amarillo claro. CL/EM: cond. 2 TR 2,67 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 454 [M ⁺ H] ⁺
496	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,32 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 426 [M ⁺ H] ⁺
497	Morfología: sólido incoloro. CL/EM: cond. 2 TR 2,53 min. CL/EM (ESI ⁺) m/z: 472 [M ⁺ H] ⁺

Análisis farmacológico

A continuación se describirá el análisis farmacológico con el compuesto de la presente invención.

5

1. Ensayo de inhibición de flujo de entrada de calcio

Se obtuvieron células HEK293 que expresan canal de calcio de tipo T (Cav 3.2) humanas del Prof. Edward Perez-Reyes, Universidad de Virginia, EE.UU. El colorante fluorescente sensible a calcio usado fue el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). En una placa negra de 96 pocillos con una parte inferior transparente recubierta con colágeno tipo I se sembraron las células HEK293 que expresan canal de calcio de tipo T (Cav 3.2) humanas y se cultivaron durante la noche, y se retiró el medio de cultivo. Se añadió una disolución del colorante fluorescente sensible a calcio y se incubó la placa a 37°C en una atmósfera del 5% de dióxido de carbono durante 30 minutos. A la placa se le añadió una disolución diluida de un compuesto, y se incubó adicionalmente el conjunto a 37°C en una atmósfera del 5% de dióxido de carbono durante 30 minutos. Mientras se analizaba de manera continua la fluorescencia desde la parte inferior con un aparato FlexStation 3 (Molecular Devices), se añadió una disolución de calcio. Se observó el aumento de la fluorescencia debido al flujo de entrada de calcio provocado por el estímulo durante 70 segundos. A partir de la elevación de la fluorescencia desde la línea base, se calculó el porcentaje de inhibición. Se representaron gráficamente los logaritmos de las concentraciones de compuesto con respecto a las actividades de inhibición para proporcionar un valor de CI₅₀.

10

15

20

Los valores de CI₅₀ de todos los compuestos de los ejemplos de síntesis mostraron ser de 10 μM o menos.

La tabla 43 muestra las concentraciones de inhibición de canal de calcio de tipo T resultantes de los compuestos de los ejemplos de síntesis.

25

Tabla 43

N.º de ejemplo de síntesis	Valor de CI ₅₀ (μM)
1	0,17
3	0,10
5	0,056
6	0,019
8	0,14
15	0,28
16	0,58
18	0,050
21	0,061
25	0,025
27	0,15
29	0,32
31	0,23
34	0,52
38	0,075
39	0,21
43	0,44
49	0,86
58	0,17
59	0,80
60	0,42

ES 2 691 082 T3

65	0,61
66	0,088
70	0,019
71	0,024
82	0,12
85	0,057
90	0,019
92	0,047
96	0,11
107	0,076
114	0,13
127	0,030
129	0,06
130	0,077
131	0,20
134	0,32
140	0,055
144	0,096
153	0,051
162	0,60
178	0,060
182	0,10
183	0,041
184	0,043
188	0,042
189	0,012
190	0,0033
194	0,0099
195	0,0036
196	0,020
201	0,0057
202	0,047
207	0,0075
208	0,0062
211	0,0020
213	0,0034
219	0,0055
224	0,057
230	0,022
256	0,042
259	0,60
260	0,14
264	0,028
265	0,57
269	0,075
272	0,35
275	0,030
278	0,045
283	0,51
285	0,056
295	0,18
300	0,16
304	0,064

ES 2 691 082 T3

307	0,27
309	0,52
310	0,17
311	0,16
312	0,55
314	0,046
315	0,00046
316	0,0023
317	0,056
318	0,033
321	0,0036
326	0,0019
327	0,0040
329	0,0048
333	0,0018
340	0,013
342	0,00094
344	0,012
348	0,0045
349	0,0011
350	0,0011
357	0,013
360	0,083
362	0,0015
363	0,0087
365	0,013
370	0,63
377	0,41
379	0,054
380	0,31
382	0,86
383	0,089
392	0,0013
395	0,0017
400	0,0044
403	0,0020
413	0,0069
415	0,016
423	0,040
428	0,0055
430	0,16
436	0,33
439	0,0069
448	0,016
450	0,046
453	0,024
454	0,0019
457	0,013
458b	0,053
460	0,061
461	0,40
462	0,61
465	0,28

466b	0,57
468	0,068
475	0,039
476	0,061
479	0,066
481	0,47
484	0,24
485	0,41
486	0,41
487	0,50
489	0,51
493	0,0037

Ejemplo de formulación 1

Se producen gránulos que contienen los siguientes componentes.

5

Componente	Compuesto de fórmula (I)	
	Lactosa	10 mg
	Almidón de maíz	700 mg
	HPC-L	274 mg
	Total	16 mg
		1000 mg

Se tamizan el compuesto de fórmula (I) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se tamiza el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan los materiales tamizados en una mezcladora del tipo en V. Al polvo mezclado se le añade una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (HPC-L), entonces se amasa el conjunto y se granula (granulación por extrusión, un tamaño de poro de 0,5 a 1 mm), y se secan los gránulos. Se tamizan los gránulos secados resultantes a través de una criba vibrante (12/60 de malla) para proporcionar gránulos.

10

Ejemplo de formulación 2

15

Se producen polvos que van a rellenar cápsulas y contienen los siguientes componentes.

