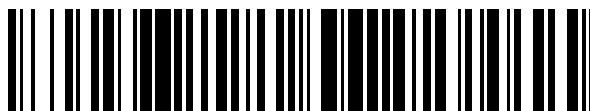


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 935**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
C07D 215/42	(2006.01)	C07D 495/14	(2006.01)
C07D 215/54	(2006.01)	C07D 513/20	(2006.01)
C07D 215/56	(2006.01)	G01N 33/566	(2006.01)
C07D 239/70	(2006.01)	A23L 27/30	(2006.01)
C07D 239/94	(2006.01)		
C07D 239/95	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 493/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2008 E 12175764 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2573559**

54 Título: **Modulación de receptores quimiosensoriales y ligandos asociados con los mismos**

30 Prioridad:

08.06.2007 US 760592
08.08.2007 US 836074
08.02.2008 US 27410 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2019

73 Titular/es:

SENOMYX, INC. (100.0%)
4767 Nexus Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

TACHDJIAN, CATHERINE;
KARANEWSKY, DONALD S.;
TANG, XIAO-QING;
LI, XIAODONG;
ZHANG, FENG;
SERVANT, GUY;
CHEN, QING;
DARMOHUSODO, VINCENT;
FINE, RICHARD;
FOTSING, JOSEPH R.;
HAMMAKER, JEFFREY ROBERT;
KANG, XINSHAN;
KIMMICH, RACHEL D.A.;
KLEBANSKY, BORIS;
LIU, HAITIAN;
PETROVIC, GORAN;
RINNOVA, MARKETA;
ADAMSKI-WERNER, SARA;
YAMAMOTO, JEFFREY;
ZHANG, HONG;
ZLOTNIK, ALBERT y
ZOLLER, MARK

ES 2 732 935 T3

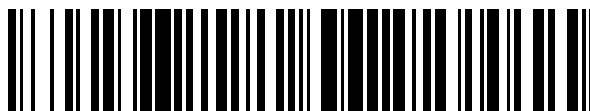
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 935**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 732 935 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

Modulación de receptores quimiosensoriales y ligandos asociados con los mismos

Antecedentes de la invención

5 El sistema de gusto proporciona información sensorial sobre la composición química del mundo exterior. La transducción del gusto es una de las formas más sofisticadas de sensación producida por productos químicos en los animales. La señalización del gusto se encuentra en todo el reino animal, desde los metazoos simples hasta los vertebrados más complejos. Se piensa que las sensaciones asociadas con el gusto implican distintas rutas de señalización mediadas por receptores, es decir, receptores metabotrópicos o ionotrópicos. Las células que expresan receptores del gusto, cuando se exponen a ciertos estímulos químicos, provocan la sensación del gusto por
10 despolarización para generar una potencial acción, que se cree que desencadena la sensación. Se cree que este suceso desencadena la liberación de neurotransmisores en las sinapsis de las neuronas aferentes gustativas, iniciando así la señalización a lo largo de las rutas neuronales que median la percepción del gusto.

15 Como tales, los receptores del gusto reconocen específicamente moléculas que provocan una sensación específica del gusto. Estas moléculas se denominan también en la presente memoria "saborizantes". Muchos receptores del gusto pertenecen a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembrana, que también se conocen como receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Se cree que otros sabores son mediados por proteínas de canal. Los receptores acoplados a proteínas G controlan muchas funciones fisiológicas, tales como la función endocrina, función exocrina, frecuencia cardíaca, lipólisis, metabolismo de los carbohidratos y la señalización transmembrana.

20 Por ejemplo, la familia C de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de los seres humanos comprende ocho receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu(1-8)), dos receptores heterodiméricos de ácido gamma-aminobutírico (B) (GABA (B)), un receptor sensor de calcio (CaR), tres receptores de sabor (T1R), un receptor promiscuo de L-alfa-aminoácido (GPRC6A), y cinco receptores huérfanos. La familia C de GPCR se caracteriza por un gran dominio amino-terminal, que se une a agonistas ortostéricos endógenos. Además, también se han descrito moduladores alostéricos que se unen a los siete dominios transmembrana de los receptores.

25 En general, tras la unión del ligando a un GPCR, el receptor supuestamente experimenta un cambio conformacional que conduce a la activación de una proteína G. Las proteínas G están compuestas de tres subunidades: una subunidad α de unión a nucleótido de guanilo, una subunidad β y una subunidad γ . Las proteínas G tienen un ciclo entre dos formas, dependiendo de si está unido el GDP o GTP a la subunidad α . Cuando está unido el GDP, la proteína G existe como un heterotrímero: el complejo $G_{\alpha\beta\gamma}$. Cuando está unido el GTP, la subunidad α se disocia del heterotrímero, dejando un complejo $G_{\beta\gamma}$. Cuando un complejo $G_{\alpha\beta\gamma}$ se asocia operativamente con un receptor acoplado a proteína G activada en una membrana celular, aumenta la velocidad de intercambio de GTP por el GDP unido y aumenta la velocidad de disociación de la subunidad G_{α} unida del complejo $G_{\alpha\beta\gamma}$. La subunidad G_{α} libre y el complejo $G_{\beta\gamma}$ son, por lo tanto, capaces de transmitir una señal a elementos en dirección descendente de una
30 variedad de rutas de transducción de señales. Estos sucesos forman la base de una multiplicidad de diferentes fenómenos de señalización celular, que incluyen, por ejemplo, los fenómenos de señalización que se identifican como percepciones sensoriales neurológicas tales como el gusto y/o el olfato.

35 Se cree que los mamíferos tienen cinco modalidades básicas de sabor: dulce, amargo, ácido, salado y umami (el sabor del glutamato monosódico). Numerosos estudios fisiológicos en animales han mostrado que las células receptoras del gusto pueden responder selectivamente a diferentes estímulos químicos. En mamíferos, las células receptoras del gusto se ensamblan en papilas gustativas que se distribuyen en diferentes papilas en el epitelio de la lengua. Las papilas circunvaladas, que se encuentran en la parte posterior de la lengua, contienen cientos o miles de papilas gustativas. Por el contrario, las papilas foliadas, localizadas en el borde lateral posterior de la lengua, contienen de docenas a cientos de papilas gustativas. Además, las papilas fungiformes, situadas en la parte frontal de la lengua, contienen solo una o unas pocas papilas gustativas.

45 Cada papila gustativa, dependiendo de la especie, contiene 50-150 células, que incluyen células precursoras, células de soporte y células receptoras del gusto. Las células receptoras están inervadas en su base por terminaciones nerviosas aferentes que transmiten información a los centros del gusto de la corteza a través de sinapsis en el tallo cerebral y el tálamo. La elucidación de los mecanismos de señalización de las células del gusto y el procesamiento de la información es importante para comprender la función, la regulación y la percepción del sentido del gusto.
50

El sistema gustativo ha sido seleccionado durante la evolución para detectar compuestos nutritivos y beneficiosos, así como sustancias nocivas o tóxicas. Fuera de la lengua, la expresión de la $G_{\alpha_{\text{gust}}}$ también se ha localizado en las células gástricas y pancreáticas, lo que sugiere que también puede existir un mecanismo de detección del gusto en el tracto gastrointestinal (GI). La expresión de los receptores del gusto también se ha encontrado en el revestimiento del estómago y el intestino, lo que sugiere que los receptores del gusto pueden tener una función en la detección molecular de entidades terapéuticas y toxinas.
55

Actualmente se conocen secuencias completas o parciales de numerosos receptores quimiosensoriales humanos y otros eucariotas. En los últimos años, varios grupos, incluido el presente cesionario Senomyx, Inc., han descrito la

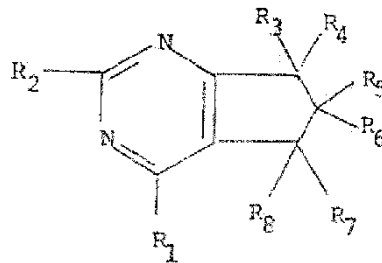
identificación y clonación de genes de dos familias de GPCR que están implicadas en la modulación del gusto y han obtenido resultados experimentales relacionados con la comprensión de la biología del gusto. Estos resultados indican que el sabor amargo, dulce y de aminoácidos, también conocido como sabor umami, se desencadenan por la activación de dos tipos de receptores específicos situados en la superficie de las células receptoras del gusto (TRC) en la lengua, es decir, T2R y T1R. Actualmente se cree que al menos de 26 a 33 genes codifican receptores funcionales (T2R) para sustancias de sabor amargo en seres humanos y roedores, respectivamente.

Por el contrario, solo hay 3 T1R, T1R1, T1R2 y T1R3, que están implicados en el sabor umami y dulce. Estructuralmente, los receptores T1R y T2R tienen el sello distintivo de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), es decir, de 7 dominios transmembrana flanqueados por pequeños extremos amino y carboxilo terminales extracelulares e intracelulares, respectivamente.

Los T2R se han clonados de diferentes mamíferos, incluyendo ratas, ratones y serse humanos. Los T2R comprenden una nueva familia de receptores acoplados a proteínas G humana y de roedor que se expresan en subconjuntos de células receptoras del gusto de la lengua y los epitelios del paladar. Estos receptores del gusto se organizan en grupos en las células del gusto y están vinculados genéticamente con los locus que influyen en el sabor amargo. El hecho de que los T2R modulen el sabor amargo se ha demostrado en ensayos basados en células. Por ejemplo, se ha mostrado que mT2R-5, hT2R-4 y mT2R-8 son activadas por moléculas amargas en ensayos de gustducina in vitro, proporcionando una prueba experimental de que los T2R funcionan como receptores de sabor amargo. Véase también los T2Rs descritos en la patente de EE. UU. 7.105.650.

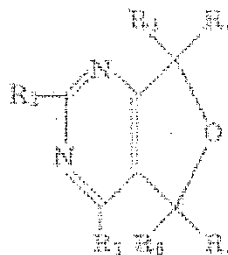
Los miembros de la familia T1R en general incluyen T1R1, T1R2 y T1R3, p. ej., rT1R3, mT1R3, hT1R3, rT1R2, mT1R2, hT1R2, y rT1R1, mT1R1 y hT1R1. Se sabe que los tres miembros del gen T1R T1R1, T1R2 y T1R3 forman heterodímeros funcionales que reconocen específicamente los edulcorantes y los aminoácidos. En general, se cree que la combinación T1R2/T1R3 reconoce los edulcorantes naturales y artificiales, mientras que la combinación T1R1/T1R3 reconoce varios L-aminoácidos y glutamato monosódico (MSG), respectivamente. Por ejemplo, la coexpresión de T1R1 y T1R3 en células hospedantes recombinantes da como resultado un receptor del gusto hetero-oligomérico que responde a los estímulos del gusto umami. Los estímulos del sabor umami incluyen, a modo de ejemplo, glutamato monosódico y otras moléculas que provocan una sensación de sabor "sabroso". Por el contrario, la coexpresión de T1R2 y T1R3 en células hospedantes recombinantes da como resultado un receptor del gusto de dulce hetero-oligomérico que responde a edulcorantes tanto naturales como artificiales.

La patente de EE. UU. 3.843.804 describe un procedimiento para alterar las propiedades organolépticas de material alimenticio, que comprende añadir al mismo una ciclopentapirimidina que tiene la fórmula



en donde R₁ es un grupo alquilo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, un grupo alquiltio que contiene de uno a tres átomos de carbono, un grupo cicloalquiltio que contiene de tres a cinco átomos de carbono, o hidrógeno, R₂ es un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono o un grupo alquiltio de uno a tres átomos de carbono, de R₃ a R₈ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo inferior que contiene de uno a tres carbonos.

La patente de EE. UU. 3.857.972 describe procedimientos para alterar los sabores de materiales alimenticios, que comprenden añadir a los mismos una cantidad pequeña pero eficaz de al menos una pirimidina oxocíclica que tiene la fórmula



en donde R₁ es alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono o hidrógeno; R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono.

La patente de EE. UU. 3.960.860 describe 2-metil-5,7-dihidrotieno-[3,4d]-pirimidina, que se propone que es útil para saborizar alimentos.

- 5 Existe la necesidad en la técnica de desarrollar varias formas de identificar compuestos u otras entidades adecuadas para modificar receptores y sus ligandos asociados con sensaciones o reacciones quimiosensoriales o relacionadas con quimiosensoriales. Además, existe una necesidad en la técnica de compuestos u otras entidades con dichas características.

Resumen de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones ingeribles que comprenden compuestos como se definen en las reivindicaciones, y a un método de aumento del sabor dulce de las composiciones ingeribles.

- En particular, la invención para la que se busca protección se refiere solo a una parte de la presente descripción, en particular a los compuestos de fórmula (IIIb1) como se definen en la reivindicación 1, los compuestos de fórmula (IIId) como se definen en la reivindicación 10, los compuestos de fórmula (IIIa1) como se definen en la reivindicación 12, 15 los compuestos individuales de las reivindicaciones 9 y 17, las composiciones que contienen los compuestos de la invención como se define en la reivindicación 14 y un método de aumento del sabor dulce usando los compuestos de la invención como se define en la reivindicación 16.

- La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que un dominio extracelular, p. ej., el dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, en especial uno o más sitios que interaccionan dentro del dominio de venus atrapamoscas, es un objetivo adecuado para que compuestos u otras entidades modulen el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Por consiguiente, se describen métodos de cribado para 20 identificar modificadores de receptores quimiosensoriales y sus ligandos, así como modificadores capaces de modular los receptores quimiosensoriales y sus ligandos.

- Se describe además un método para cribar un candidato de un modificador de ligando del receptor quimiosensorial. El método comprende determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interaccionar con un receptor quimiosensorial a través de un sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial. 25

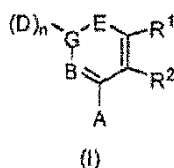
- Se describe además un método para cribar un candidato de un modificador de ligando del receptor quimiosensorial. El método comprende determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interaccionar con un receptor quimiosensorial a través de un primer sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial, en donde el primer sitio de interacción se identifica a la luz de un segundo sitio de interacción 30 identificado basándose en la interacción entre un ligando de receptor quimiosensorial y el receptor quimiosensorial.

- Se describe además un método para cribar un candidato de un modificador de receptor quimiosensorial. El método comprende determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interaccionar con un receptor quimiosensorial a través de un sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial, en donde el sitio de interacción incluye un resto que interacciona seleccionado del grupo que consiste en N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de T1R2 y una combinación de los mismos, en donde una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con el sitio de interacción del receptor quimiosensorial es indicativa de un candidato de un modificador de receptor quimiosensorial. 40

- Se describe además un método para modular la actividad de un ligando de receptor quimiosensorial. El método comprende poner en contacto un modificador de ligando de receptor quimiosensorial con una célula que contiene el dominio T1R2 de venus atrapamoscas en presencia de un ligando de receptor quimiosensorial, en donde el modificador de ligando de receptor quimiosensorial interacciona con un sitio de interacción del receptor quimiosensorial. 45

- Se describe además un modificador de ligando de receptor quimiosensorial, en donde en presencia de un ligando de receptor quimiosensorial interacciona con el dominio de T1R2 de venus atrapamoscas a través de al menos tres residuos de interacción seleccionados del grupo que consiste en N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328 y S168 de T1R2. 50

Se describe además un modificador de ligando de receptor quimiosensorial que tiene una estructura de fórmula (I):



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo, en donde:

G forma un enlace sencillo con D o E y un enlace doble con el otro de D o E;

5 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³, -S(O)_aR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -CO₂R³, -NR³CO₂R⁴, -NR³CONR⁴R⁵, -NR³CSNR⁴R⁵, -NR³C(=NH)NR⁴R⁵, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R³, -NR³SO₂NR⁴R⁵, -B(OR³)(OR⁴), -P(O)(OR³)(OR⁴) o -P(O)(R³)(OR⁴);

10 R^2 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁶, -S(O)_bR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -NR⁶CO₂R⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CSNR⁷R⁸, -NR⁶C(=NH)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -B(OR⁵)(OR⁶), -P(O)(OR⁵)(OR⁶), o -P(O)(R⁵)(OR⁶); o alternativamente, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido en donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno;

20 A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halógeno, -CN, -NO₂, -OR⁹, -S(O)_cR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NOR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹, -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹, -B(OR¹⁰)(OR¹¹), -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹) o -P(O)(R¹⁰)(OR¹¹);

B es -N- o -C(R¹²)-;

25 R^{12} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR¹³R¹⁴, -CN, -OR¹³, -S(O)_dR¹³, -CO₂R¹³ o -CONR¹³R¹⁴;

G es -C- o -S(O)₂-;

con la condición de que cuando G es -S(O)₂-, entonces G forma un enlace sencillo con E;

30 cuando el enlace entre D y G es un enlace sencillo, entonces D es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -OR¹⁵, -NH-OR¹⁵, -S(O)_eR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, -NH-NHR¹⁵, -CO₂R¹⁵, o -CONR¹⁵R¹⁶;

cuando G forma un doble enlace con D, entonces D es =O, =S, =N-OR¹⁵, o =N-NHR¹⁵;

35 n es 0 cuando G es -S(O)₂-, y n es 1 cuando G es -C-;

E es -NR¹⁷-, -N- o -C(R¹⁸)-;

con la condición de que E es -NR¹⁷- solo cuando G forma un enlace sencillo con E;