Componente	Compuesto de fórmula (I)	
	Lactosa	10 mg
	Almidón de maíz	79 mg
	Estearato de magnesio	10 mg
	Total	1 mg
		100 mg

Se tamizan el compuesto de fórmula (I) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se tamiza el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan los materiales tamizados y el estearato de magnesio en una mezcladora del tipo en V. En una cápsula de gelatina dura n.º 5, se llenan 100 mg de la mezcla al 10%.

20

Ejemplo de formulación 3

25

Se producen gránulos que van a rellenar cápsulas y contienen los siguientes componentes.

Componente	Compuesto de fórmula (I)	
	Lactosa	15 mg
	Almidón de maíz	90 mg
	Estearato de magnesio	42 mg
	Total	3 mg
		150 mg

Se tamizan el compuesto de fórmula (I) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se tamiza el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan los materiales tamizados en una mezcladora del tipo en V. Al polvo mezclado se le añade una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (HPC-L), entonces se amasa el conjunto y se granula, y se secan los gránulos. Se tamizan los gránulos secados resultantes a través de una criba vibrante (12/60 de malla), y se llenan 150 mg de los gránulos tamizados en una cápsula de gelatina dura n.º 4.

30

Ejemplo de formulación 4

35

Se producen comprimidos que contienen los siguientes componentes.

Componente	Compuesto de fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	CMC-Na	15 mg
<hr/>		
	Total	150 mg

5 Se tamizan el compuesto de fórmula (I), la lactosa, la celulosa microcristalina y CMC-Na (carboximetilcelulosa sódica) a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. Al polvo mezclado se le añade estearato de magnesio para proporcionar un polvo mezclado para formulación. Se comprime directamente el polvo mezclado para dar comprimidos de 150 mg.

10 Ejemplo de formulación 5

Se prepara una formulación intravenosa de la siguiente manera:

Compuesto de fórmula (I)	100 mg
Glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

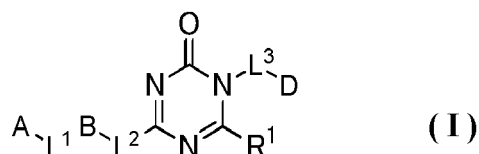
15 Se administra por vía intravenosa la disolución formulada a un paciente a una velocidad de 1 ml/min.

Aplicabilidad industrial

20 El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de canales de calcio de tipo T y es útil específicamente para la prevención o el tratamiento de dolor, tales como dolores crónicos y dolores agudos incluyendo dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cáncer y dolor visceral, que están provocados por neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuralgia trigeminal, dolor de extremidad fantasma, dolor posoperatorio, dolor de muñón, trastorno neurológico traumático, síndrome del túnel carpiano, neuropatía del plexo, neuralgia glosofaríngea, neuralgia laríngea, migraña, síndrome de fibromialgia, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, VIH, herpes simple, sífilis, neuropatía carcinomatosa, polineuropatía, causalgia, dolor lumbar, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), dolor talámico, osteoartritis, lesión de la médula espinal y apoplejía cerebral.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que

R¹ es

un átomo de hidrógeno,

un átomo de halógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆,

un grupo alcoxilo C₁₋₆,

un grupo alquiltio C₁₋₆,

un grupo mono-alquilamino C₁₋₆,

un grupo di-alquilamino C₁₋₆

(el grupo alquilo C₁₋₆, el grupo alcoxilo C₁₋₆, el grupo alquiltio C₁₋₆, el grupo mono-alquilamino C₁₋₆ y el grupo di-alquilamino C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸), o

un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁

(el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);

cada uno de L¹ y L² es independientemente

un enlace sencillo,

NR²,

O,

S,

SO,

SO₂, o

un grupo alquileo C₁₋₆

(el grupo alquileo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶, y un único grupo metileno del grupo alquileo C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por O, S, SO₂, C=O, C=S o NR³);

B es

un grupo cicloalquileo C₃₋₁₁,

un grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁,

un grupo heterocicileno de 3 a 11 miembros,

- un grupo arileno C₆₋₁₄,
- un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros
- 5 (el grupo cicloalquileno C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁, el grupo heterociclileno de 3 a 11 miembros, el grupo arileno C₆₋₁₄ y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶, y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C₃₋₁₁ o el grupo cicloalquenileno C₃₋₁₁ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇),
- 10 un grupo alquileno C₁₋₆,
- un grupo alquenileno C₂₋₆, o
- 15 un grupo alquinileno C₂₋₆
- (el grupo alquileno C₁₋₆, el grupo alquenileno C₂₋₆ y el grupo alquinileno C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸, y un único grupo metileno del grupo alquileno C₁₋₆, el grupo alquenileno C₂₋₆ o el grupo alquinileno C₂₋₆ se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C₃₋₇);
- 20 cuando L¹ es un enlace sencillo, O o un grupo alquileno C₁₋₆ y L² es un enlace sencillo o un grupo alquileno C₁₋₆, B no es un grupo alquileno C₁₋₆, un grupo alquenileno C₂₋₆, un grupo alquinileno C₂₋₆, o un grupo arileno C₆₋₁₄;
- 25 cuando L¹ es un enlace sencillo, O o un grupo alquileno C₁₋₆ y L² es NR², O, S, SO o SO₂, B no es un grupo alquileno C₁₋₆, un grupo alquenileno C₂₋₆ o un grupo alquinileno C₂₋₆;
- A es
- 30 un grupo alquilo C₁₋₆,
- un grupo alquenilo C₂₋₆
- 35 (el grupo alquilo C₁₋₆ y el grupo alquenilo C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸), un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁,
- 40 un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₁,
- un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros,
- un grupo arilo C₆₋₁₄, o
- 45 un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros
- (el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, el grupo cicloalquenilo C₃₋₁₁, el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);
- 50 L³ es
- un grupo alquileno C₁₋₆
- 55 (el grupo alquileno C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁸, y un único grupo metileno del grupo alquileno C₁₋₆ se reemplaza opcionalmente por C=O o C=S);
- D es
- 60 un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁,
- un grupo cicloalquenilo C₃₋₁₁,
- 65 un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros,

- un grupo arilo C₆₋₁₄, o
- un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros
- 5 (el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, el grupo cicloalqueno C₃₋₁₁, el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);
- 10 cada uno de R² y R³ es independientemente
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C₁₋₆,
- 15 un grupo alqueno C₂₋₆
- (el grupo alquilo C₁₋₆ y el grupo alqueno C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶),
- 20 un grupo cicloalquilo C₃₋₁₁,
- un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros,
- un grupo arilo C₆₋₁₄, o
- 25 un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros
- (el grupo cicloalquilo C₃₋₁₁, el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁶);
- 30 el grupo de sustituyentes V⁶ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V⁸, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alqueno C₂₋₆ y grupos alquino C₂₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alqueno C₂₋₆ y los grupos alquino C₂₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹);
- 35 el grupo de sustituyentes V⁸ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilcarbonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos mono-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquilcarboniloxilo C₁₋₆, grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆, grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆, los grupos alquilcarbonilo C₁₋₆, los grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, los grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆, los grupos mono-alquilamino C₁₋₆, los grupos di-alquilamino C₁₋₆, los grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, los grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, los grupos mono-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, los grupos di-alquilaminosulfonilo C₁₋₆, los grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, los grupos alquilcarboniloxilo C₁₋₆, los grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₁₁, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfoniloxilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₁₁, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);
- 60 el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo;
- 65 el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆,

5 grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆); y

20 el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

25 L³ es un grupo alquileo C₁₋₃,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

30 R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C₁₋₆ (el grupo alcoxilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes V⁷);

35 el grupo de sustituyentes V⁷ es un grupo de sustituyentes en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ (los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆ y los grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);

45 el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆);

65 el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el

grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que

R^1 es un átomo de hidrógeno,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^9);

el grupo de sustituyentes V^9 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilcarboniloxilo C_{1-6} , grupos alcocarbonilo C_{1-6} (los grupos alcoxilo C_{1-6} , los grupos alquiltio C_{1-6} , los grupos alquilcarboniloxilo C_{1-6} y los grupos alcocarbonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^1), grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos cicloalquilo C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^2);

el grupo de sustituyentes V^1 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos haloalcoxilo C_{1-3} , grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} , grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C_{6-14} y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalquilo C_{1-3} , uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-3} , uno o más grupos mono-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , uno o más grupos alquiltio C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6});

el grupo de sustituyentes V^2 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos

de halógeno), el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

5 R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , en el que el grupo alquilo C_{1-6} no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^8 .

10 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

L^1 es un enlace sencillo, NR^{2a} , O, S, SO, SO_2 o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3a});

15 L^2 es un enlace sencillo y B es un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5), o

20 L^2 es NR^{2b} , O, S, SO, SO_2 o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O, S, SO_2 , C=O, C=S o NR^{3b}) y B es un grupo cicloalquileo C_{3-11} , un grupo cicloalquilenilo C_{3-11} , un grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros o un grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros (el grupo cicloalquileo C_{3-11} , el grupo cicloalquilenilo C_{3-11} , el grupo heterocíclico de 3 a 11 miembros y el grupo heteroarileno de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^5 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileo C_{3-11} y el grupo cicloalquilenilo C_{3-11} se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileo C_{3-7});

30 el grupo de sustituyentes V^5 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alcocarbonilo C_{1-6} (los grupos alquilo C_{1-6} , los grupos alcoxilo C_{1-6} , los grupos alquiltio C_{1-6} y los grupos alcocarbonilo C_{1-6} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^1), grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos heterocíclico de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos cicloalquilo C_{3-6} , los grupos heterocíclico de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^2);

45 el grupo de sustituyentes V^1 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a , grupos alcoxilo C_{1-6} , grupos haloalcoxilo C_{1-3} , grupos mono-alquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} , grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , grupos alquiltio C_{1-6} , grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , grupos cicloalquiltio C_{3-6} , grupos heterocíclico de 3 a 11 miembros, grupos arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C_{3-6} , los grupos mono-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos di-cicloalquilamino C_{3-6} , los grupos cicloalquilcarbonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquilsulfonilo C_{3-6} , los grupos cicloalquiltio C_{3-6} , los grupos heterocíclico de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C_{6-14} y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalquilo C_{1-3} , uno o más grupos alcoxilo C_{1-6} , uno o más grupos haloalcoxilo C_{1-3} , uno o más grupos mono-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} , uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , uno o más grupos alquilcarbonilamino C_{1-6} , uno o más grupos alquiltio C_{1-6} o uno o más grupos alquilsulfonilo C_{1-6});

60 el grupo de sustituyentes V^2 es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^1 , grupos alquilo C_{1-6} y grupos haloalquilo C_{1-3} ;

65 el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un

grupo sulfamóilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo; y

5 cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} y R^{3b} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo haloalquilo C_{1-3} ,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que

10 L^1 es un enlace sencillo;

15 L^2 es un enlace sencillo y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no está sustituido o está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7}), o