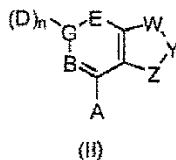
40 R^{17} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido o -CO₂R¹⁹;

R^{18} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR²⁰R²¹, -CN, -OR²⁰, -S(O)_fR²⁰, -CO₂R²⁰ o -CONR²⁰R²¹;

a, b, c, d, e y f son independientemente 0, 1 o 2; y

5 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}$ y R^{21} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente, R^3 y R^4, R^4 y R^5, R^6 y R^7, R^7 y R^8, R^9 y R^{10}, R^{10} y R^{11}, R^{13} y R^{14}, R^{15} y $R^{16},$ o R^{20} y R^{21} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

Un compuesto que tiene la fórmula (I), puede tener la fórmula estructural (II):



en donde:

Y forma un enlace sencillo con W o Z y un enlace doble con el otro de W o Z;

10 W es $-C(R^{24})-$, $-S-$, $-N-$, $-N(R^{25})-$, o $-O-$;

Y es $-C(R^{26})-$ o $-N-$;

Z es $-C(R^{27})-$, $-S-$, $-N-$, $-N(R^{28})-$, o $-O-$;

15 R^{24} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN,$ $-NO_2,$ $-OR^{29},$ $-S(O)_gR^{29},$ $-NR^{29}R^{30},$ $-CONR^{29}R^{30},$ $-CO_2R^{29},$ $-SO_2NR^{29}R^{30},$ $-NR^{29}SO_2R^{30},$ $-B(OR^{29})(OR^{30}),$ $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ o $-P(O)(R^{29})(OR^{30});$

20 R^{26} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, $-CN,$ $-NO_2,$ $-OR^{31},$ $-S(O)_hR^{31},$ $-OCOR^{31},$ $-NR^{31}R^{32},$ $-CONR^{31}R^{32},$ $-CO_2R^{31},$ $-SO_2NR^{31}R^{32},$ $-NR^{31}SO_2R^{32},$ $-B(OR^{31})(OR^{32}),$ $-P(O)(OR^{31})(OR^{32})$ o $-P(O)(R^{31})(OR^{32});$

25 R^{27} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halógeno, $-CN,$ $-NO_2,$ $-OR^{33},$ $-S(O)_iR^{33},$ $-OCOR^{33},$ $-NR^{33}R^{34},$ $-CONR^{33}R^{34},$ $-COR^{33},$ $-CO_2R^{33},$ $-SO_2NR^{33}R^{34},$ $-NR^{33}SO_2R^{34},$ $-B(OR^{33})(OR^{34}),$ $-P(O)(OR^{33})(OR^{34})$ o $-P(O)(R^{33})(OR^{34})$ o alternativamente R^{24} y R^{26} o R^{26} y R^{27} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

g, h e i son independientemente 0 o 1;

30 R^{25} y R^{28} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

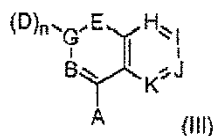
$R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}$ y R^{34} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R^{29} y R^{30}, R^{31} y R^{32} o R^{33} y R^{34} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

35 con las siguientes condiciones:

1. (a) cuando W es $-O-$ o $-S-$ o $-NR^{25}$, entonces Z es $-C(R^{27})$ o $-N-$; y

2. (b) cuando Z es $-O-$ o $-S-$ o $-NR^{28}$, entonces W es $-C(R^{24})$ o $-N-$.

Un compuesto que tiene la fórmula (I), puede tener la fórmula estructural (III):



40 en donde:

H es $-C(R^{35})-$ o $-N-$;

I es $-C(R^{36})$ o $-N-$;

J es $-C(R^{37})-$ o $-N-$;

K es $-C(R^{38})-$ o $-N-$;

5 R^{35} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{39}$, $-S(O)_iR^{39}$, $-OCOR^{39}$, $-NR^{39}R^{40}$, $-CONR^{39}R^{40}$, $-CO_2R^{39}$, $-SO_2NR^{39}R^{40}$, $-NR^{39}SO_2R^{40}$, $-B(OR^{39})(OR^{40})$, $-P(O)(OR^{39})(OR^{40})$ o $-P(O)(R^{39})(OR^{40})$;

10 R^{36} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{41}$, $-S(O)_iR^{41}$, $-OCOR^{41}$, $-NR^{41}R^{42}$, $-CONR^{41}R^{42}$, $-CO_2R^{41}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{41}SO_2R^{42}$, $-B(OR^{41})(OR^{42})$, $-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ o $-P(O)(R^{41})(OR^{42})$;

15 R^{37} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{43}$, $-S(O)_iR^{43}$, $-OCOR^{43}$, $-NR^{43}R^{44}$, $-CONR^{43}R^{44}$, $-CO_2R^{43}$, $-SO_2NR^{43}R^{44}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$, $-B(OR^{43})(OR^{44})$, $-P(O)(OR^{43})(OR^{44})$ o $-P(O)(R^{43})(OR^{44})$;

20 R^{38} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{45}$, $-S(O)_mR^{45}$, $-OCOR^{45}$, $-NR^{45}R^{46}$, $-CONR^{45}R^{46}$, $-COR^{45}$, $-CO_2R^{45}$, $-SO_2NR^{45}R^{46}$, $-NR^{45}SO_2R^{46}$, $-B(OR^{45})(OR^{46})$, $-P(O)(OR^{45})(OR^{46})$ o $-P(O)(R^{45})(OR^{46})$; o alternativamente R^{36} y R^{37} o R^{37} y R^{38} considerados junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

j, k, l y m son independientemente 0, 1 o 2; y

25 R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} y R^{46} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente R^{39} y R^{40} , R^{41} y R^{42} , R^{43} y R^{44} o R^{45} y R^{46} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que como máximo dos de H, I, J y K son $-N-$.

30 La presente descripción describe una composición ingerible que comprende un modificador de ligando de receptor quimiosensorial, en donde en presencia de un ligando de receptor quimiosensorial interacciona con el dominio de T1R2 de venus atrapamoscas a través de al menos tres restos que interaccionan seleccionados del grupo que consiste en N143, S144, I167, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano. En una realización, el modificador de ligando de receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb1), (IIIa1), o (IIId) como se define en las reivindicaciones o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En otra realización, la composición ingerible comprende además uno o más edulcorantes.

40 La presente descripción describe un método para aumentar el sabor dulce de una composición ingerible que comprende poner en contacto la composición ingerible o precursores de la misma con un modificador de ligando de receptor quimiosensorial para formar una composición ingerible modificada. En una realización, el modificador de ligando de receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb1), (IIIa1), o (IIId) como se define en las reivindicaciones o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo.

45 La presente descripción describe un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad eficaz de una entidad seleccionada del grupo que consiste en un modificador de receptor quimiosensorial, modificador de ligando de receptor quimiosensorial, y una combinación de los mismos, en donde la entidad interacciona con un sitio de interacción del receptor quimiosensorial.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 contiene variaciones polimórficas de T1R1 humano de ejemplo.

La figura 2 contiene variaciones polimórficas de T1R2 humano de ejemplo.

50 La figura 3 muestra los dendogramas para los alineamientos de secuencia de T1R1.

La figura 4 muestra los dendogramas para los alineamientos de secuencia de T1R2.

La figura 5 muestra espacios de interacción de ejemplo para la sucralosa y uno del compuesto de la presente invención. La proteína se representa como un diagrama de cinta.

La figura 6 muestra espacios y restos de interacción de ejemplo para la sucralosa y uno de los compuestos de la presente invención. La proteína se representa como un diagrama de cinta.

- 5 La figura 7 muestra espacios de interacción de ejemplo y restos asociados con la región bisagra para la sucralosa y uno de los compuestos de la presente invención.

La figura 8 muestra superficies de interacción parcial de ejemplo y restos de interacción proximales a la región de la bisagra para sacarosa y sucralosa.

- 10 La figura 9 muestra espacios de interacción de ejemplo y restos asociados con los lóbulos para la sucralosa y uno de los compuestos de la presente invención.

La figura 10 muestra espacios de interacción de ejemplo y restos asociados con un sitio de interacción para la sucralosa y uno de los compuestos de la presente invención.

La figura 11 muestra resultados de ejemplo para estudios de cartografía usando receptores quiméricos de rata-humanos.

- 15 La figura 12 muestra los resultados de los resultados de mutagénesis de ejemplo.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir específicamente la invención, se proporcionan las siguientes definiciones.

- La expresión "familia T1R" incluye variantes polimórficas, alelos, mutantes y homólogos que: (1) tienen aproximadamente 30-40% de identidad de secuencia de aminoácidos, más específicamente aproximadamente 40, 20 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con los T1R conocidos o descritos, p. ej., en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º de serie 10/179.373 presentada el 26 de junio de 2002, N.º de serie 09/799.629 presentada el 5 de abril de 2001 y N.º de serie de EE.UU. 10/035.045 presentada el 3 de enero de 2002, a lo largo de una ventana de aproximadamente 25 aminoácidos, de forma óptima 50-100 aminoácidos; (2) se unen específicamente a los anticuerpos generados contra un inmunógeno que comprende una 25 secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias T1R descritas a continuación, y variantes modificadas de forma conservadora de las mismas; (3) hibridan específicamente (con un tamaño de al menos aproximadamente 100, opcionalmente al menos aproximadamente 500-1000 nucleótidos) en condiciones de hibridación rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de ADN de T1R descritas a continuación, y variantes modificadas de forma conservadora de las mismas; (4) comprenden una 30 secuencia al menos aproximadamente 40% idéntica con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de T1R descritas a continuación, o (5) se amplifican mediante cebadores que hibridan específicamente en condiciones de hibridación rigurosas con las secuencias de T1R descritas.

- En particular, estos "T1Rs" incluyen los GPCR receptores del gusto denominados hT1R1, hT1R2, hT1R3, rT1R1, rT1R2, rT1R3, mT1R1, mT1R2 y mT1R3 que tienen las secuencias de ácido nucleico y secuencias de aminoácidos 35 conocidas o descritas, p. ej., en el N.º de serie de Estados Unidos 10/179.373 presentada el 26 de junio de 2002, N.º de serie de Estados Unidos 09/799.629 presentada el 5 de abril de 2001 y N.º de serie de EE.UU. 10/035.045 presentada el 3 de enero de 2002 y variantes, alelos, mutantes, ortólogos y quimeras de los mismos que se unen específicamente y/o responden a ligandos quimiosensoriales de dulce, umami o cualquier otro ligando relacionado, incluyendo activadores, inhibidores y potenciadores. También los T1R incluyen los GPCR receptores del gusto 40 expresados en seres humanos u otros mamíferos, p. ej., células asociadas con el gusto y/o parte del sistema gastrointestinal, que incluyen sin ninguna limitación, esófago, estómago, intestino (pequeño y grande), colon, hígado, tracto biliar, páncreas, vesícula biliar, etc. Además, los polipéptidos T1R incluyen secuencias quiméricas derivadas de partes de un polipéptido T1R particular tal como T1R1, T1R2 o T1R3 de diferentes especies o combinando partes de diferentes T1R en donde dichas secuencias de T1R quiméricas se combinan para producir un receptor funcional 45 de sabor dulce o umami. Por ejemplo, los T1R quiméricos pueden comprender la región extracelular de un T1R, es decir, T1R1 o T1R2 y la región transmembrana de otro T1R, ya sea T1R1 o T1R2.

- Topológicamente, ciertos GPCR quimiosensoriales tienen un "dominio N-terminal"; "dominios extracelulares", un "dominio transmembrana" que comprende siete regiones transmembrana y sus correspondientes bucles 50 citoplásmicos y extracelulares, "regiones citoplásmicas" y una "región C-terminal" (véase, p. ej., Hoon et al., *Cell* 96: 541- 51 (1999); Bucket al., *Cell* 65: 175-87 (1991)). Estas regiones se pueden identificar estructuralmente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como los programas de análisis de secuencias que identifican los dominios hidrófobos e hidrófilos (véase, p. ej., Stryer, *Biochemistry*, (3ª ed. 1988); véase también cualquiera de una serie de programas de análisis de secuencias basados en Internet, tales como los que se encuentran en dot.imgen.bcm.tmc.edu). Estas regiones son útiles para hacer proteínas quiméricas y para ensayos in vitro de la 55 invención, p. ej., ensayos de unión a ligandos.

Por lo tanto, "dominios extracelulares" se refiere a los dominios de receptores quimiosensoriales, p. ej., los polipéptidos T1R que sobresalen de la membrana celular y están expuestos en la cara extracelular de la célula. Dichas regiones incluirían el "dominio N-terminal" que se expone en la cara extracelular de la célula, así como los bucles extracelulares del dominio transmembrana que están expuestos en la cara extracelular de la célula, es decir, los bucles extracelulares entre las regiones transmembrana 2 y 3, regiones transmembrana 4 y 5, y regiones transmembrana 6 y 7. El "dominio N-terminal" comienza en el extremo N y se extiende a una región cercana al inicio de la región transmembrana. Estas regiones extracelulares son útiles para ensayos in vitro de unión de ligandos, tanto solubles como en fase sólida. Además, las regiones transmembrana, descritas a continuación, también pueden estar implicadas en la unión al ligando, ya sea en combinación con la región extracelular o solas, y por lo tanto también son útiles para los ensayos de unión al ligando in vitro.

El "dominio transmembrana", que comprende las siete "regiones" transmembrana, se refiere a los dominios de los receptores quimiosensoriales, p. ej., polipéptidos T1R que se encuentran dentro de la membrana plasmática, y también pueden incluir los correspondientes bucles citoplásmicos (intracelulares) y extracelulares, también denominados "regiones" transmembrana. Las siete regiones transmembrana y los bucles extracelulares y citoplásmicos se pueden identificar usando métodos convencionales, como se describe en Kyte et al., *J. Mol. Biol.* 157: 105-32 (1982), o en Stryer, véase antes.

"Dominios citoplásmicos" se refiere a los dominios de los receptores quimiosensoriales, p. ej., proteínas T1R que están de cara al interior de la célula, p. ej., el "dominio C-terminal" y los bucles intracelulares del dominio transmembrana, p. ej., los bucles intracelulares entre regiones transmembranas 1 y 2, regiones transmembrana 3 y 4, y regiones transmembrana 5 y 6. "Dominio C-terminal" se refiere a la región que se extiende desde el final de la última región transmembrana hasta el extremo C de la proteína, y que normalmente está situado dentro del citoplasma.

La expresión "receptor de 7 dominios transmembrana" significa un polipéptido que pertenece a una superfamilia de proteínas transmembrana que tienen siete regiones que cruzan la membrana plasmática siete veces (por lo tanto, las siete regiones se denominan dominios "transmembrana" o "TM" TM I a TM VII).

La frase "efectos funcionales" o "actividad" en el contexto de los ensayos descritos para ensayar compuestos que modulan un receptor quimiosensorial, p. ej., mejora la transducción de señales mediada por miembros de la familia T1R, tales como efectos o actividad funcional del receptor dulce o umami, incluye la determinación de cualquier parámetro que está directa o indirectamente bajo la influencia del receptor quimiosensorial particular, p. ej., efectos funcionales, físicos y químicos. Incluye, sin ninguna limitación, unión a ligando, cambios en el flujo iónico, potencial de membrana, flujo de corriente, transcripción, unión a proteína G, fosforilación o desfosforilación de GPCR, transducción de señales, interacciones receptor-ligando, concentraciones de segundo mensajero (p. ej., cAMP, cGMP, IP3 o Ca^{2+} intracelular), in vitro, in vivo y ex vivo y también incluye otros efectos fisiológicos, tales como aumentos o disminuciones de liberación de neurotransmisores o de hormonas.

La expresión "determinar el efecto funcional" o "actividad" del receptor significa ensayos para un compuesto que aumenta o disminuye un parámetro que está directa o indirectamente bajo la influencia de un receptor quimiosensorial, p. ej., efectos funcionales, físicos y químicos. Dichos efectos funcionales se pueden medir por cualquier medio conocido por los expertos en la técnica, p. ej., cambios en las características espectroscópicas (p. ej., fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), hidrodinámica (p. ej., forma), propiedades cromatográficas o de solubilidad, pinzamiento zonal de membrana, colorantes sensibles al voltaje, corrientes de células completas, eflujo de radioisótopos, marcadores inducibles, receptor quimiosensorial de ovocitos, p. ej., expresión del gen T1R; receptor quimiosensorial de células de cultivo de tejidos, p. ej., expresión de T1R; activación transcripcional del receptor quimiosensorial, p. ej., genes T1R; ensayos de unión al ligando; voltaje, potencial de membrana y cambios de conductancia; ensayos de flujo iónico; cambios en segundos mensajeros intracelulares tales como cAMP, cGMP e inositol trifosfato (IP3); cambios en los niveles de calcio intracelular; liberación de neurotransmisores, y similares.