20 L^2 es NR^{2c} , O o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O o NR^{3c}), y B es un grupo cicloalquileno C_{3-6} , un grupo cicloalquenileno C_{3-6} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} , y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7});

25 el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} y grupos haloalcoxilo C_{1-6} ; y

30 cada uno de R^{2c} y R^{3c} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo haloalquilo C_{1-3} ,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

35 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

L^1 es un enlace sencillo;

40 L^2 es un enlace sencillo y B es un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo amino, grupos monoalquilamino C_{1-6} , grupos di-alquilamino C_{1-6} y grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7}), o

45 L^2 es NR^{2c} , O o un grupo alquileo C_{1-6} (un único grupo metileno del grupo alquileo C_{1-6} se reemplaza opcionalmente por O o NR^{3c}), y B es un grupo cicloalquileno C_{3-6} , un grupo cicloalquenileno C_{3-6} o un grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros (el grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros están sustituidos con un sustituyente seleccionado de uno o más grupos amino, uno o más grupos monoalquilamino C_{1-6} , uno o más grupos di-alquilamino C_{1-6} y uno o más grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V^3 , y un único grupo metileno del grupo cicloalquileno C_{3-6} , el grupo cicloalquenileno C_{3-6} y el grupo heterociclileno de 4 a 7 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo 1,1-cicloalquileno C_{3-7});

55 el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} y grupos haloalcoxilo C_{1-6} ; y

60 cada uno de R^{2c} y R^{3c} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo haloalquilo C_{1-3} ,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

65 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que

D es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵);

5 el grupo de sustituyentes V⁵ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆ y los grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);

20 el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆);

40 el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃; y

45 el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfono, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que

50 D es un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente de un grupo de sustituyentes V⁴);

55 el grupo de sustituyentes V⁴ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆ y grupos cicloalquiltio C₃₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆ y los grupos cicloalquiltio C₃₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos amino, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, uno o más grupos arilo C₆₋₁₄ o uno o más grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfono, uno o

- más grupos sulfo, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos nitro, uno o más grupos ciano, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos amino, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆)),
- 5 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 10 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que
- D es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₆, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆),
- 15 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 20 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que
- D es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros están sustituidos con uno o más grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (los grupos alquilsulfonilamino C₁₋₆ y los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆) y está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₆, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆),
- 25 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 30 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que
- D es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros está sustituido con uno o más grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ (los grupos alquilsulfoniloxilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos nitro, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆ o uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₆)),
- 35 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.
- 40 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que
- A es un grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (el grupo heterociclilo de 3 a 11 miembros, el grupo arilo C₆₋₁₄ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V⁵); y
- 45 el grupo de sustituyentes V⁵ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆ (los grupos alquilo C₁₋₆, los grupos alcoxilo C₁₋₆, los grupos alquiltio C₁₋₆ y los grupos alcoxycarbonilo C₁₋₆ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V¹), grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, un grupo fenilo y grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos cicloalquilo C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 4 a 7 miembros, el grupo fenilo y los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V²);
- 50 el grupo de sustituyentes V¹ es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V^a, grupos alcoxilo C₁₋₆, grupos haloalcoxilo C₁₋₃, grupos mono-alquilamino C₁₋₆, grupos di-alquilamino C₁₋₆, grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, grupos alquiltio C₁₋₆, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, grupos
- 55
- 60
- 65

cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, grupos cicloalquiltio C₃₋₆, grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, grupos arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros (los grupos cicloalcoxilo C₃₋₆, los grupos mono-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos di-cicloalquilamino C₃₋₆, los grupos cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, los grupos cicloalquiltio C₃₋₆, los grupos heterociclilo de 3 a 11 miembros, los grupos arilo C₆₋₁₄ y los grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos ciano, uno o más grupos nitro, uno o más grupos amino, uno o más grupos carboxilo, uno o más grupos carbamoilo, uno o más grupos sulfamoilo, uno o más grupos fosfona, uno o más grupos fosfinoilo, uno o más grupos sulfo, uno o más grupos sulfino, uno o más grupos tetrazolilo, uno o más grupos formilo, uno o más grupos alquilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalquilo C₁₋₃, uno o más grupos alcoxilo C₁₋₆, uno o más grupos haloalcoxilo C₁₋₃, uno o más grupos mono-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilamino C₁₋₆, uno o más grupos mono-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, uno o más grupos alquilcarbonilamino C₁₋₆, uno o más grupos alquiltio C₁₋₆ o uno o más grupos alquilsulfonilo C₁₋₆);

el grupo de sustituyentes V² es un grupo de sustituyentes que consiste en sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes V¹, grupos alquilo C₁₋₆ y grupos haloalquilo C₁₋₃; y

el grupo de sustituyentes V^a es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo fosfona, un grupo sulfo, un grupo tetrazolilo, un grupo formiato y un grupo formilo,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que

A es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros (el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera idéntica o diferente del grupo de sustituyentes V³); y

el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

18. Compuesto según la reivindicación 8, en el que

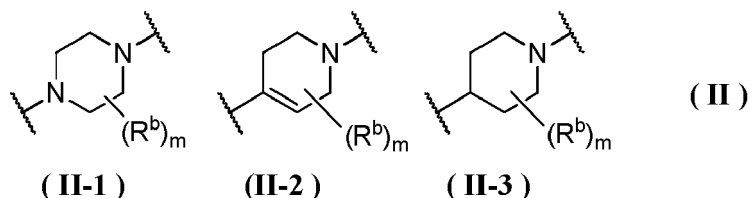
B tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (II),

m es de 0 a 1,

R^b es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³,

el grupo de sustituyentes V³ es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C₁₋₆, grupos haloalquilo C₁₋₆, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆ y grupos haloalcoxilo C₁₋₆,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que