"Inhibidores", "activadores" y "modificadores" del receptor quimiosensorial, p. ej., las proteínas T1R se usan indistintamente para referirse a moléculas inhibitoras, activadoras o moduladoras identificadas usando ensayos in vitro e in vivo para la transducción de señales quimiosensoriales, p. ej., ligandos, agonistas, antagonistas, y sus homólogos y miméticos. Los inhibidores son compuestos que, p. ej., se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción del sabor, p. ej., antagonistas. Los activadores son compuestos que, p. ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, mejoran la activación, sensibilizan o regulan por aumento la transducción de señales quimiosensoriales, p. ej., agonistas. Los modificadores incluyen compuestos que, p. ej., alteran, directa o indirectamente, la actividad de un receptor o la interacción de un receptor con sus ligandos, p. ej., ligandos del receptor y opcionalmente se unen o interaccionan con activadores o inhibidores; proteínas G; quinasas (p. ej., homólogos de la rodopsina quinasa y quinasas receptoras beta adrenérgicas que están implicadas en la desactivación y desensibilización de un receptor); y arrestinas, que también desactivan y desensibilizan receptores. Los modificadores incluyen versiones modificadas genéticamente de receptores quimiosensoriales, p. ej., miembros de la familia T1R, p. ej., con actividad alterada, así como ligandos sintéticos y naturales, antagonistas, agonistas, moléculas químicas pequeñas y similares. La expresión "modificador de ligando de receptor quimiosensorial" como se usa en la presente memoria incluye el potenciador del ligando de receptor quimiosensorial. En la presente

invención, esto incluye, sin ninguna limitación, ligandos dulces (agonistas o antagonistas), ligandos umami (agonistas y antagonistas), potenciadores de dulce y potenciadores de umami e inhibidores de sabor dulce o sabor umami.

5 "Mejorador" en la presente memoria se refiere a un compuesto que modula (aumenta) la activación de un receptor particular, preferiblemente el quimiosensorial, p. ej., el receptor T1R2/T1R3 o el receptor T1R1/T1R3 pero que por sí solo no da como resultado una activación sustancial del receptor particular. En la presente memoria, dichos potenciadores potenciarán la activación de un receptor quimiosensorial por su ligando. Típicamente, el "potenciador" será específico para un ligando particular, es decir, no aumentará la activación de un receptor quimiosensorial mediante ligandos quimiosensoriales distintos del ligando quimiosensorial particular o ligandos estrechamente
10 relacionados con el mismo.

"Potenciador putativo" en la presente memoria se refiere a un compuesto identificado, por ejemplo, in silico o no, como un potencial potenciador que usa ensayos que se describen en la presente memoria pero cuya actividad potenciadora todavía no se ha confirmado in vivo, p. ej., en ensayos de sabor adecuados.

15 Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de manera indistinta en la presente memoria para referirse a un polímero de restos de aminoácidos. Los términos se aplican a los polímeros de aminoácidos en los que uno o más restos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como a los polímeros de aminoácidos naturales y al polímero de aminoácidos no naturales.

20 El "dominio extracelular" y el receptor quimiosensorial, p. ej., las regiones o composiciones del receptor T1R descritas en la presente memoria también incluyen "análogos" o "variantes conservadoras" y "miméticos" ("peptidomiméticos") con estructuras y actividad que corresponden sustancialmente a las secuencias de ejemplo. Por lo tanto, las expresiones "variante conservadora" o "análogo" o "mimético" se refieren a un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos modificada, de modo que el cambio o cambios no alteran sustancialmente la estructura y/o actividad del polipéptido (la variante conservadora), como se define en la presente memoria. Estas incluyen variaciones modificadas de manera conservadora de una secuencia de aminoácidos, es decir,
25 sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos de aquellos restos que no son críticos para la actividad de la proteína, o sustituciones de aminoácidos cuyos restos tienen propiedades similares (p. ej., ácido, básico, cargado positiva o negativamente, polar o no polar, etc.) de modo que las sustituciones de aminoácidos incluso críticos no alteren sustancialmente la estructura y/o actividad.

30 Más en particular, las "variantes modificadas de manera conservadora" se aplican tanto a las secuencias de aminoácidos como de ácido nucleico. Con respecto a secuencias de ácidos nucleicos particulares, las variantes modificadas de manera conservadora se refieren a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, una gran cantidad de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada.

35 Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Por lo tanto, en cada posición donde se especifica una alanina mediante un codón, el codón se puede alterar a cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado.

40 Dichas variaciones de ácido nucleico son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones modificadas de manera conservadora. Cada secuencia de ácido nucleico en la presente memoria que codifica un polipéptido también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que normalmente es el único codón para la metionina, y TGG, que normalmente es el único codón para el triptófano) se puede modificar para producir una molécula funcionalmente idéntica. Por consiguiente, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descrita.

45 Las tablas de sustitución conservadora que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, una guía de ejemplo para seleccionar sustituciones conservadoras incluye (resto original seguido de sustitución de ejemplo): ala/gly o ser; arg/lys; asn/gln o his; asp/glu; cys/ser; gln/asn; gly/asp; gly/ala o pro; his/asn o gln; ile/leu o val; leu/ile o val; lys/arg o gln o glu; met/leu o tyr o ile; phe/met o leu o tyr; ser/thr; thr/ser; trp/tyr; tyr/trp o phe; val/ile o leu. Una guía de ejemplo alternativa usa los siguientes seis grupos, cada uno de los
50 cuales contiene aminoácidos que son sustituciones conservadoras entre sí: 1) Alanina (A), Serina (S), Treonina (T); 2) ácido aspártico (D), ácido glutámico (E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (I); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); y 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W); (véase también, p. ej., Creighton, *Proteins*, W.H. Freeman and Company (1984); Schultz y Schimer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag (1979)). Un experto en la técnica apreciará que las sustituciones identificadas antes no son las únicas sustituciones conservadoras posibles. Por ejemplo, para algunos propósitos, se pueden considerar todos los aminoácidos cargados como sustituciones conservadoras entre sí, ya sean positivos o negativos. Además, las sustituciones, eliminaciones o adiciones individuales que alteran, añaden o eliminan un solo aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en una secuencia codificada también se pueden considerar "variaciones modificadas de forma conservadora".

Los términos "mimético" y "peptidomimético" se refieren a un compuesto químico sintético que tiene sustancialmente las mismas características estructurales y/o funcionales de los polipéptidos, p. ej., dominio extracelular o cualquier región con el mismo de T1R2 o T1R1. El mimético puede estar compuesto completamente de análogos sintéticos, no naturales de aminoácidos, o puede ser una molécula quimérica de aminoácidos peptídicos en parte naturales y análogos de aminoácidos en parte no naturales. El mimético también puede incorporar cualquier cantidad de sustituciones conservadoras de aminoácidos naturales siempre que dichas sustituciones no alteren sustancialmente la estructura y/o actividad del mimético.

Al igual que con los polipéptidos de la invención que son variantes conservadoras, la experimentación rutinaria determinará si un mimético está dentro del alcance de la invención, es decir, que su estructura y/o función no está sustancialmente alterada. Las composiciones miméticas de polipéptidos pueden contener cualquier combinación de componentes estructurales no naturales, que típicamente son de tres grupos estructurales: a) grupos de unión de restos distintos del enlace amida natural ("enlace peptídico"); b) restos no naturales en lugar de restos de aminoácidos naturales; o c) restos que inducen mimetismo estructural secundario, es decir, para inducir o estabilizar una estructura secundaria, p. ej., una conformación de giro beta, giro gamma, lámina beta, hélice alfa y similares. Un polipéptido se puede caracterizar como un mimético cuando todos o algunos de sus restos están unidos por medios químicos distintos de los enlaces peptídicos naturales. Los restos peptidomiméticos individuales se pueden unir mediante enlaces peptídicos, otros enlaces químicos o medios de acoplamiento, tales como, p. ej., glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, maleimidias bifuncionales, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-diisopropilcarbodiimida. Los grupos de unión que pueden ser una alternativa a las uniones por enlaces amida tradicionales ("enlace peptídico") incluyen, p. ej., cetometileno (p. ej., -C(O)-CH₂- para -C(O)-NH-), aminometileno -CH₂(NH)-, etileno, olefina -CH=CH-, éter -CH₂O-, tioéter -CH₂S-, tetrazol (CN₄), tiazol, retroamida, tioamida o éster (véase, p. ej., Spatola, Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. 7,267-357, Marcell Dekker, Peptide Backbone Modifications, NY (1983)). Un polipéptido también se puede caracterizar como un mimético al contener todos o algunos restos no naturales en lugar de restos de aminoácidos naturales; os restos no naturales están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo" como se define a continuación. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. El término "alquilo" se pretende que incluya específicamente grupos que tengan cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando está previsto un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆). Se observa que cuando un grupo alquilo está conectado a otro átomo, se convierte en un grupo "alquileno". En otras palabras, el término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, -CH₂CH₃ es un etilo, mientras que -CH₂CH₂- es un etileno. Es decir, "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono o dos átomos carbonos diferentes de un alcano, alqueno o alquino original. El término "alquileno" incluye "cicloalquileno" como se define a continuación. El término "alquileno" se pretende que incluya específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando está previsto un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanileno", "alquenileno" y "alquinileno". En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 20 átomos de carbono (alquileno C₁-C₂₀). En otras realizaciones, un grupo alquileno comprende de 1 a 10 átomos de carbono (alquileno C₁-C₁₀). En otras realizaciones más, un grupo alquileno comprende de 1 a 6 átomos de carbono (alquileno C₁-C₆).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. El término "alcanilo" incluye "cicloalcanilo" como se define a continuación. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (*sec*-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan 1-ilo, etc.; y similares.

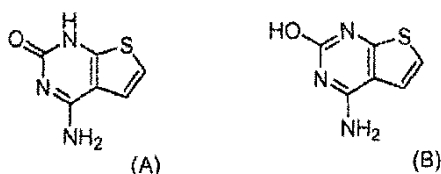
"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo

- de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno original. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo" como se define a continuación. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del(de los) dobles enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.
- "Alquinilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.
- "Alcoxi," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de fórmula $-O-R^{199}$, donde R^{199} es alquilo o alquilo sustituido como se define en la presente memoria.
- "Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-C(O)R^{200}$, donde R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.
- "Arilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original, como se define en la presente memoria. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benveno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{15}). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}).
- "Arilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo arilo como se define en la presente memoria. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Donde están previstos restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), p.ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), p.ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), p.ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).
- "Cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, como se define en la presente memoria. De manera similar, "cicloalquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado, como se define en la presente memoria. Cuando está previsto un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo", "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_7). El cicloalquilo puede estar sustituido además con uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo por un enlace monovalente o multivalente.
- "Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), se reemplaza cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. De manera similar, "heteroalquileno", "heteroalcanileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquileno, alcanileno, alquenileno y alquinileno, respectivamente, en los cuales uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), se reemplaza cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a $-O-$, $-S-$, $-N-$, $-Si-$, $-NH-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$ y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden estar situados en cualquier

posición interior de los grupos alquilo, alquenoilo o alquinilo. Los grupos heteroatómicos típicos que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N=N-, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷R²⁰⁸- y similares, donde R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷ y R²⁰⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Cicloheteroalquilo," o "Heterociclilo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. De la misma forma, "cicloheteroalquileno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquileno cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. El cicloheteroalquilo puede estar sustituido además con uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloheteroalquilo por enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos típicos para sustituir al o a los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a N, P, O, S, Si, etc. Donde está previsto un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenoilo". Los grupos cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina, y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloheteroalquilo comprende de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 5 a 7 átomos en el anillo (cicloheteroalquilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C₁-C₆). Como ejemplos específicos, están incluidos N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo dentro de la definición de "cicloheteroalquilo". Un grupo cicloheteroalquilo puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

"Compuestos" se refiere a compuestos abarcados por fórmulas estructurales descritas en la presente memoria e incluye cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se describe en la presente memoria. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (p. ej., geoméricamente puro, enantioméricamente puro o diastereoméricamente puro) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las posibles formas tautómeras de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o como N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente memoria y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. Además, debe entenderse, que cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula. El término "tautómero", como se usa en la presente memoria, se refiere a isómeros que cambian entre sí con gran facilidad para que puedan existir juntos en equilibrio. Por ejemplo, los siguientes compuestos A y B son tautómeros entre sí:



"Halógeno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillos heteroaromático original, como se define en la presente memoria. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos

5 derivados de acridina, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 10 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

10 "Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo heteroarilo. Donde están previstos restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C_1-C_6)
 15 y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, p. ej., el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C_1-C_3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

20 "Sistema de anillos aromático original" se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos aromático original" los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos originales típicos incluyen, pero no se limitan a aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-
 25 dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

30 "Sistema de anillo heteroaromático original" se refiere a un sistema de anillo aromático original en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituye cada uno independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Están incluidos específicamente en la definición de "sistema de anillo heteroaromático original" los sistemas de anillo condensados en los cuales uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillos heteroaromáticos originales típicos incluyen, pero no se limitan a arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

40 "Paciente" incluye seres humanos. Los términos "ser humano" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a ser adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo, y eficaz para su uso previsto basado en el buen criterio médico.

45 "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

50 "Grupo protector se refiere a un grupo de átomos que cuando están unidos a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2^a ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a aquellos donde el grupo
 55 hidroxilo está acilado o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniolo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo.

El "anillo de sacárido" también se conoce como anillo de azúcar e incluye anillo de monosacárido, disacárido y polisacárido. Preferiblemente, el anillo sacárido es un anillo de monosacárido. Los ejemplos de monosacáridos incluyen glucosa (dextrosa), fructosa, galactosa, xilosa y ribosa. Por "derivado del anillo de sacárido", se entiende el

anillo de sacárido artificial o no natural en el que los centros de estereoquímica son parcial o completamente diferentes de los del anillo de sacárido natural.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, es decir, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas de disolvente. Cuando el disolvente es agua, el solvato correspondiente es "hidrato".

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o N-óxido de amina, significa un compuesto que deriva de un compuesto de la presente invención por oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido típicamente contiene el grupo funcional $R_3N^+O^-$ (a veces escrito como $R_3N=O$ o $R_3N\rightarrow O$).

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se sustituye, independientemente entre sí, con el o los mismos o diferentes sustituyentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir los átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, halógeno, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalogenometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o alternativamente, los dos R^c se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ se pretende que incluya $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido se pretende que incluya $-alquilen-O$ -alquilo, $-alquilen$ -heteroarilo, $-alquilen$ -cicloheteroalquilo, $-alquilen-C(O)OR^b$, $-alquilen-C(O)NR^bR^b$ y $-CH_2-CH_2-C(O)-CR_3$. El uno o más grupos sustituyentes, considerados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De forma similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, halógeno, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalogenometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se han definido previamente.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalogenometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se han definido previamente.

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico pueden estar adicionalmente sustituidos, típicamente con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de los diferentes grupos especificados anteriormente.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otras realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p. ej., la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

"Vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o soporte con el que se administra un compuesto.

La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que un dominio extracelular, p. ej., el dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, especialmente uno o más sitios que interactúan dentro del dominio de venus atrapamoscas, es un objetivo adecuado para compuestos u otras entidades para modular el receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. Por consiguiente, se describen métodos de cribado para identificar modificadores del receptor quimiosensorial así como modificadores del ligando del receptor quimiosensorial. Además, la presente invención proporciona compuestos y composiciones capaces de modular los receptores quimiosensoriales así como los ligandos de receptores quimiosensoriales.

Se describen además, métodos de cribado de modificadores del receptor quimiosensorial por determinación de si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial por uno o más sitios de interacción dentro del dominio extracelular del receptor quimiosensorial, p. ej., el dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial.

Se describen además, métodos de cribado de modificadores del ligando del receptor quimiosensorial por determinación de si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial y, opcionalmente, su ligando a través de uno o más sitios de interacción dentro del dominio extracelular, p. ej., el dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial.

En general, el dominio extracelular de un receptor quimiosensorial se refiere al extremo amino extracelular de un receptor quimiosensorial y normalmente incluye un dominio de unión al ligando y un dominio conector rico en cisteína, que conecta el dominio de unión al ligando y el resto de la proteína. En los GPCR de clase C, el dominio de unión al ligando se denomina generalmente un dominio de venus atrapamoscas, cuya estructura se ha dilucidado, p. ej., usando cristalografía de rayos X.

Un dominio de venus atrapamoscas consiste típicamente en dos lóbulos relativamente rígidos conectados por tres cadenas que forman una región flexible de "bisagra". En ausencia de un ligando, el dominio de venus atrapamoscas tiende a adoptar conformaciones abiertas con lóbulos bien separados, así como conformaciones cerradas con lóbulos más cercanos entre sí. En un ejemplo, el dominio de venus atrapamoscas incluye una región desde el aminoácido 36 al aminoácido 509 de T1R1 humano, del aminoácido 31 al aminoácido 507 de T1R2 humano, y/o del aminoácido 35 al aminoácido 511 de T1R3 humano.

El dominio de venus atrapamoscas de la presente invención incluye cualquier dominio de unión al ligando o dominio que interactúa con el ligando dentro del dominio extracelular de un receptor quimiosensorial. El dominio de venus atrapamoscas puede incluir cualquier dominio de unión al ligando de un miembro de la familia T1R. El dominio de venus atrapamoscas puede incluir cualquier dominio extracelular de un receptor quimiosensorial con una estructura que comprende dos lóbulos conectados por una región bisagra. El dominio de venus atrapamoscas puede incluir cualquier dominio que corresponde a la estructura y/o función de una región que incluye del aminoácido 36 al aminoácido 509 de T1R1 humano, del aminoácido 31 al aminoácido 507 de T1R2 humano y/o del aminoácido 35 al aminoácido 511 de T1R3 humano. El dominio de venus atrapamoscas incluye cualquier dominio de unión al ligando de T1R1, T1R2 y/o T1R3, así como cualquier variación polimórfica, alelo o mutación de los mismos. Se muestran ilustraciones de ejemplo de variaciones polimórficas de T1R1 y T1R2 en las figuras 1-4.