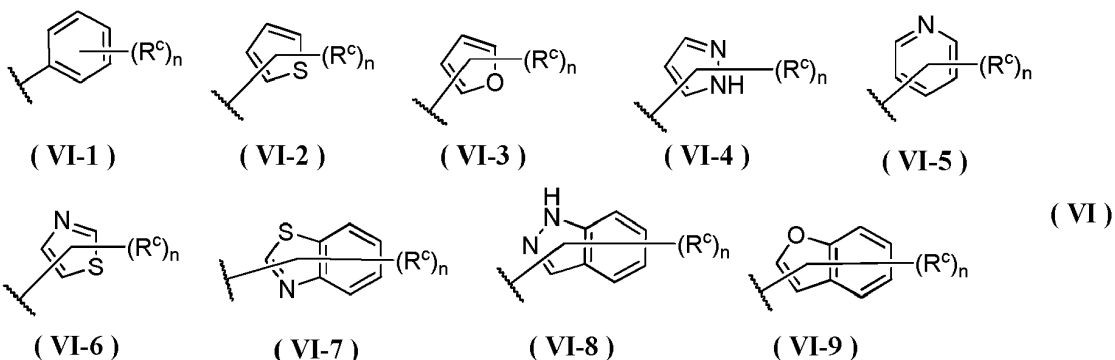
D tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (VI),

n es de 0 a 3,

R^c es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V³, y R^c puede ser el mismo o diferente entre sí cuando n es 2 o 3,

el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} y grupos haloalcoxilo C_{1-6} ,

5 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



10 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que

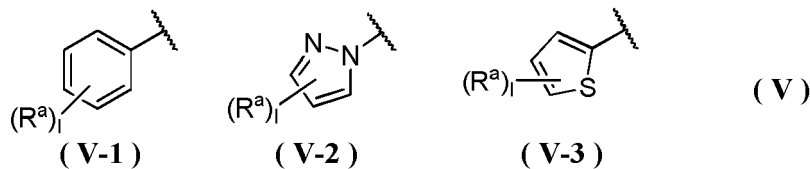
A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V),

1 es de 0 a 2,

15 R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y los R^a pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando 1 es 2, el tautómero del compuesto,

20 el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} y grupos haloalcoxilo C_{1-6} ,

el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



25 21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que

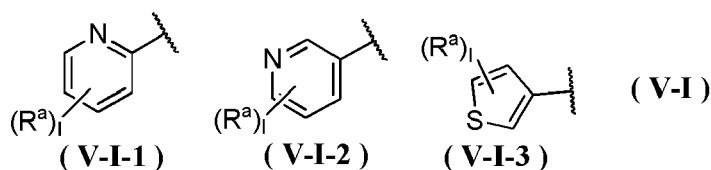
A tiene cualquiera de las estructuras de fórmulas (V-I),

1 es de 0 a 2,

30 R^a es un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes V^3 , y los R^a pueden ser los mismos o diferentes entre sí cuando 1 es 2,

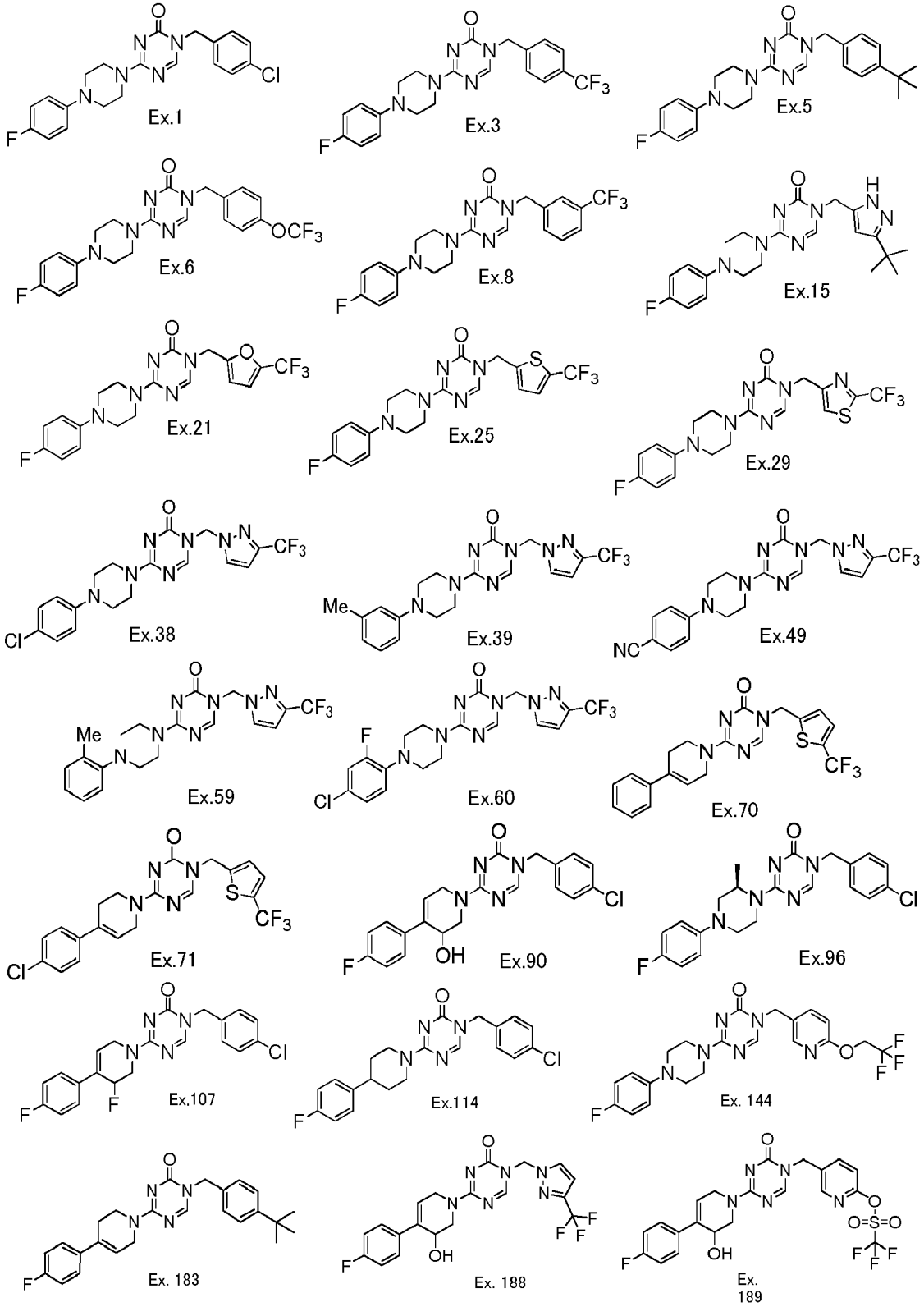
35 el grupo de sustituyentes V^3 es un grupo de sustituyentes que consiste en un grupo hidroxilo, átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos alquilo C_{1-6} , grupos haloalquilo C_{1-6} , grupos cicloalquilo C_{3-6} , grupos alcoxilo C_{1-6} y grupos haloalcoxilo C_{1-6} ,