Un receptor quimiosensorial puede ser cualquier receptor asociado con la transducción de señales activadas por el ligando quimiosensorial o sensación quimiosensorial, p. ej., a través de receptores del gusto o receptores relacionados con el gusto expresados en la papila gustativa, tracto gastrointestinal, etc. Un receptor quimiosensorial puede ser un receptor que pertenece a la superfamilia de receptores de 7 dominios transmembrana o receptores acoplados a proteína G (GPCR). Un receptor quimiosensorial puede ser un receptor que lleva a cabo la transducción de señales a través de una o más proteínas G. Un receptor quimiosensorial puede ser un receptor que pertenece a la familia C o clase C de los GPCR. Un receptor quimiosensorial puede ser un receptor que pertenece a la familia T1R. Un receptor quimiosensorial puede ser un receptor de T1R1, T1R2, T1R3, o sus equivalencias o varianzas o

una combinación de los mismos. Un receptor quimiosensorial puede ser un heterodímero de T1R2 y T1R3, o sus equivalencias o varianzas.

5 Un sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial puede ser uno o más restos que interaccionan o un espacio de interacción tridimensional o una combinación de los mismos. El sitio que interacciona puede estar dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R2. El sitio que interacciona puede estar dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R3. El sitio que interacciona puede estar dentro del dominio de venus atrapamoscas tanto de T1R2 como de T1R3.

10 Normalmente, un sitio de interacción de este tipo se puede determinar por cualquier medio adecuado conocido o descubierto más adelante en la técnica. Por ejemplo, dicho sitio de interacción se puede determinar basándose en modelización por ordenador, p. ej. usando un software como Homology o Modeller (de Accelrys Corporation) para construir modelos de homología tridimensional de un dominio de venus atrapamoscas del receptor quimiosensorial, p. ej., dominios de venus atrapamoscas de T1R2 y/o T1R3 basado en estructuras cristalinas de dominios de venus atrapamoscas homólogos.

15 Dicho sitio de interacción también se puede determinar, p. ej., basándose en la cristalografía de rayos X y la estructura tridimensional de un receptor quimiosensorial determinado a partir de la misma, p. ej., T1R2, T1R3 o el heterodímero T1R2/T1R3. Alternativamente, por ejemplo, dicho sitio de interacción se puede determinar basándose en técnicas de mecánica molecular, p. ej., análisis de modo normal, técnicas de generación de bucles, simulaciones de Monte Carlo y/o de dinámica molecular para explorar movimientos y conformaciones alternativas de los dominios de venus atrapamoscas, simulaciones de acoplamiento para acoplar ligandos del receptor candidatos y modificadores del ligando del receptor candidato en estos modelos o en estructuras determinadas experimentalmente de receptores quimiosensoriales, p. ej., T1R1 y T1R2.

Además, por ejemplo, dicho sitio de interacción se puede determinar basándose en la mutagénesis, p. ej., mutagénesis dirigida o una combinación de dos o más métodos adecuados conocidos o descubiertos más adelante, p. ej., los métodos descritos en la presente memoria.

25 En un ejemplo, dicho sitio de interacción está situado en parte de un receptor quimiosensorial, p. ej., T1R2 y se puede determinar en presencia o ausencia de la otra parte del receptor quimiosensorial, p. ej., T1R3. En otro ejemplo, dicho sitio de interacción se puede determinar en la presencia o ausencia de un modificador del receptor quimiosensorial y/o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial.

30 El sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial puede incluir uno o más restos de interacción del dominio de venus atrapamoscas de un receptor de quimiosensibilidad. El resto que interacciona del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es un resto asociado con cualquier interacción directa o indirecta entre un receptor quimiosensorial y un modificador del receptor quimiosensorial o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial o ambos.

35 En un ejemplo, el resto de interacción de la presente invención incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un modificador del receptor quimiosensorial y un receptor quimiosensorial. En otro ejemplo, el resto de interacción de la presente invención incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un modificador de ligando del receptor quimiosensorial y un receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, el resto de interacción de la presente invención incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un receptor quimiosensorial, un modificador del receptor quimiosensorial y un modificador del ligando del receptor quimiosensorial.

40 En otro ejemplo más, el resto que interacciona de la presente invención incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un receptor quimiosensorial y una entidad de sabor dulce, p. ej., cualquier compuesto de sabor dulce natural o sintetizado incluyendo, sin ninguna limitación, compuestos de sabor dulce no calóricos, compuestos de sabor dulce de calorías reducidas, compuestos de sabor dulce calóricos que no son objetivo, etc. Los compuestos de sabor dulce de ejemplo incluyen, sin limitación, ácido ciclámico, mogrosido, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, aspartamo, neotamo y otros derivados del aspartamo, sacarina, sucralosa, acesulfamo K, glucosa, eritritol, D-triptófano, glicina, manitol, sorbitol, maltitol, lactitol, isomalta, jarabe de glucosa hidrogenada (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos basados en Stevia dulces, alitamo, carrelamo y otros edulcorantes basados en guanidina, tagatosa, xilitol, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, etc.

55 En otro ejemplo más, el resto que interacciona de la presente invención incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un receptor quimiosensorial y un potenciador de la entidad de sabor dulce. En otro ejemplo más, el resto que interacciona incluye cualquier resto de un receptor quimiosensorial asociado con una interacción entre un receptor quimiosensorial, una entidad de sabor dulce y un potenciador de la entidad de sabor dulce.

En otro caso, el resto que interacciona de la presente invención es un resto dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, en donde cualquier mutación del mismo podría dar como resultado un cambio de la actividad del receptor quimiosensorial o del impacto de un ligando del receptor quimiosensorial en el

receptor quimiosensorial o ambos. Por ejemplo, el resto que interacciona de la presente invención puede incluir cualquier resto dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, en donde cuya mutación produce un cambio detectable p. ej., un cambio cualitativo o cuantitativo de la actividad del receptor quimiosensorial en respuesta a un modificador del receptor quimiosensorial y/o modificador de ligando del receptor quimiosensorial.

- 5 En otro caso más, el resto que interacciona de la presente invención es un resto dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial que interacciona o forma interacciones productivas, por ejemplo, van der Waals, enterramiento de átomos hidrófobos o grupos atómicos, enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento de anillos, o interacciones electrostáticas de puente salino con un modificador del receptor quimiosensorial o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, o ambos.
- 10 En otro caso más, el resto que interacciona del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial puede ser cualquier resto que constituya uno o más componentes estructurales de interacción del dominio de venus atrapamoscas, que están asociados, directa o indirectamente, con la interacción entre un receptor quimiosensorial y un modificador del receptor quimiosensorial o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial o ambos. Por ejemplo, la estructura del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial generalmente incluye una articulación de dos lóbulos mediante una región bisagra. Los restos que constituyen un componente estructural de interacción del dominio de venus atrapamoscas pueden ser, p. ej., restos que constituyen la región de la bisagra, el lado interno de cada lóbulo, o restos de cada lóbulo que se acercan mucho durante la activación o cambio conformacional del dominio de venus atrapamoscas, incluyendo sin ninguna limitación, restos en las superficies internas de los lóbulos apuntando el uno hacia el otro o en los extremos de los lóbulos donde los restos están parcialmente expuestos a disolvente pero toda cerca de restos en el lóbulo opuesto, etc.

Los restos de interacción de ejemplo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial incluyen uno cualquiera o más restos de 1) N143, S144, y I167 de un T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, y P277 de un T1R2 humano, 3) K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 4) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 5) N143, S144, I167, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, y 6) N143, I167, K65, R383, D307, E302, D278, P185, T184, T326, V384, A305, I325, I306, D307, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

Los restos de interacción de ejemplo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a un modificador del receptor quimiosensorial incluyen uno o más restos de 1) N143, S144, y I167 de un T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, y P277 de un T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 4) N143 y I167 de un T1R2 humano, 5) S40, S165, Y103, D142, y P277 de un T1R2 humano, y 6) I167, P185, T184, T326, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

Los restos de interacción de ejemplo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a una entidad de sabor dulce tal como sacarosa y sucralosa incluyen uno o más restos de S40, S144, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano. Los restos de interacción de ejemplo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a una entidad de sabor dulce tal como sacarina o acesulfamo K incluyen uno o más restos de K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano.

Los restos de interacción de ejemplo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a un modificador del ligando del receptor quimiosensorial incluyen uno o más restos de 1) K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 2) S40, S144, S165, Y103, D142, y P277 de un T1R2 humano, y 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

En el contexto de la presente descripción, cualquier referencia a un resto de interacción particular, p. ej., N143 de un receptor T1R2 humano, incluye todos sus restos correspondientes, p. ej., 1) cualquier resto de un T1R2 humano o no humano que corresponda a la misma posición en cualquier método de alineación de secuencias, 2) cualquier resto de un T1R2 humano o no humano que corresponda a la misma posición en cualquier método de modelización por ordenador en presencia o ausencia de un ligando o un modificador de ligando, 3) cualquier resto de un T1R2 humano o no humano que corresponde al papel estructural o funcional del resto particular que interacciona, 4) cualquier resto de un T1R2 humano o no humano que sea una variación polimórfica, alelos, mutación, etc. del resto particular, 5) cualquier resto de un T1R2 humano o no humano que sea una sustitución conservadora o una variante modificada de forma conservadora del resto particular, y 6) cualquier resto correspondiente de un T1R2 humano o no humano en su forma modificada, p. ej., mimético químico artificial del resto de interacción particular o forma no modificada, p. ej., forma natural.

En otro ejemplo, el sitio que interacciona dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es un espacio de interacción tridimensional dentro del dominio de venus atrapamoscas delineado o definido, parcial o totalmente, por restos de interacción o una o más interfaces, p. ej., puntos de interacción, líneas o superficies entre

un receptor quimiosensorial y uno o más modificadores del receptor quimiosensorial o modificadores del ligando del receptor quimiosensorial o una combinación de los mismos. De acuerdo con la presente descripción, un resto que delinea o recubre un espacio incluye cualquier resto que tenga una o más cadenas principales y/o átomos de cadena lateral que estén situados de manera que puedan interactuar potencialmente con átomos de un ligando del receptor quimiosensorial o modificador del ligando del receptor quimiosensorial o ambos.

Por ejemplo, el espacio que interactúa de la presente invención puede ser cualquier espacio parcial o completo dentro del dominio de venus atrapamoscas que normalmente está ocupado por uno o más modificadores del receptor quimiosensorial o modificadores del ligando del receptor quimiosensorial cuando interactúan con un receptor quimiosensorial individual o en conjuntamente. En un ejemplo, el espacio de interacción de la presente invención es un espacio dentro del dominio de venus atrapamoscas normalmente ocupado por un modificador del receptor quimiosensorial, p. ej., una entidad de sabor dulce. En otro ejemplo, el espacio de interacción de la presente invención es un espacio dentro del dominio de venus atrapamoscas normalmente ocupado por un modificador de ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador del sabor dulce en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, el espacio de interacción de la presente invención es un espacio dentro del dominio de venus atrapamoscas normalmente ocupado por un modificador del receptor quimiosensorial, p. ej., una entidad de sabor dulce y un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., un potenciador de la entidad de sabor dulce. En otro ejemplo más, el espacio de interacción de la presente invención es un espacio dentro del dominio de venus atrapamoscas que se define, se conforma o se transforma en una interacción entre un receptor quimiosensorial y su ligando o su modificador de ligando que se producía parcial o totalmente fuera del espacio.

De acuerdo con la presente descripción, el dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial en general se puede ver como dos lóbulos unidos por una región bisagra. El espacio de interacción de ejemplo dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial incluye cualquier espacio asociado con la región bisagra, el lado interno de uno o dos lóbulos, la punta de uno o dos lóbulos o una combinación de los mismos de un receptor quimiosensorial.

El espacio de interacción de ejemplo dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a un modificador del receptor quimiosensorial incluye cualquier espacio dentro del dominio de venus atrapamoscas delineado o al menos parcialmente definido por la región bisagra. De acuerdo con la presente descripción, la región de bisagra normalmente comprende restos que están cerca de las tres cadenas que conectan los dos lóbulos. En un ejemplo, la región de bisagra comprende restos que son homólogos a los restos observados que coordinan agonistas y antagonistas en estructuras cristalinas de uno o más dominios de venus atrapamoscas, como el del receptor mGluR. En otro ejemplo, la región de bisagra de T1R2 incluye los restos N143, S144 y I167 de T1R2.

Los sitios de interacción de ejemplo dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial con respecto a un modificador de ligando del receptor quimiosensorial incluyen cualquier espacio delineado o al menos parcialmente definido por el lado interno de uno o dos lóbulos alejados de la región de bisagra, así como restos en las puntas de los lóbulos que se acercan mucho a los restos en el otro lóbulo.

En otro ejemplo más, el sitio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es una combinación de uno o más restos de interacción con un espacio de interacción del receptor quimiosensorial. Por ejemplo, el sitio de interacción de un receptor quimiosensorial puede ser restos de interacción asociados con un componente estructural de interacción de un receptor quimiosensorial en combinación con un espacio tridimensional adyacente, p. ej., no menos de 1 Angstrom y no más de 30 Angstroms, al componente estructural de interacción. Otro ejemplo del sitio de interacción de un receptor quimiosensorial incluye restos de interacción asociados con un componente estructural de interacción de un receptor quimiosensorial en combinación con un espacio tridimensional separado del componente estructural de interacción.

En general, los métodos de cribado proporcionados por la presente descripción se pueden llevar a cabo por cualquier medio adecuado conocido o descubierto más adelante. En una realización, los métodos de cribado proporcionados por la presente invención se llevan a cabo in silico, p. ej., por "cribado virtual" usando cualquier sistema de modelización por ordenador adecuado o por diseño específico o racional de un compuesto usando cualquier sistema de diseño por ordenador adecuado.

Los métodos de cribado proporcionados por la presente descripción se pueden llevar a cabo mediante ensayos biológicos, p. ej., cribado de alto rendimiento de interacciones entre compuestos y un receptor quimiosensorial o sus fragmentos, p. ej., receptores quimiosensoriales modificados genéticamente o fragmentos de los mismos, tales como dominios de venus atrapamoscas mutados. Los métodos de cribado proporcionados por la presente descripción se pueden llevar a cabo por una combinación de ensayo(s) biológico(s) y modelización y/o diseño por ordenador. Por ejemplo, los métodos de cribado pueden ser una combinación de cribado de alto rendimiento de las interacciones entre los compuestos diseñados por ordenador o precribados y los dominios de venus atrapamoscas mutados de los receptores quimiosensoriales.

En un ejemplo, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del receptor quimiosensorial incluye la determinación de un sitio de interacción usando un modificador del receptor quimiosensorial conocido, p. ej., estructuralmente similar a un modificador del receptor quimiosensorial de interés y después determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con el receptor quimiosensorial por el sitio de interacción así determinado.

En otro ejemplo, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del receptor quimiosensorial incluye determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción predeterminado, p. ej., un sitio de interacción seleccionado o determinado antes del cribado, incluyendo sin ninguna limitación, seleccionado o determinado basándose en modificadores del receptor quimiosensorial conocidos o las características deseadas de los modificadores del receptor quimiosensorial.

En otro ejemplo más, el método de selección proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar un sitio de acoplamiento para un ligando del receptor quimiosensorial y posteriormente determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con el ligando del receptor quimiosensorial por un sitio de interacción seleccionado a la luz del acoplamiento del ligando del receptor quimiosensorial. De acuerdo con la presente descripción, el procedimiento de acoplamiento puede incluir cualquier método conocido o descubierto posteriormente. Por ejemplo, el acoplamiento puede ser un proceso en el cual el centro de masa, las orientaciones y los grados internos de libertad de una molécula se modifican para encajarlos en un espacio predeterminado en un modelo estructural. En un ejemplo, el acoplamiento puede ser un proceso que incluye trasladar y rotar un ligando del receptor quimiosensorial con respecto al modelo estructural del receptor quimiosensorial, p. ej., el dominio de venus atrapamoscas de un modelo de receptor quimiosensorial a la vez que se ajustan simultáneamente los ángulos de torsión internos del ligando del receptor quimiosensorial para encajarlo en el sitio de interacción del receptor quimiosensorial. Un ejemplo de un programa de acoplamiento ampliamente usado es GLIDE de Schroedinger, Inc.

En otro ejemplo más, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar un sitio de acoplamiento para un ligando del receptor quimiosensorial y, posteriormente, determinar un sitio de interacción usando un modificador conocido del ligando del receptor quimiosensorial y después determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con el ligando del receptor quimiosensorial por el sitio de interacción así determinado.

En otro ejemplo más, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción predeterminado para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial.

En otro ejemplo más, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial determinando, p. ej., simultáneamente si un ligando del receptor quimiosensorial y la entidad de ensayo son adecuados para interactuar con el receptor quimiosensorial en un sitio de interacción predeterminado del receptor quimiosensorial o un sitio de interacción determinado usando el ligando del receptor quimiosensorial conocido y su modificador de interés.

En otro ejemplo más, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción, ya sea predeterminado o no, así como si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un ligando del receptor quimiosensorial.