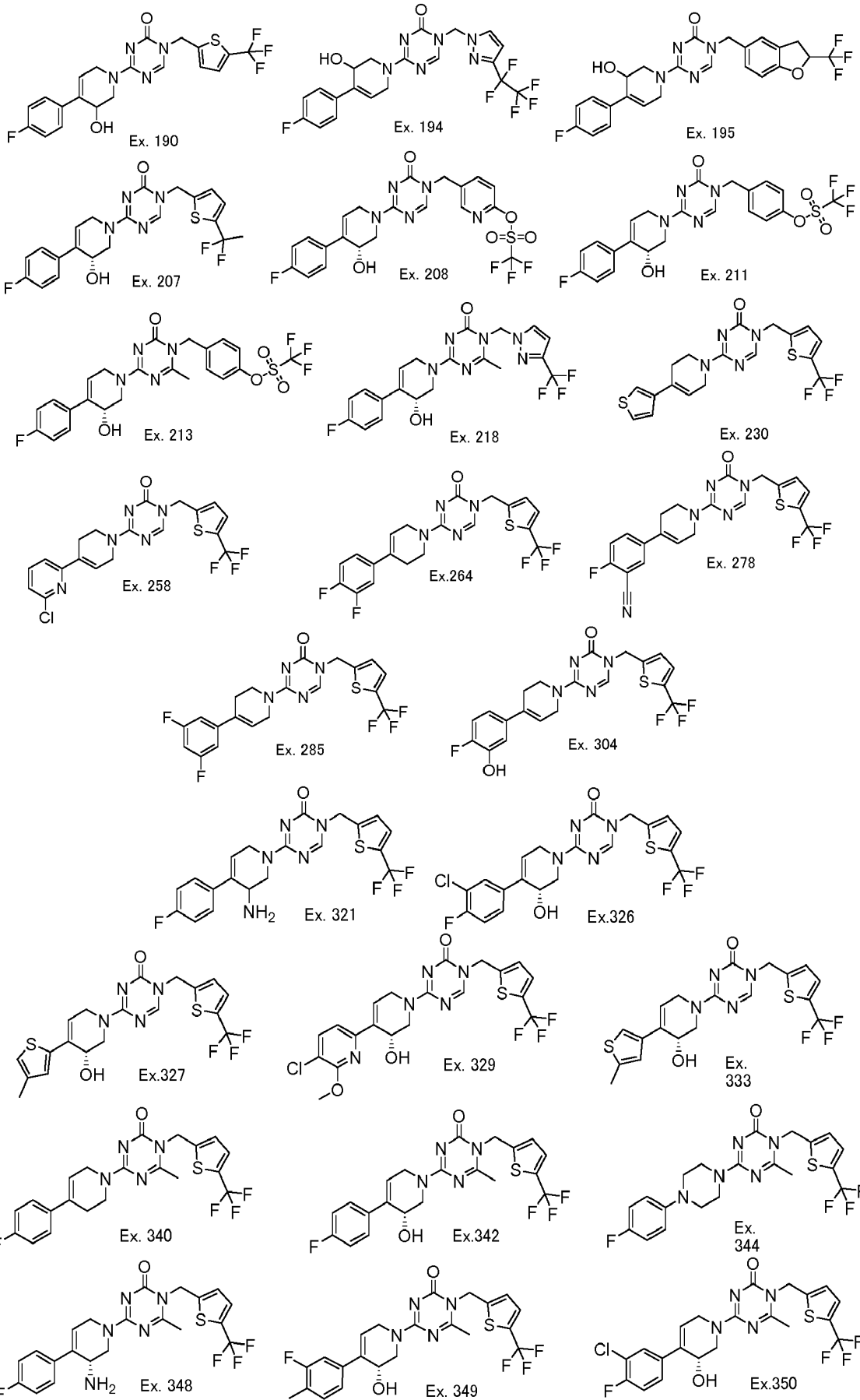
40 el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