En otro ejemplo más, el método de cribado proporcionado por la presente descripción para los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial incluye determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción, ya sea predeterminado o no, así como si dicha interacción puede estabilizar una conformación, p. ej., una conformación semicerrada o cerrada dentro del dominio de venus atrapamoscas, formada por la interacción entre un ligando del receptor quimiosensorial y un receptor quimiosensorial, p. ej., formando interacciones adicionales productivas dentro de la región de bisagra, lóbulos del dominio de venus atrapamoscas o puntas del dominio atrapamoscas por interacciones de Van der Waals, entierro de átomos hidrófobos o grupos atómicos, enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento de anillos, o interacciones electrostáticas de puente salino, etc.

En general, se puede usar cualquier medio adecuado conocido o posteriormente descubierto para determinar si una entidad de ensayo es adecuada para interactuar con un sitio de interacción de la presente descripción. Por ejemplo, se podría determinar la idoneidad de una entidad de ensayo basándose en si parte o la totalidad de una entidad de ensayo encaja en un espacio particular que conlleva un sitio que interacciona, p. ej., si una entidad de ensayo encaja en un espacio particular que conlleva un sitio de interacción sustancialmente de la misma manera que lo hace un modificador del receptor quimiosensorial conocido o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial.

Alternativamente, se podría determinar la idoneidad de una entidad de ensayo con respecto a un sitio de interacción basándose en si forma interacciones con un receptor quimiosensorial similares a las interacciones formadas por un modificador del receptor quimiosensorial conocido o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial cuando interaccionan con el sitio de interacción.

- 5 Además, se podría determinar la idoneidad de una entidad de ensayo basándose en si forma interacciones productivas con un sitio de interacción, p. ej., interacciones de van der Waals, entierro de átomos hidrófobos o grupos atómicos, enlaces de hidrógeno, apilamiento de anillos, o electrostáticas de puente salino, etc. En una realización, se podría determinar la idoneidad de que una entidad de ensayo sea un modificador del ligando del receptor quimiosensorial basándose en si forma interacciones productivas con un sitio de interacción sin formar interacciones de Van der Waals que se superpongan con uno o más átomos de un receptor quimiosensorial o el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., en el contexto de una o más conformaciones del dominio de venus atrapamoscas en vista de la posible flexibilidad del dominio de venus atrapamoscas.

De acuerdo con la presente descripción, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es indicativa de un candidato para un modificador del receptor quimiosensorial o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial. En un ejemplo, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R2 es indicativa de un candidato para un modificador del receptor T1R2 o un modificador de ligando del receptor T1R2. En otro ejemplo, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R2 es indicativa de un candidato para un modificador del receptor T1R o un modificador de ligando del receptor T1R. En otro ejemplo más, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R2 es indicativa de un candidato para un modificador del receptor o un modificador del ligando del receptor para un receptor de la superfamilia de GPCR. En otro ejemplo más, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es indicativa de un candidato para un modificador del receptor o un modificador del ligando del receptor de un receptor que corresponde al receptor quimiosensorial o pertenece a la misma familia o clase del receptor quimiosensorial.

De acuerdo con la presente descripción, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial es indicativa de un candidato para un modificador del receptor quimiosensorial o un modificador del ligando del receptor quimiosensorial. En un ejemplo, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas de T1R2 es indicativa de un candidato para un modificador del receptor de T1R2 o un modificador de ligando del receptor de T1R2.

En un ejemplo, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción que contienen uno o más restos de interacción de K65, D278, L279, D307, R383 y V384 de T1R2 humano es indicativa de un candidato para un potenciador del ligando del receptor T1R2.

En otro ejemplo, una entidad de ensayo adecuada para interaccionar con uno o más sitios de interacción que contienen uno o más restos de interacción de S40, S144, Y103, D142 y P277 de T1R2 humano es indicativa de un candidato para un potenciador del ligando del receptor T1R2 con respecto a sacarosa o sucralosa o cualquier ligando con una estructura similar a la sacarosa o sucralosa o cualquier ligando que interaccione con T1R2 de una manera similar a la de la sacarosa o sucralosa, p. ej., a través de uno o más espacios y/o restos de interacción usados por la sacarosa o la sucralosa.

En el contexto de la presente solicitud, cualquier referencia a un modificador, p. ej., un potenciador o inhibidor de un receptor T1R2 o un ligando del receptor T1R2 incluye un modificador para cualquier receptor T1R, cualquier receptor de la superfamilia de GPCR, o cualquier receptor correspondiente al receptor T1R2, p. ej., cualquier receptor con una estructura, función o patrón de expresión que solapa con o es similar al de T1R2. En la presente invención, una entidad de ensayo puede ser cualquier compuesto o molécula, p. ej., cualquier compuesto o entidad que potencialmente podría ser una fuente para un modificador del receptor quimiosensorial deseado o modificador del ligando del receptor quimiosensorial. Por ejemplo, una entidad de ensayo puede ser un miembro de una biblioteca combinatoria, un miembro de una biblioteca de compuestos naturales, un compuesto "diseñado específicamente" que se diseña basándose en varias características o fundamentos deseables, etc.

En general, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial incluye cualquier compuesto o entidad capaz de interaccionar con, p. ej., uniéndose a un receptor quimiosensorial o modulando la estructura o función de un receptor quimiosensorial, p. ej., activa, desactiva, aumenta o disminuye la actividad de transducción de señales de un receptor quimiosensorial, en especial a través de la vía de transducción de señales de la proteína G.

En un ejemplo, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto o entidad con sabor dulce que incluye sin ninguna limitación cualquier compuesto de sabor dulce natural o sintetizado, p. ej., compuestos de sabor dulce no calóricos, compuestos de sabor dulce de calorías reducidas, compuestos de sabor dulce calóricos que no son objetivo, etc. Los compuestos de sabor dulce de ejemplo incluyen, sin limitación, ácido ciclámico,

5 mogrosido, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, aspartamo, neotamo y otros derivados del aspartamo, sacarina, sucralosa, acesulfamo K, glucosa, eritritol, D-triptófano, glicina, manitol, sorbitol, maltitol, lactitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenada (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósido A y otros glucósidos basados en Stevia dulces, alitamo, carrelamo y otros edulcorantes basados en guanidina, tagatosa, xilitol, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, etc.

10 En otro ejemplo, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial (usado indistintamente en la presente invención) es un compuesto o entidad capaz de activar un receptor quimiosensorial, p. ej., activar la ruta de transducción de señales de la proteína G asociada con el receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto o entidad capaz de bloquear o disminuir la activación de un receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto o entidad capaz de modular la actividad de un receptor quimiosensorial e inducir una reacción o transducción de señales terapéuticamente deseables. En otro ejemplo más, un modificador o ligando del receptor quimiosensorial es un modificador del ligando del receptor quimiosensorial.

15 De acuerdo con la presente descripción, un modificador de ligando del receptor quimiosensorial incluye cualquier compuesto o entidad capaz de interactuar o modular la actividad de un modificador del receptor quimiosensorial o la actividad de un receptor quimiosensorial en presencia de un modificador del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo, un modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un potenciador de un modificador del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo, un modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un antagonista de un modificador del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, un modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un potenciador de un modificador del receptor quimiosensorial que no tiene la actividad sustancial del modificador del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, un modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un potenciador de un compuesto de sabor dulce que no tiene sustancial sabor dulce por sí mismo, p. ej., considerado por animales o seres humanos, tal como la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor humanos, por procedimientos comúnmente conocidos en el campo. En aún otro ejemplo más, un modificador de ligando del receptor quimiosensorial es un potenciador o inhibidor de un modificador del receptor quimiosensorial y capaz de inducir una reacción terapéutica o transducción de señales deseable.

20 De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo, proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial identificados por los métodos de cribado de la presente invención. En otra realización, proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción de la presente invención. En otro ejemplo más, proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un espacio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas que está delineado, definido o conformado, parcial o totalmente, por los restos de interacción del receptor quimiosensorial. En aún otro ejemplo más, proporciona modificadores de ligando del receptor quimiosensorial que excluyen, p. ej., potenciadores dulces naturales o sintetizados conocidos antes de la presente invención.

30 En el contexto de la presente descripción, "capaz de interactuar con" o "que interactúa con" significa que un compuesto o molécula se une o forma una o más interacciones moleculares, p. ej., interacciones productivas con otra molécula, p. ej., un receptor quimiosensorial. Las interacciones moleculares de ejemplo, p. ej., interacciones productivas incluyen interacciones de van der Waals, entierro de átomos hidrófobos o grupos atómicos, enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento de anillos, electrostáticas que forman puentes salinos, o una combinación de las mismas.

45 En un ejemplo, la presente descripción proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un grupo de restos espacio de interacción dentro del dominio de venus atrapamoscas que está delineado, conformado o definido, parcial o totalmente por el grupo o cualquier subgrupo de restos de interacción, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 8) N143, S144, y I167 de un T1R2 humano, o 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo, la presente descripción proporciona potenciadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción de K65, D278, L279, D307, R383, V384 de un T1R2 humano.

5 En otro ejemplo más, la presente descripción proporciona potenciadores de sacarosa o sucralosa capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial en presencia de sacarosa o sucralosa por uno o más restos de interacción de S40, S144, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano.

10 En otro ejemplo más, la presente descripción proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 restos de interacción seleccionados del grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

15 En otro ejemplo más, la presente descripción proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial para estabilizar una conformación, p. ej., conformación semicerrada o cerrada formada por la interacción entre un receptor quimiosensorial y un ligando receptor quimiosensorial.

20 En todavía otro ejemplo más, la presente descripción proporciona modificadores del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., sacarina, análogos de sacarina, acesulfamo K, análogos de acesulfamo K, o cualquier compuesto capaz de interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción que es similar o solapa con un sitio de interacción usado por la sacarina o acesulfamo K. En un ejemplo, la presente invención proporciona potenciadores del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., sacarina, análogos de sacarina, acesulfamo K, o análogos de acesulfamo K que interactúan con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción que incluye uno o más restos de interacción de K65, R383, D307, E302 y D278 de un T1R2 humano.

25 Se describen además modificadores del receptor quimiosensorial. En un ejemplo, proporciona modificadores del receptor quimiosensorial identificados por los métodos de cribado de la presente descripción. En otro ejemplo, proporciona modificadores del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un sitio de interacción de la presente descripción. En otro ejemplo más, proporciona modificadores del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, proporciona modificadores del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un espacio de interacción dentro del dominio de venus atramoscas que está delineado, definido o conformado, parcial o totalmente, por los restos de interacción del receptor quimiosensorial. En aún otro ejemplo más, proporciona modificadores del receptor quimiosensorial que excluyen, p. ej., las entidades de sabor dulce natural o sintetizado conocidas antes de la presente invención.

30 En un ejemplo, la presente descripción proporciona modificadores del receptor quimiosensorial capaces de interactuar con un receptor quimiosensorial por un grupo de restos que interactúan o un espacio dentro del dominio de venus atramoscas que está delineado, configurado o definido, parcial o totalmente, por el grupo o cualquier subgrupo de restos de interacción, p. ej., 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 8) N143, S144, y I167 de un T1R2 humano, o 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

35 En otro ejemplo más, la presente descripción proporciona modificadores del receptor quimiosensorial capaz de interactuar con un receptor quimiosensorial por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 restos de interacción seleccionados del grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

40 Se describen además métodos para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando por modulación de uno o más sitios de interacción del receptor quimiosensorial. Por ejemplo, se puede modular un receptor quimiosensorial por contacto, in vivo o in vitro, de un modificador del receptor quimiosensorial o modificador del ligando del receptor quimiosensorial o ambos (p. ej., opcionalmente excluyendo entidad de sabor dulce natural o potenciadores de dulce conocidos antes de la presente invención) con células que contienen el receptor quimiosensorial, en donde el modificador del receptor quimiosensorial o ligando del receptor quimiosensorial es capaz de interactuar con o dirigirse a uno o más sitios de interacción del receptor quimiosensorial.

En un ejemplo, el método para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por modulación de uno o más restos de interacción o espacios de interacción o una combinación de los mismos. En otro ejemplo, el método de modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con uno o más restos de interacción en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial. En otro ejemplo más, el método de modular un receptor quimiosensorial o su ligando incluye modular el impacto de un ligando del receptor quimiosensorial en el receptor quimiosensorial interaccionando con el receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción en presencia del ligando del receptor quimiosensorial.

En otro ejemplo más, el método para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando es interaccionar con el receptor quimiosensorial por un grupo de restos de interacción o un espacio delineado, conformado o definido, parcial o totalmente, por el grupo o subgrupo de restos de interacción, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial, p.ej., 1) S40, S144, S165, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano, 2) K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 3) I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 4) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, y D278 de un T1R2 humano, 5) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, R383, D307, E382, D278, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 6) K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, D142, S165, S40, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 7) S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano, 8) N143, S144, y I167 de un T1R2 humano, o 9) N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción de N143, S144 y I167 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción de K65, D278, L279, D307, R383, V384 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción de S40, S144, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por uno o más restos de interacción de K65, D278, L279, D307, R383, V384, S40, S144, Y103, D142, P277 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 restos de interacción seleccionados del grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

En otro ejemplo más, el método de modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando es por interacción con el receptor quimiosensorial, opcionalmente en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 restos de interacción seleccionados del grupo de N143, S40, S144, S165, Y103, D142, P277, K65, R383, D307, E302, D278, I167, P185, T184, T326, E302, V384, A305, I325, I306, E382, I279, I67, V66, V309, S303, T242, F103, Q328, y S168 de un T1R2 humano.

De acuerdo con la presente invención, un método para modular un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular la actividad, estructura, función, expresión y/o modificación de un receptor quimiosensorial, así como modular, tratar o tomar medidas profilácticas de una condición, p. ej., afección fisiológica o patológica, asociada con un receptor quimiosensorial.

En general, una afección fisiológica o patológica asociada con un receptor quimiosensorial incluye una afección asociada con un sabor, p. ej., dulce, umami, amargo, ácido, salado, o una combinación de los mismos, o una afección asociada con, p. ej., el sistema gastrointestinal, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales funcionales, etc.

En un ejemplo, el método de la presente descripción, p. ej., modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modular, aumentar o disminuir un sabor dulce o umami o la reacción de un sujeto, fisiológica o de otro tipo, a un sabor dulce o umami. En otro ejemplo, el método de la presente invención, p. ej., modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye potenciar el sabor dulce o umami o la reacción de un sujeto, fisiológica o de otro tipo, a un sabor dulce o umami.

En otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye la modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con el sistema gastrointestinal que incluye, sin ninguna limitación, afecciones asociadas con la motilidad esofágica (p. ej., acalasia cricofaríngea, globo histérico, acalasia, espasmo esofágico difuso y trastornos motores relacionados, esclerodermia que afecta el esófago, etc.), trastornos inflamatorios (p. ej., reflujo gastroesofágico y esofagitis, esofagitis infecciosa, etc.), úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastrinoma, úlceras por estrés y erosiones, úlceras y erosiones asociadas a fármacos, gastritis, cáncer de esófago, tumores del estómago, trastornos de la absorción (p. ej., absorción de nutrientes específicos tales como carbohidratos, proteínas, aminoácidos, grasas, colesterol y vitaminas liposolubles, agua y sodio, calcio, hierro, vitaminas solubles en agua, etc.), trastornos de malabsorción, defectos en la función de la mucosa (p. ej., trastornos inflamatorios o infiltrativos, anomalías bioquímicas o genéticas, trastornos endocrinos y metabólicos, enteropatía perdedora de proteínas, etc.), enfermedades autoinmunitarias del tracto digestivo (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos de la motilidad intestinal, trastornos vasculares del intestino, trastornos anorrectales (p. ej., hemorroides, inflamación anal, etc.), cáncer colorrectal, tumores del intestino delgado, cánceres del ano, trastornos del metabolismo hepático, hiperbilirrubinemia, hepatitis, enfermedad hepática alcohólica y cirrosis, cirrosis biliar, neoplasias del hígado, enfermedades infiltrativas y metabólicas que afectan al hígado (p. ej., hígado graso, síndrome de Reye, glucogenosis diabética, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Wilson, hemocromatosis), enfermedades de la vesícula biliar y de los conductos biliares, trastornos del páncreas (p. ej., pancreatitis, insuficiencia exocrina pancreática, cáncer pancreático, etc.), tumores endocrinos del tracto gastrointestinal y páncreas, etc.

En otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con trastornos metabólicos, p. ej., del apetito, peso corporal, ingesta de alimentos o líquidos, o la reacción de un sujeto a la ingesta de alimentos o líquidos, o estado de saciedad o la percepción de un sujeto de un estado de saciedad, la ingesta y regulación nutricional, (p. ej., malnutrición de proteínas y energía, deterioros fisiológicos asociados con la malnutrición de proteínas y energía, etc.), obesidad, obesidad secundaria (p. ej., hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, insulinoma, trastornos hipotalámicos, etc.), trastornos de la alimentación (p. ej., anorexia nerviosa, bulimia, etc.), deficiencia y exceso de vitamina, metabolismo de la insulina, diabetes (tipo I y del mismo tipo II) y sus complicaciones (p. ej., alteraciones circulatorias, retinopatía, nefropatía diabética, neuropatía diabética, úlceras del pie diabético, etc.), metabolismo de la glucosa, metabolismo de las grasas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperlipoproteinemias, etc.

En todavía otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye la modulación, tratamiento y/o medida profiláctica de una afección asociada con trastornos gastrointestinales funcionales, p. ej., en ausencia de cualquier afección patológica particular tal como la úlcera péptica y el cáncer, un sujeto tiene dispepsia abdominal, p. ej., sensación de distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, reflujo de ácido gástrico o movimiento intestinal anormal (estreñimiento, diarrea y similares), opcionalmente basado en la retención de contenidos en el tracto gastrointestinal, especialmente en el estómago. En un ejemplo, los trastornos gastrointestinales funcionales incluyen una afección sin ninguna enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal, pero con uno o más síntomas gastrointestinales reproducibles que afectan la calidad de vida de un sujeto, p. ej., un ser humano.

Los trastornos gastrointestinales funcionales de ejemplo incluyen, sin ninguna limitación, dispepsia funcional, afección por reflujo gastroesofágico, gastroparesia diabética, esofagitis por reflujo, disfunción gastrointestinal postoperatoria y similares, náuseas, vómitos, sensación enfermiza, ardor de estómago, sensación de distensión abdominal, estómago pesado, eructos, retorcimiento de dolor de pecho, dolor de pecho, malestar gástrico, anorexia, disfagia, reflujo de ácido gástrico, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, falta de aire, sensación de sofocación, bajo nivel de estímulos o energía, obstrucción faríngea, sensación de sustancia extraña, fatigabilidad fácil, rigidez en el cuello, miotonía, sequedad de boca (boca seca, sed, etc.) taquipnea, sensación de ardor en el tracto gastrointestinal, sensación de frío en las extremidades, dificultad para concentrarse, impaciencia, trastornos del sueño, dolor de cabeza, malestar general, palpitaciones, sudor nocturno, ansiedad, mareos, vértigo, sofocos, sudoración excesiva, depresión, etc.

En otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye aumentar o promover la digestión, absorción, nivel de nutrientes en la sangre y/o la motilidad del tracto gastrointestinal en un sujeto, p. ej., la promoción del vaciado gástrico (p. ej., el aclaramiento del contenido del estómago), reducción de la distensión abdominal en el período postprandial temprano, mejora de la anorexia, etc. En general, dicha promoción se puede lograr ya sea directamente o por aumento de la secreción de una entidad reguladora, p. ej., hormonas, etc.

Todavía en otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye el aumento de una o más funciones gastrointestinales de un sujeto, p. ej., para mejorar la calidad de vida o el estado saludable de un sujeto.

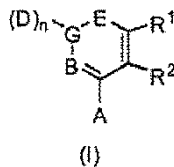
Todavía en otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye la modulación de la actividad de células que expresan T1R (p. ej., T1R1, T1R2 o T1R3), p. ej., células hepáticas (p. ej., hepatocitos, células endoteliales, células de Kupffer, células estrelladas, células epiteliales del conducto biliar, etc.), células

cardíacas (p. ej., células endoteliales, cardíacas y de músculo liso, etc.), células pancreáticas (p. ej., célula alfa, célula beta, célula delta, células PP neurosecretoras, células D1, etc.), células en el pezón (p. ej., células epiteliales ductales, etc.), células estomacales (p. ej., células mucosas, células parietales, células principales, células G, células P/D1), células intestinales (p. ej., células enteroendocrinas, células de borde en cepillo, etc.), células de las glándulas salivales (p. ej., células seromucosas, células mucosas, células mioepiteliales, células del conducto intercalar, células del conducto estriado, etc.), células L (p. ej., que expresan GLP-1, etc.), células enterocromafines (p. ej., que expresan serotonina), células de tipo enterocromafines, células G (p. ej., que expresan gastrina), células D (células delta, p. ej., que expresan somatostatina), células I (p. ej., que expresan colescistoquinina (CCK), células K (p. ej., que expresan polipéptido inhibidor gástrico), células P/D1 (p. ej., que expresan grelina), células principales (p. ej., que expresan pepsina) y células S (p. ej., que expresan secretina). En un ejemplo, el método incluye aumentar el nivel de expresión de T1R en células que expresan T1R. En otro ejemplo, el método incluye aumentar el nivel de secreción de células que expresan T1R.

Todavía en otro ejemplo más, la modulación de un receptor quimiosensorial y/o su ligando incluye la modulación de la expresión, la secreción y/o el nivel funcional de células que expresan T1R asociadas con la producción de hormonas, péptidos, enzimas. En un ejemplo, el método incluye la modulación del nivel de glucosa, p. ej., se pueden inhibidores de un receptor quimiosensorial como el T1R2 usar para disminuir el nivel de glucosa (p. ej., la absorción de glucosa) en un sujeto. En otro ejemplo, el método incluye la modulación del nivel de incretinas, p. ej., se puede el agonista de un receptor quimiosensorial tal como T1R2 usar para aumentar el péptido 1 similar a glucagones (GLP-1) y, por lo tanto, aumentar la producción de insulina. En otro ejemplo más, el método incluye la modulación de la expresión, secreción y/o nivel de actividad de hormonas o péptidos producidos por células que expresan T1R o células productoras de hormonas gastrointestinales, p. ej., ligandos para receptores 5HT (p. ej., serotonina), incretinas (p. ej., GLP-1 y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)), gastrina, secretina, pepsina, colescistoquinina, amilasa, grelina, leptina, somatostatina, etc. En otro ejemplo más, el método incluye modular las rutas asociadas con hormonas, péptidos y/o enzimas secretadas por células que expresan T1R.

Los modificadores de ligando del receptor quimiosensorial de ejemplo proporcionados por la presente invención y/o adecuados para ser usados para los métodos de la presente invención incluyen compuestos de las siguientes fórmulas. Los compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones son solo por referencia.

En un ejemplo, el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula estructural (I):



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo, en donde:

G forma un enlace sencillo con D o E y un enlace doble con el otro de D o E;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³, -S(O)_aR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -CO₂R³, -NR³CO₂R⁴, -NR³CONR⁴R⁵, -NR³CSNR⁴R⁵, -NR³C(=NH)NR⁴R⁵, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴SO₂R³, -NR³SO₂NR⁴R⁵, -B(OR³)(OR⁴), -P(O)(OR³)(OR⁴) o -P(O)(R³)(OR⁴);

R² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁶, -S(O)_bR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -NR⁶CO₂R⁷, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶CSNR⁷R⁸, -NR⁶C(=NH)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, -NR⁶SO₂NR⁷R⁸, -B(OR⁵)(OR⁶), -P(O)(OR⁵)(OR⁶), o -P(O)(R⁵)(OR⁶); o alternativamente, R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido en donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que R¹ y R² no son ambos hidrógeno;

A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halógeno, -CN, -NO₂, -OR⁹, -S(O)_cR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NOR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹, -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹, -B(OR¹⁰)(OR¹¹), -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹) o -P(O)(R¹⁰)(OR¹¹);

B es -N- o -C(R¹²)-;

R¹² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR¹³R¹⁴, -CN, -OR¹³, -S(O)_dR¹³, -CO₂R¹³ o -CONR¹³R¹⁴;

5 G es -C- o -S(O)₂-;

con la condición de que cuando G es -S(O)₂-, entonces G forma un enlace sencillo con E;

10 cuando el enlace entre D y G es un enlace sencillo, entonces D es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -OR¹⁵, -NH-OR¹⁵, -S(O)_eR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, -NH-NHR¹⁵, -CO₂R¹⁵, o -CONR¹⁵R¹⁶;

cuando G forma un doble enlace con D, entonces D es =O, =S, =N-OR¹⁵, o =N-NHR¹⁵;

n es 0 cuando G es -S(O)₂-, y n es 1 cuando G es -C-;

E es -NR¹⁷-, -N- o -C(R¹⁸)-;

con la condición de que E es -NR¹⁷- solo cuando G forma un enlace sencillo con E;

15 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido o -CO₂R¹⁹;

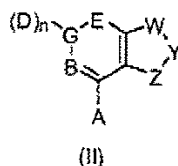
20 R¹⁸ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR²⁰R²¹, -CN, -OR²⁰, -S(O)_fR²⁰, -CO₂R²⁰ o -CONR²⁰R²¹;

a, b, c, d, e y f son independientemente 0, 1 o 2; y

25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente, R³ y R⁴, R⁴ y R⁵, R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, o R²⁰ y R²¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

30 En un ejemplo de fórmula (I), R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En un ejemplo de fórmula (I), el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula estructural (II),



en donde:

35 Y forma un enlace sencillo con W o Z y un enlace doble con el otro de W o Z;

W es -C(R²⁴)-, -S-, -N-, -N(R²⁵)-, o -O-;

Y es -C(R²⁶)- o -N-;

Z es -C(R²⁷)-, -S-, -N-, -N(R²⁸)-, o -O-;

40 R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido -CN, -NO₂, -OR²⁹, -S(O)_gR²⁹, -NR²⁹R³⁰, -CONR²⁹R³⁰, -CO₂R²⁹, -SO₂NR²⁹R³⁰, -NR²⁹SO₂R³⁰, -B(OR²⁹)(OR³⁰), -P(O)(OR²⁹)(OR³⁰) o -P(O)(R²⁹)(OR³⁰);

R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_nR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³², -CO₂R³¹, -OCOR³¹, -SO₂NR³¹R³², -NR³¹SO₂R³², -B(OR³¹)(OR³²), -P(O)(OR³¹)(OR³²) o -P(O)(R³¹)(OR³²);

- 5 R²⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido -CN, -NO₂, -OR³³, -S(O)_nR³³, -NR³³R³⁴, -CONR³³R³⁴, -COR³³, -CO₂R³³, -OCOR³³, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³³SO₂R³⁴, -B(OR³³)(OR³⁴), -P(O)(OR³³)(OR³⁴) o -P(O)(R³³)(OR³⁴); o alternativamente R²⁴ y R²⁶ o R²⁶ y R²⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, 10 cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

g, h e i son independientemente 0 o 1;

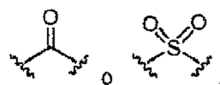
R²⁵ y R²⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

- 15 R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³ y R³⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R²⁹ y R³⁰, R³¹ y R³², o R³³ y R³⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

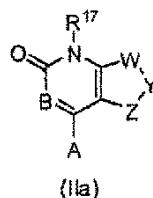
con las siguientes condiciones:

- 20 1. (a) cuando W es -O- o -S- o -NR²⁵, entonces Z es -C(R²⁷) o -N-; y
2. (b) cuando Z es -O- o -S- o -NR²⁸, entonces W es -C(R²⁴) o -N-.

En un ejemplo de fórmula (II), (D)_n-G es



En un ejemplo de fórmula (II), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIa):

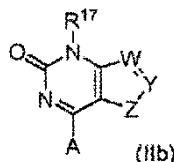


25

con las siguientes condiciones:

1. (a) cuando W es -O- o -S- o -NR²⁵, entonces Z es -C(R²⁷) o -N-;
2. (b) cuando Z es -O- o -S- o -NR²⁸, entonces W es -C(R²⁴) o -N-; y
3. (c) cuando B es -N-, entonces A no es halógeno.

- 30 En un ejemplo de fórmula (IIa), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIb):



en donde, W es -C(R²⁴)- o -N-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; y Z es -S-, -N(R²⁸)- o -O-.

En un ejemplo de fórmula (IIb), W es -C(R²⁴)-, e Y es -C(R²⁶)-.

- 35 En un ejemplo de fórmula (IIb), W es -C(R²⁴)-; Y es -C(R²⁶)-; R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR²⁹, -S(O)_gR²⁹, -OCOR²⁹, -NR²⁹R³⁰, -CONR²⁹R³⁰ o -CO₂R²⁹; y R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo

sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -OCOR³¹, -S(O)_hR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³² o -CO₂R³¹. En un ejemplo, R²⁴ es hidrógeno, -CF₃, alquilo o alquilo sustituido; y R²⁶ es hidrógeno, -CF₃, alquilo o alquilo sustituido.

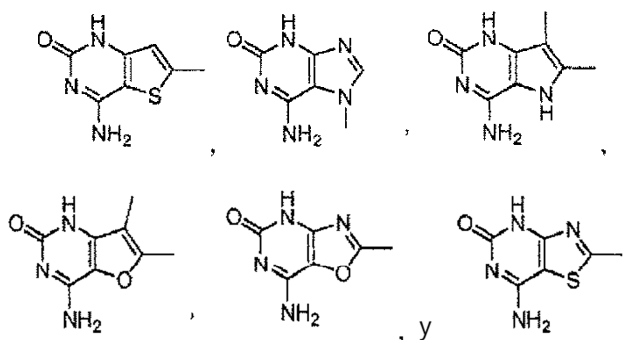
5 En un ejemplo de fórmula (IIb), W es -C(R²⁴)-; y Y es -C(R²⁶)-; A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -CN, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰; R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido; R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR²⁹, -S(O)_gR²⁹, -OCOR²⁹, -NR²⁹R³⁰, -CONR²⁹R³⁰ o -CO₂R²⁹; y R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_hR³¹, -OCOR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³² o -CO₂R³¹.

10 En un ejemplo de fórmula (IIb), W es -C(R²⁴)-; e Y es -C(R²⁶)-; A es -NR⁹CO₂R¹⁰, -NHOR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NOR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -OR⁹, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹; R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido; R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR²⁹, -S(O)_gR²⁹, -OCOR²⁹, -NR²⁹R³⁰, -CONR²⁹R³⁰ o -CO₂R²⁹; y R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_hR³¹, -OCOR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³² o -CO₂R³¹. En un ejemplo, A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, -NOCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃ o -CH₂NHC(O)CH₃; R¹⁷ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo o bencilo; y R²⁴ es hidrógeno, -CF₃, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o t-butilo; y R²⁶ es hidrógeno, -CF₃, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o t-butilo. En una realización más preferida, A es -NH₂, R¹⁷ es hidrógeno o metilo, R²⁴ es hidrógeno, -CF₃, metilo o etilo, y R²⁶ es hidrógeno, -CF₃, metilo o etilo.

En algunos ejemplos de fórmula (IIb), R²⁸ es hidrógeno, alquilo o arilalquilo.

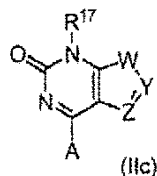
En algunos ejemplos de fórmula (IIb), R²⁸ es hidrógeno, metilo o bencilo.

25 En algunos ejemplos de fórmula (IIb), los compuestos tienen la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

30 En un ejemplo de fórmula (IIa), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIc):



en donde, W es -S-, -N(R²⁵)-, o -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; y Z es -C(R²⁷)- o -N-. En una realización preferida, Y es -C(R²⁶)-, y Z es -C(R²⁷)-.

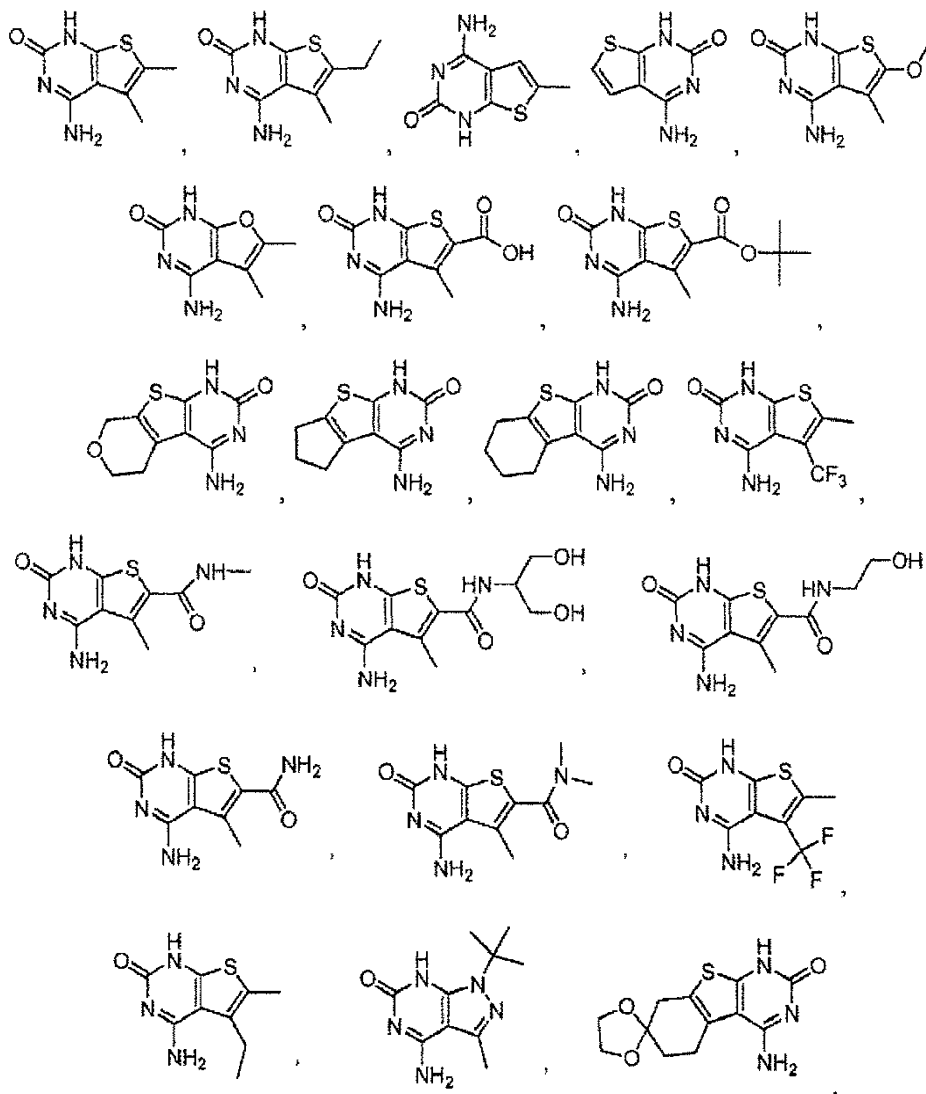
35 En un ejemplo de fórmula (IIa), W es -S-, -N(R²⁵)-, u -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; Z es -C(R²⁷)- o -N-; R²⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³³, -S(O)_iR³³, -OCOR³³, -NR³³R³⁴, -CONR³³R³⁴ o -CO₂R³³; y R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_hR³¹, -OCOR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³² o -CO₂R³¹.