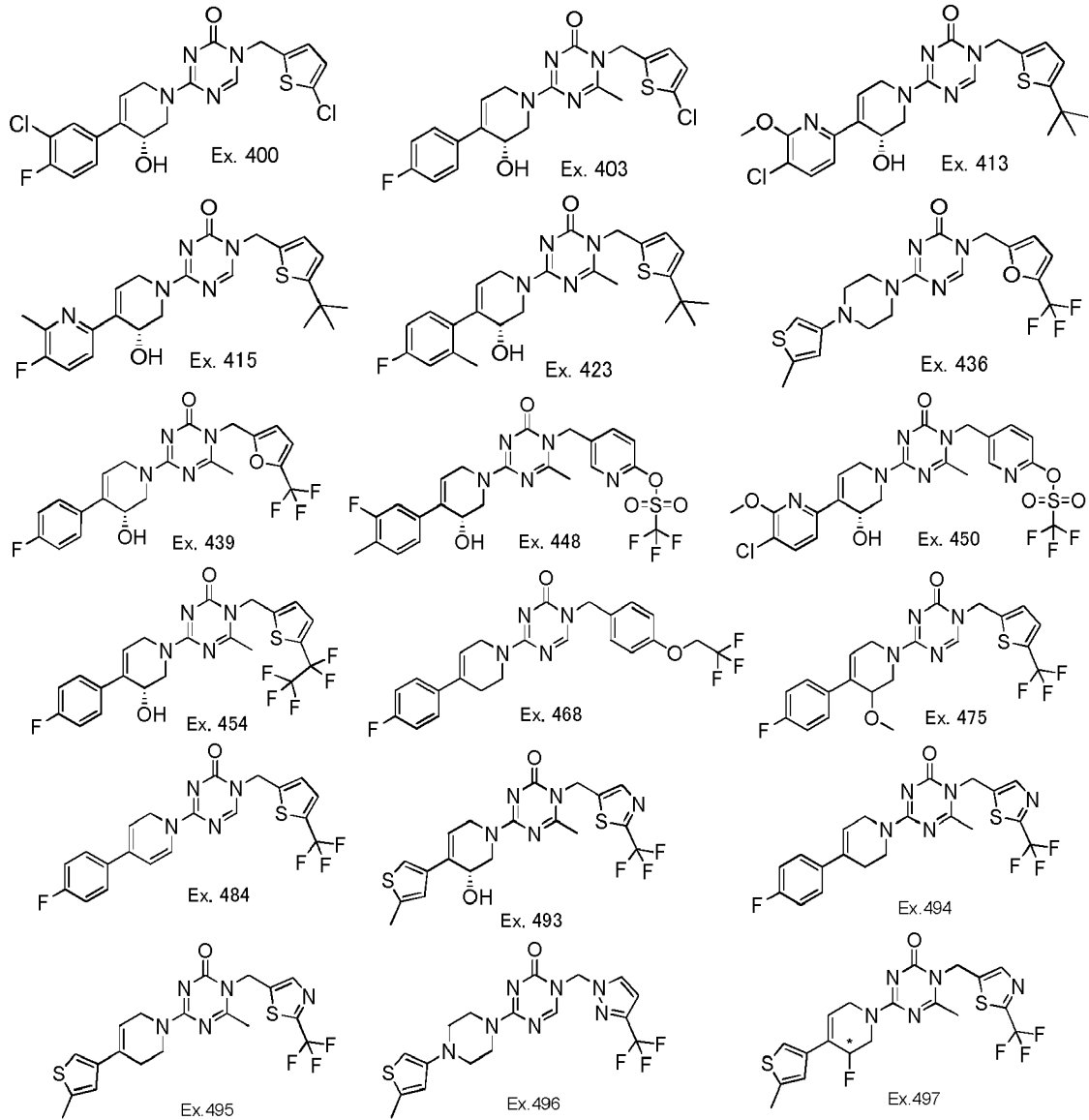


22. Compuesto según la reivindicación 1, que se representa por las fórmulas a continuación, el tautómero del

compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.