En un ejemplo de fórmula (IIa), W es -S-, -N(R²⁵)-, u -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; Z es -C(R²⁷)- o -N-; R²⁶ y R²⁷ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

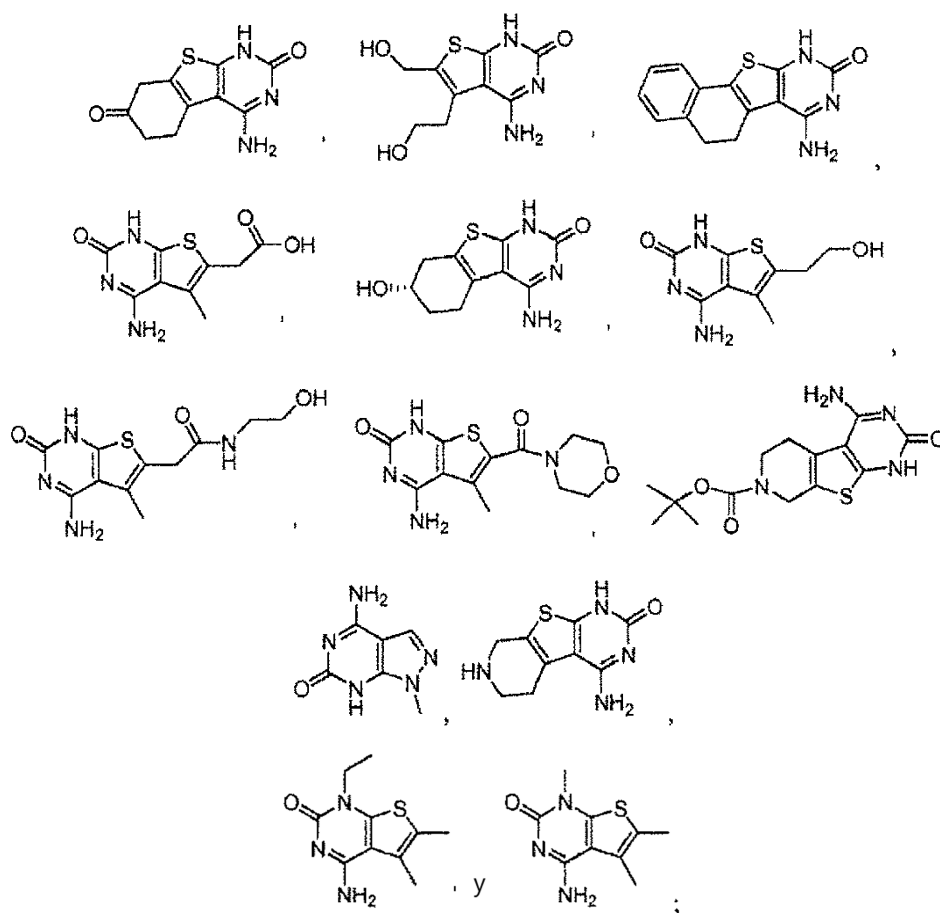
5 En un ejemplo de fórmula (IIa), W es -S-, -N(R²⁵)-, u -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; Z es -C(R²⁷)- o -N-; A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NOR⁹, -OR⁹, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹, -CN, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰; y R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido.

10 En un ejemplo de fórmula (IIa), W es -S-, -N(R²⁵)-, u -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; Z es -C(R²⁷)- o -N-; A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NOR⁹, -OR⁹, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹, -CN, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰; R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido; R²⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³³, -S(O)_iR³³, -OCOR³³, -NR³³R³⁴, -C(O)NR³³R³⁴ o -CO₂R³³; y R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_nR³¹, -OC(O)R³¹, -NR³¹R³², -C(O)NR³¹R³² o -CO₂R³¹, o
15 o alternativamente R²⁶ y R²⁷ junto con el o los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En un ejemplo, A es -NH₂; R¹⁷ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo o bencilo; R²⁶ y R²⁷ son independientemente hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alcoxi, ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico; o alternativamente, R²⁶ y R²⁷ junto con el o los átomos a los que están unidos forman un
20 anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En algunos ejemplos específicos de fórmula (IIa), los compuestos tienen la fórmula estructura seleccionada del grupo que consiste en:



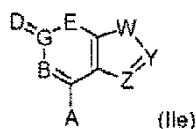
25



5

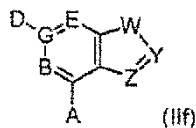
o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de esos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (II), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIe):



10 en donde, G forma un enlace sencillo con E y un doble enlace con D; B es -N-; E es -NR¹⁷-; D es =S, =N-OR¹⁵, o =N-NHR¹⁵; W es -S-, -N(R²⁵)- o -O-; Y es -C(R²⁶)-; y Z es -C(R²⁷)-.

En un ejemplo de fórmula (II), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIf):



en donde,

15 G forma un doble enlace con E y un enlace sencillo con D;

B es -N-;

E es -N-;

D es -OR¹⁵, -NH-OR¹⁵, -NH-NHR¹⁵, -S(O)_eR¹⁵, o -NR¹⁵R¹⁶;

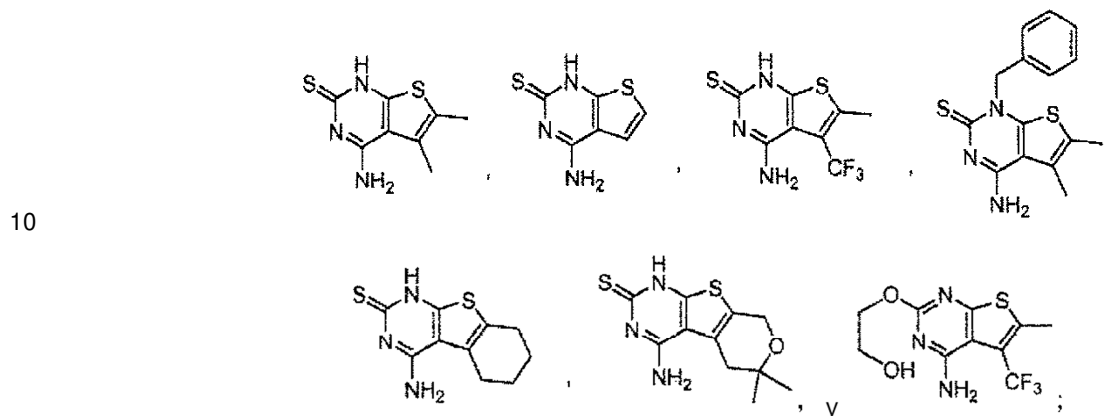
W es -S-, -N(R²⁵)- o -O-;

20 Y es -C(R²⁶)-; y

Z es $-C(R^{27})-$.

- 5 En un ejemplo de fórmula (Ile) o (If), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, $-OR^9$, $-SR^9$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ o $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$. Más preferiblemente, R^{17} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido; R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alcoxi; o alternativamente, R^{26} y R^{27} junto con el o los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En algunos ejemplos de fórmula (Ile) o (If), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En una realización de fórmula (II), el compuesto de la presente invención tiene la fórmula estructural (IIId):



con las siguientes condiciones:

1. (a) cuando W es $-O-$ o $-S-$ o $-NR^{25}$, entonces Z es $-C(R^{27})-$; y
2. (b) cuando Z es $-O-$ o $-S-$ o $-NR^{28}$, entonces W es $-C(R^{24})-$.

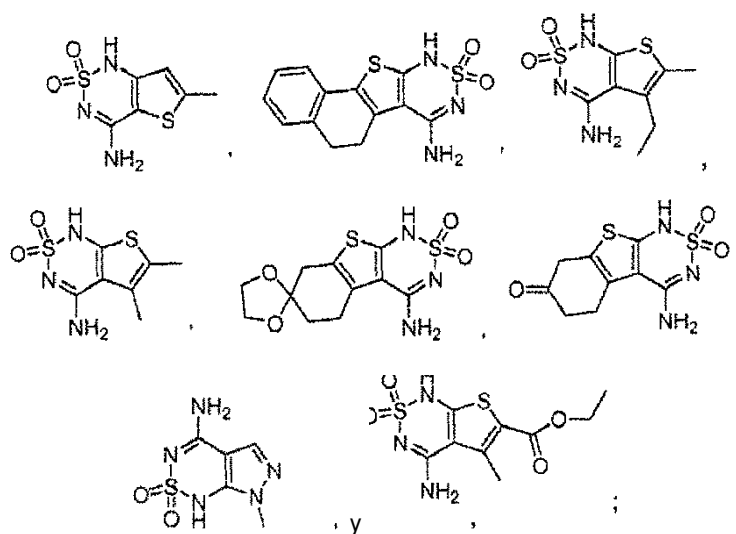
- 20 En una realización de fórmula (IIId), W es $-S-$, NR^{25} , $-O-$; Y es $-CR^{26}-$; Z es $-C(R^{27})-$; y W e Y forma un enlace sencillo e Y y Z forma un doble enlace.

En una realización de fórmula (IIId), W es $-C(R^{24})-$; Y es $-CR^{26}-$; Z es $-S-$, $-NR^{28}$, $-O-$; y W e Y forman un doble enlace e Y y Z forman un enlace sencillo.

En una realización de fórmula (IIId), W es $-S-$, NR^{25} , $-O-$; Y es $-N-$; Z es $-C(R^{27})-$; y W e Y forman un enlace sencillo e Y y Z forman un doble enlace.

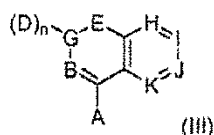
- 25 En algunas realizaciones de fórmula (IIId), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, $-OR^9$, $-SR^9$, $-CN$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{11}$, $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ o $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$. Preferiblemente, R^{17} es hidrógeno. Más preferiblemente, R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alcoxi, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico; o alternativamente, R^{26} y R^{27} junto con el o los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

- 30 En algunas realizaciones específicas de fórmula (IIId), el compuesto de la presente invención tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



5 o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunas realizaciones preferidas, la sal de estos compuestos es sal de hidrocloreuro o sal de trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (I), el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula estructural (III):



en donde:

10 H es -C(R³⁵)- o -N-;

I es -C(R³⁶)- o -N-;

J es -C(R³⁷)- o -N-;

K es -C(R³⁸)- o -N-;

15 R³⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³⁹, -S(O)_kR³⁹, -NR³⁹R⁴⁰, -CONR³⁹R⁴⁰, -CO₂R³⁹, -SO₂NR³⁹R⁴⁰, -NR³⁹SO₂R⁴⁰, -B(OR³⁹)(OR⁴⁰), -P(O)(OR³⁹)(OR⁴⁰) o -P(O)(R³⁹)(OR⁴⁰);

20 R³⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴¹, -S(O)_kR⁴¹, -NR⁴¹R⁴², -CONR⁴¹R⁴², -CO₂R⁴¹, -OCOR⁴¹, -SO₂NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹SO₂R⁴², -B(OR⁴¹)(OR⁴²), -P(O)(OR⁴¹)(OR⁴²) o -P(O)(R⁴¹)(OR⁴²);

25 R³⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴³, -S(O)_kR⁴³, -NR⁴³R⁴⁴, -CONR⁴³R⁴⁴, -CO₂R⁴³, -OCOR⁴³, -SO₂NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³SO₂R⁴⁴, -B(OR⁴³)(OR⁴⁴), -P(O)(OR⁴³)(OR⁴⁴) o -P(O)(R⁴³)(OR⁴⁴); o alternativamente R³⁶ y R³⁷, considerados junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o cicloheteroalquilo sustituido;

30 R³⁸ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴⁵, -S(O)_mR⁴⁵, -NR⁴⁵R⁴⁶, -CONR⁴⁵R⁴⁶, -COR⁴⁵, -CO₂R⁴⁵, -OCOR⁴⁵, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵SO₂R⁴⁶, -B(OR⁴⁵)(OR⁴⁶), -P(O)(OR⁴⁵)(OR⁴⁶) o -P(O)(R⁴⁵)(OR⁴⁶);

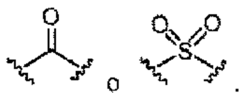
j, k, l y m son independientemente 0, 1 o 2; y

35 R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, y R⁴⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente R³⁹ y R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴², R⁴³ y R⁴⁴,

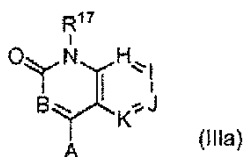
o R^{45} y R^{46} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que como máximo dos de H, I, J y K son -N-. Por "como máximo dos de H, I, J y K son -N-", se entiende que hay cero átomos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno o dos átomos de nitrógeno entre H, I, J y K.

- 5 En un ejemplo de fórmula (III), (D)_a-G es



En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIIa):



- 10 En un ejemplo de fórmula (IIIa), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹, o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹. Preferiblemente, A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOCH₃, -NOCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃ o -CH₂NHC(O)CH₃.

- 15 En un ejemplo de fórmula (IIIa), R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido. Preferiblemente, R¹⁷ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, i-butilo, fenilo o bencilo.

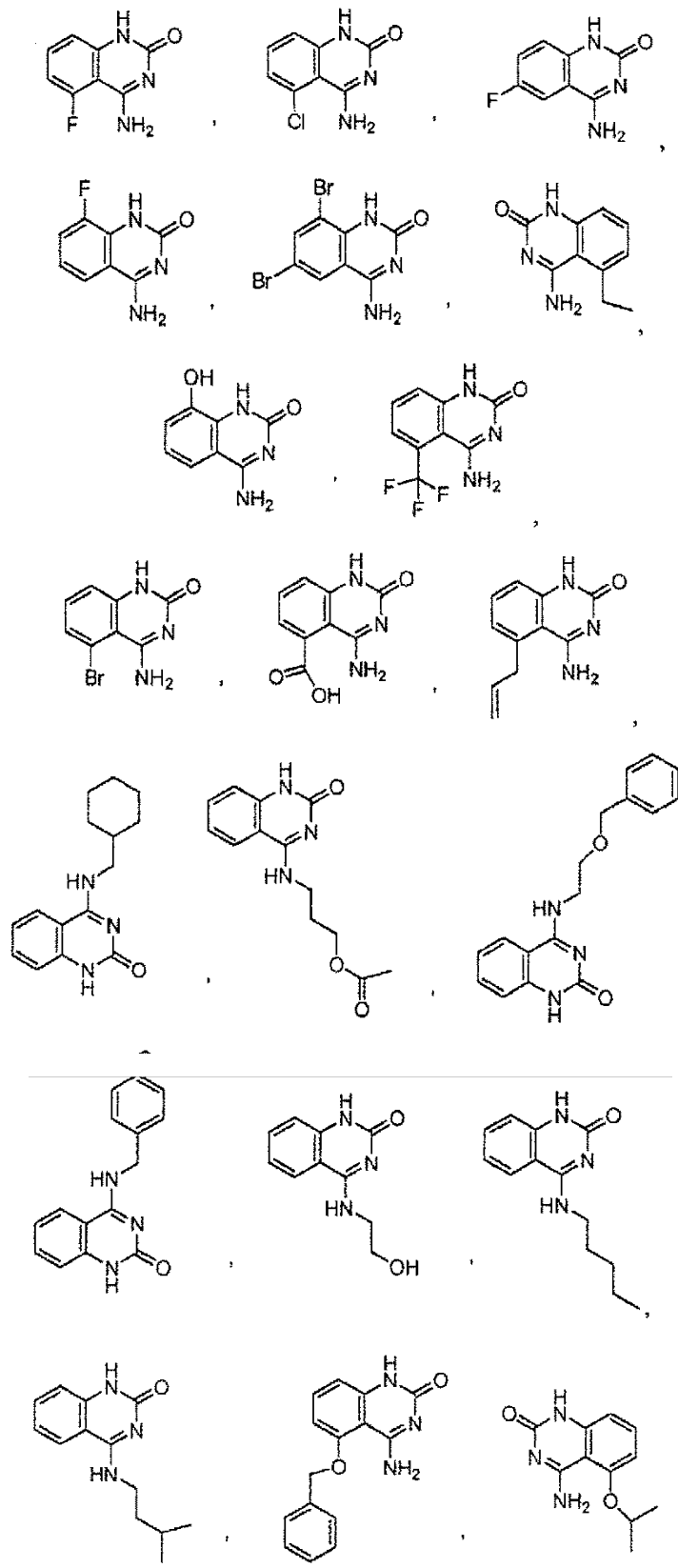
En un ejemplo de fórmula (IIIa), H es -C(R³⁵)-; I es -C(R³⁶)-; J es -C(R³⁷)-; y K es -C(R³⁸)-.