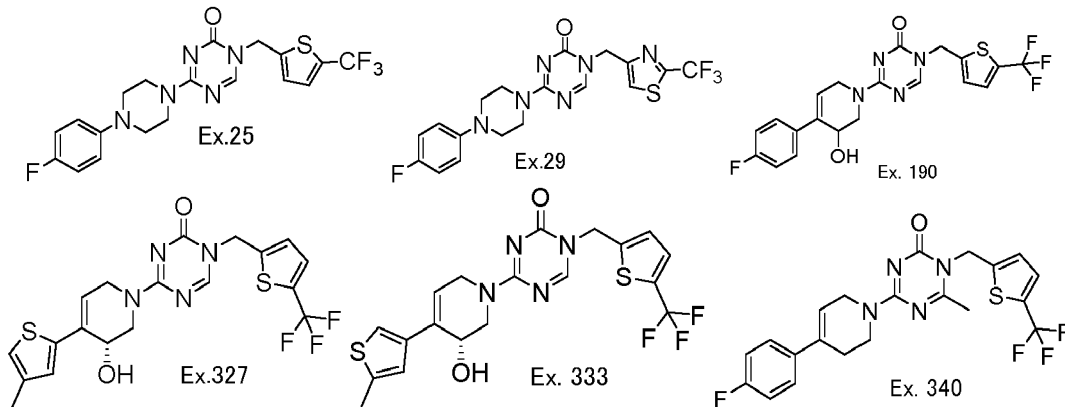


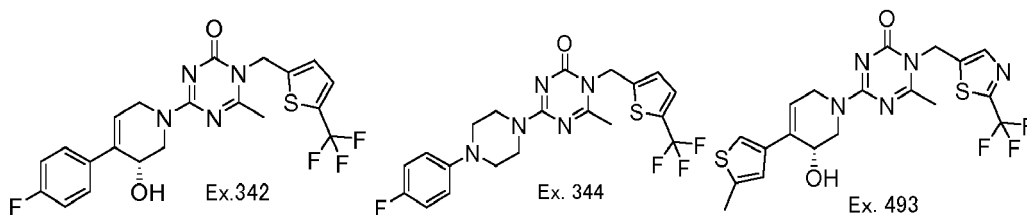


5

23. Compuesto según la reivindicación 22, que se representa por las fórmulas a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

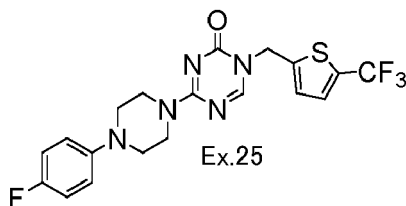
10





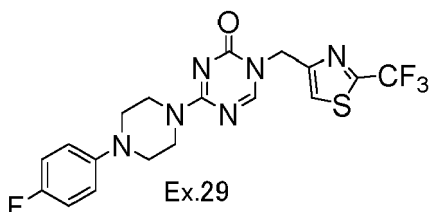
24. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



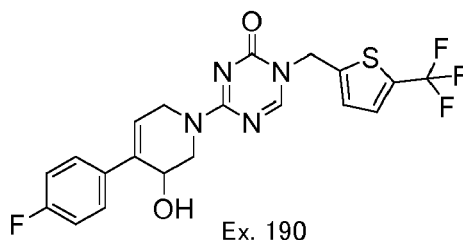
25. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10



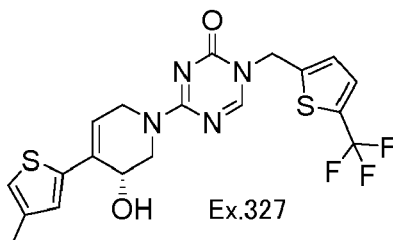
26. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15



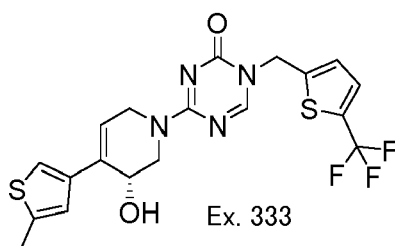
27. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20



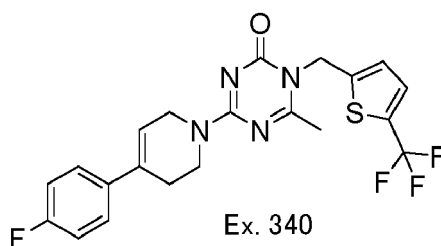
28. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

25



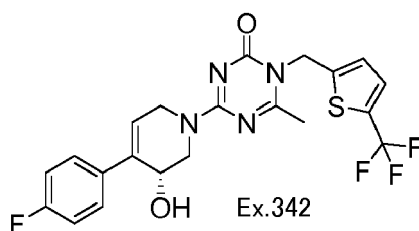
29. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

5



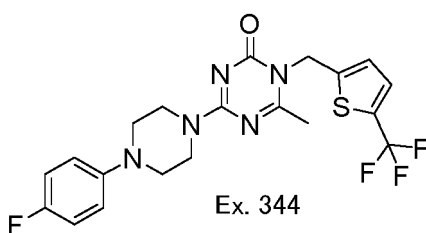
30. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

10



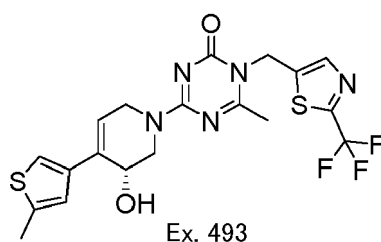
31. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

15



32. Compuesto según la reivindicación 23, que se representa por la fórmula a continuación, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo.

20



33. Compuesto, tautómero del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para su uso como medicamento.

25

34. Compuesto, tautómero del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tratable mediante una acción inhibitoria de canales de calcio de tipo T, en el que la enfermedad

- 5 es dolor, enfermedades asociadas con trastornos del sistema nervioso central, trastornos de la función de la vejiga, apoplejía cerebral, prurito, dermatitis atópica, hipertensión, cardiopatías isquémicas, fibrilación auricular, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, esterilidad, disfunción sexual, epilepsia y convulsiones tónicas parciales y generalizadas, esclerosis múltiple, taquiarritmia, depresión, trastornos neuropsiquiátricos, fobias específicas, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés y trastornos de ansiedad.
- 10 35. Compuesto, tautómero del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad tratable mediante una acción inhibidora de canales de calcio de tipo T, en el que la enfermedad es dolor.
- 15 36. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y portadores farmacéuticamente aceptables.