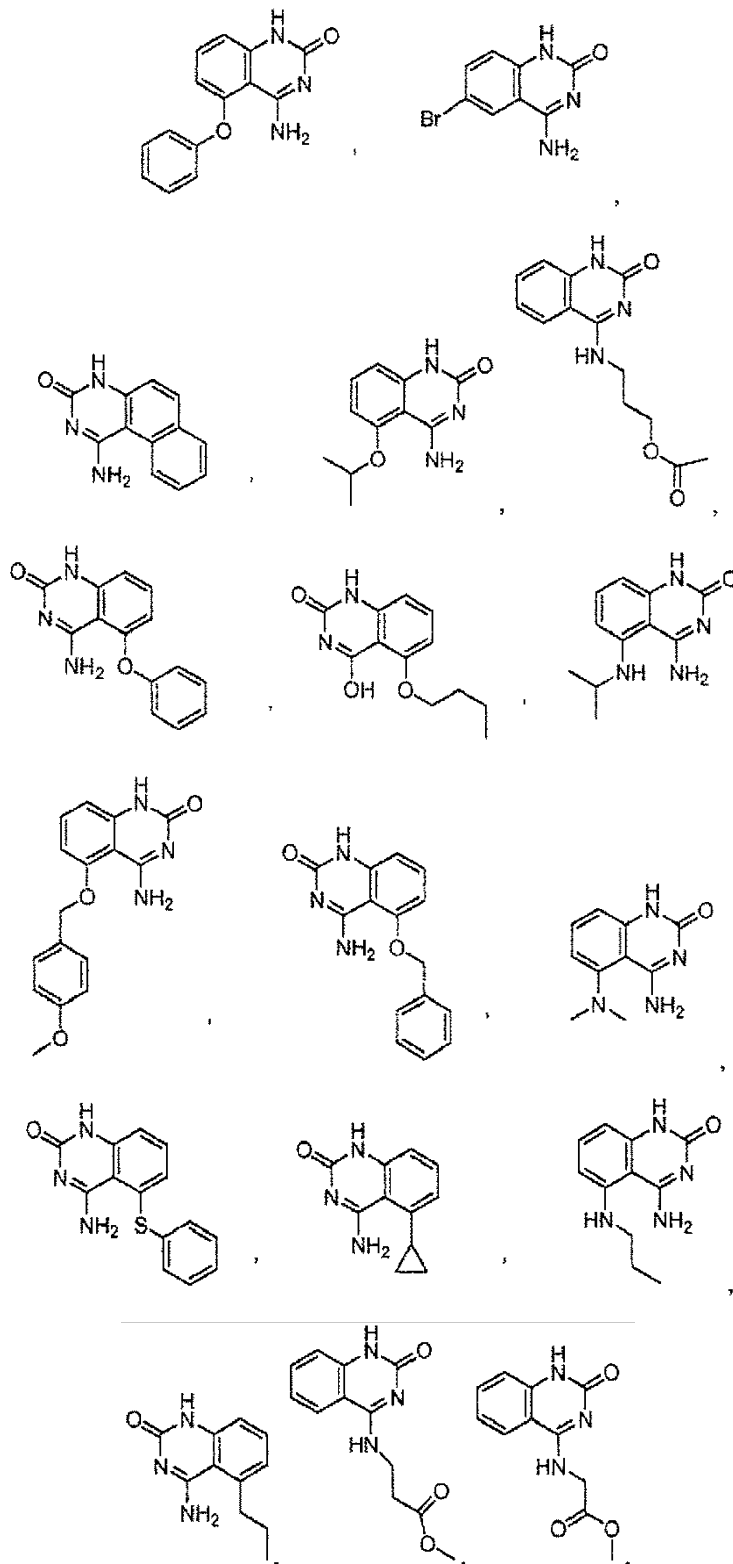
- 20 En un ejemplo de fórmula (IIIa), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰; y R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido.

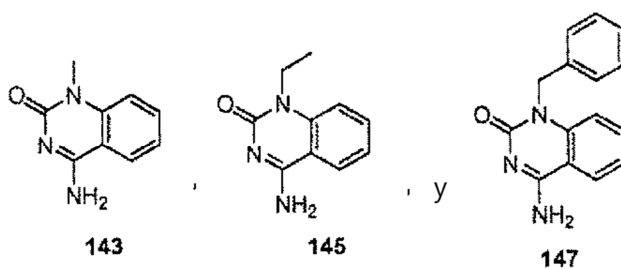
- 25 En un ejemplo de fórmula (IIIa), A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOCH₃, -NOCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃ o -CH₂NHC(O)CH₃; y R¹⁷ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo o bencilo.

- 30 En un ejemplo de fórmula (IIIa), R³⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³⁹, -S(O)_jR³⁹, -OCOR³⁹, -NR³⁹COR⁴⁰, -CONR³⁹R⁴⁰, -CO₂R³⁹, NR³⁹R⁴⁰, -SO₂NR³⁹R⁴⁰, o -NR³⁹SO₂R⁴⁰. R³⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴¹, -S(O)_jR⁴¹, -OCOR⁴¹, NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹COR⁴², -CONR⁴¹R⁴², -CO₂R⁴¹, -SO₂NR⁴¹R⁴², o -NR⁴¹SO₂R⁴²; R³⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴³, -S(O)_jR⁴³, -OCOR⁴³, NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³COR⁴⁴, -CONR⁴³R⁴⁴, -CO₂R⁴³, -SO₂NR⁴³R⁴⁴, o -NR⁴³SO₂R⁴⁴; o alternativamente R³⁶ y R³⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R³⁸ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴⁵, -S(O)_jR⁴⁵, -OCOR⁴⁵, NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵COR⁴⁶, -CONR⁴⁵R⁴⁶, -CO₂R⁴⁵, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵SO₂R⁴⁶. Se prefiere que R³⁸ sea hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalcanilo, cicloalcanilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴⁵, -S(O)_jR⁴⁵, -OCOR⁴⁵, NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵COR⁴⁶, -CONR⁴⁵R⁴⁶, -CO₂R⁴⁵, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵SO₂R⁴⁶. También se prefiere que A sea -NH₂, R¹⁷ es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y R³⁵, R³⁶, R³⁷ y R³⁸ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, propenilo, metilpropenilo, butenilo, metilbutenilo, propenilo sustituido, metilpropenilo sustituido, butenilo sustituido, metilbutenilo sustituido, -NH-alcanilo, -NH-(alcanilo sustituido), -OH, -OCH₃, -O-cicloalcanilo, -O-bencilo, -CO₂H.

En algunos ejemplos de fórmula (IIIa), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en

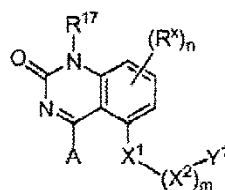






o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos preferidos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En una realización de fórmula (IIIa), el compuesto de la presente invención tiene la fórmula estructural (IIIa1):



(IIIa1)

5

en donde,

A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)₀R⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰;

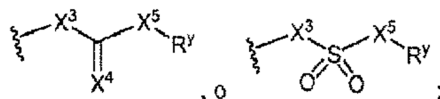
10 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido;

X¹ es -CH₂-, -O-, -NR⁹-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

X² es alquileno, alquileno sustituido, heteroalquileno, o heteroalquileno sustituido;

m es 0 o 1;

Y¹ es cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, o



15

X³ y X⁵ son independientemente un enlace covalente, -O- o -NR⁹-;

X⁴ es O, NR⁹, N-OR⁹, o S;

20 R^x es halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

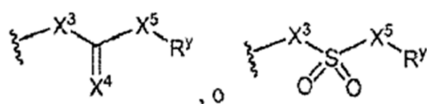
n es 0, 1, 2, o 3;

R^y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -NR⁹R¹⁰; y

25 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

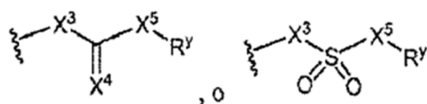
con la condición de que cuando X¹ es -O- o -S-, y m es cero; entonces X³ no es -O-.

En una realización de fórmula (IIIa1), X¹ es -CH₂-; e Y¹ es



En una realización de fórmula (IIIa1), X^1 es -O-, -NR⁹-, o -S-; m es 0 o 1, e Y¹ es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En una realización de fórmula (IIIa1), X^1 es -O-, -NR⁹-, o -S-; m es 1, e Y¹ es



5 En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), X^2 es metileno, etileno, propileno, dimetiletileno, metilciclopropileno o ciclopropilmetileno.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰.

10 En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), Y¹ es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Es preferido que Y¹ sea piperidinilo, piperidinilo sustituido, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo, tetrahydropiranilo sustituido, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo u oxetanilo sustituido. También es preferido que el cicloheteroalquilo sustituido comprenda uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, y -NR⁹CO₂R¹⁰.

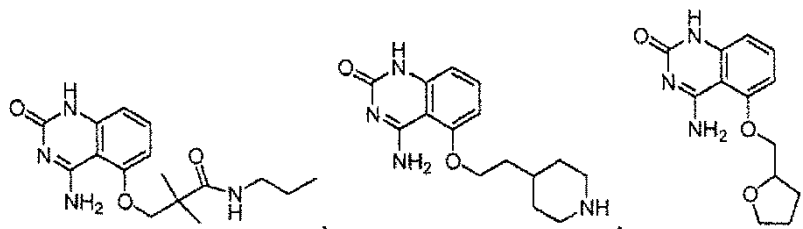
En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), X^4 es O.

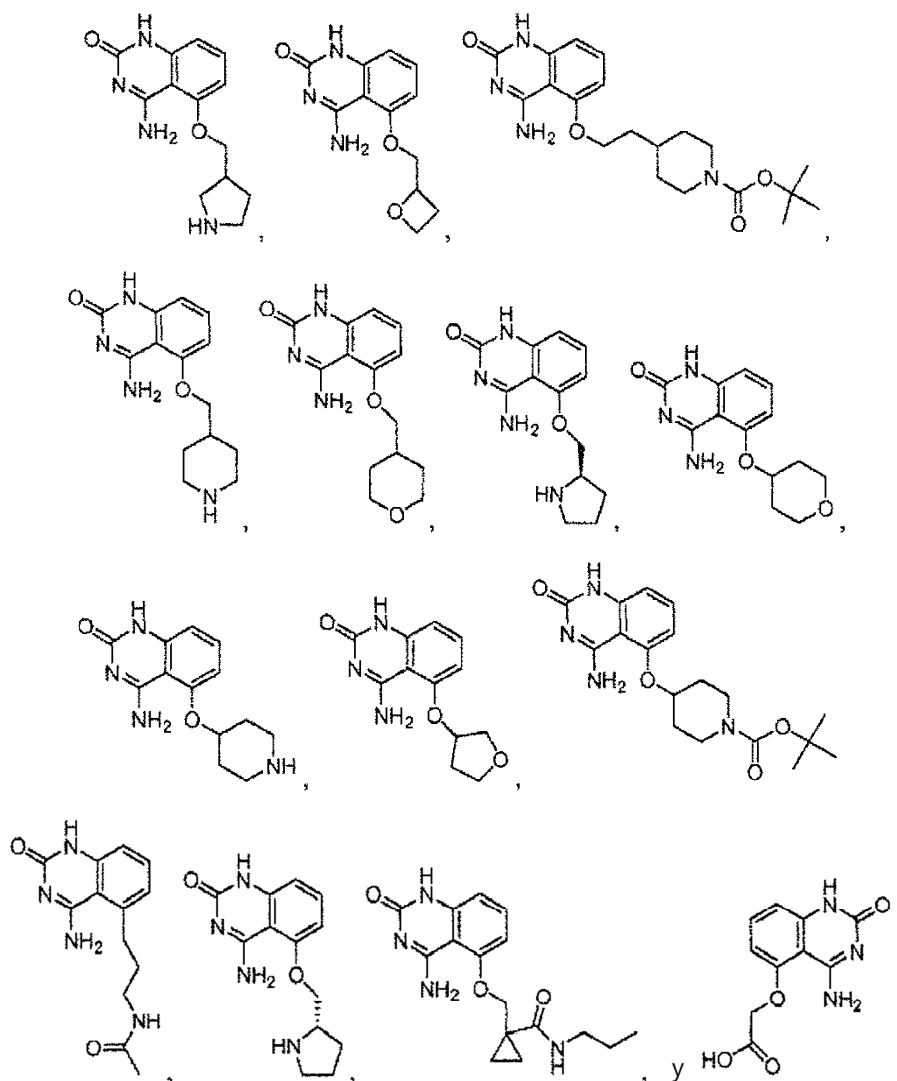
20 En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), -X³-C(X⁴)-X⁵- es -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, o -C(S)-.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o -NR⁹R¹⁰; R¹⁷ es hidrógeno; e Y¹ es piperidinilo, piperidinilosustituido, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo sustituido, tetrahydropiranilo, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo, u oxetanilo sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIa1), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o -NR⁹R¹⁰; R¹⁷ es hidrógeno; Y¹ es -X³-C(X⁴)-X⁵-; y -X³-C(X⁴)-X⁵- es -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, o -C(S)-.

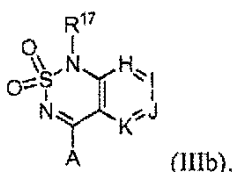
En algunas realizaciones específicas de fórmula (IIIa1), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en





5 o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunas realizaciones preferidas, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIIb):



10 En un ejemplo de fórmula (IIIb), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁹, -S(O)_cR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NOR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹, o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹.

En un ejemplo de fórmula (IIIb), R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

15 En un ejemplo de fórmula (IIIb), A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -OR¹, -SR¹, -CN, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹; y R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

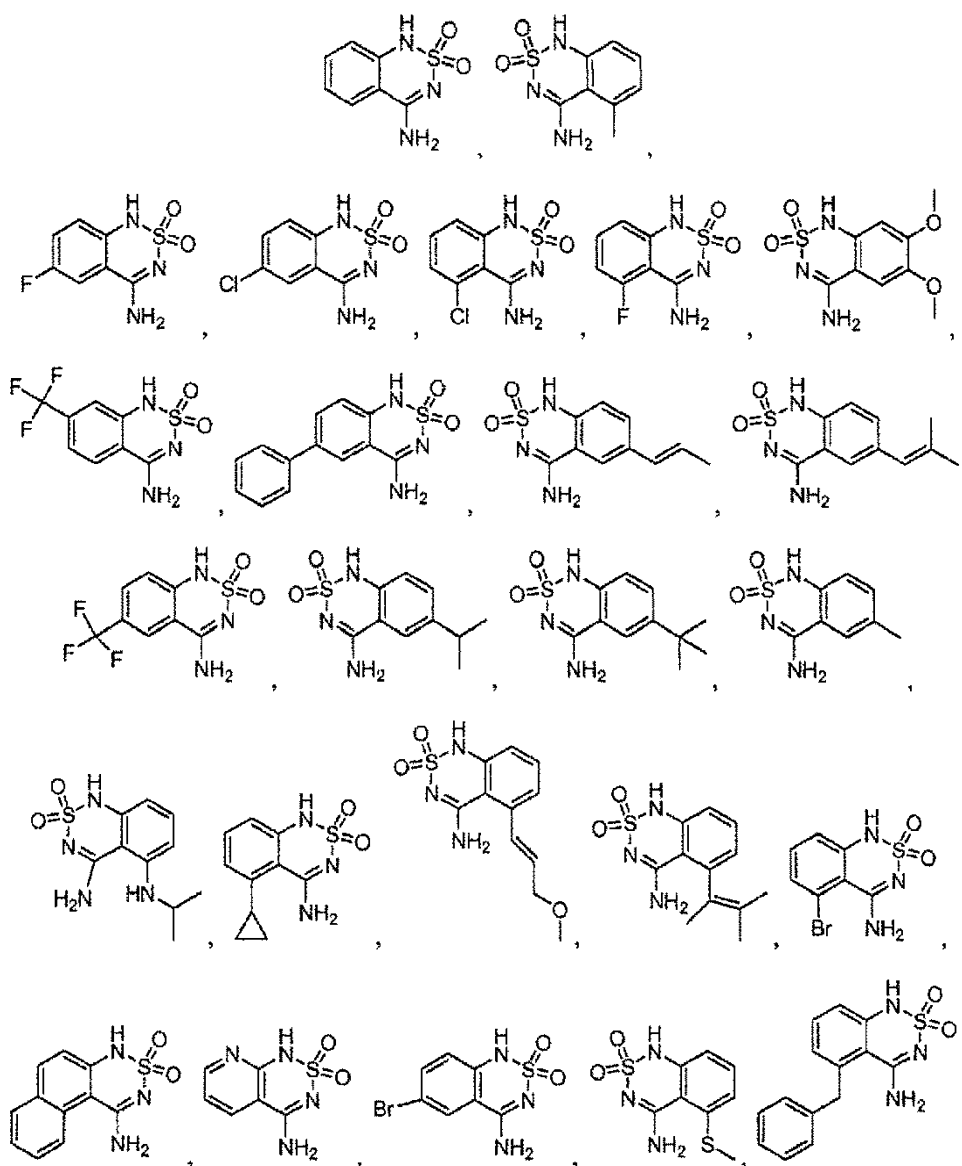
En un ejemplo de fórmula (IIIb), H es -C(R³⁵)- o -N-; I es -C(R³⁶)-; J es -C(R³⁷)-; y K es -C(R³⁸)- o -N-.

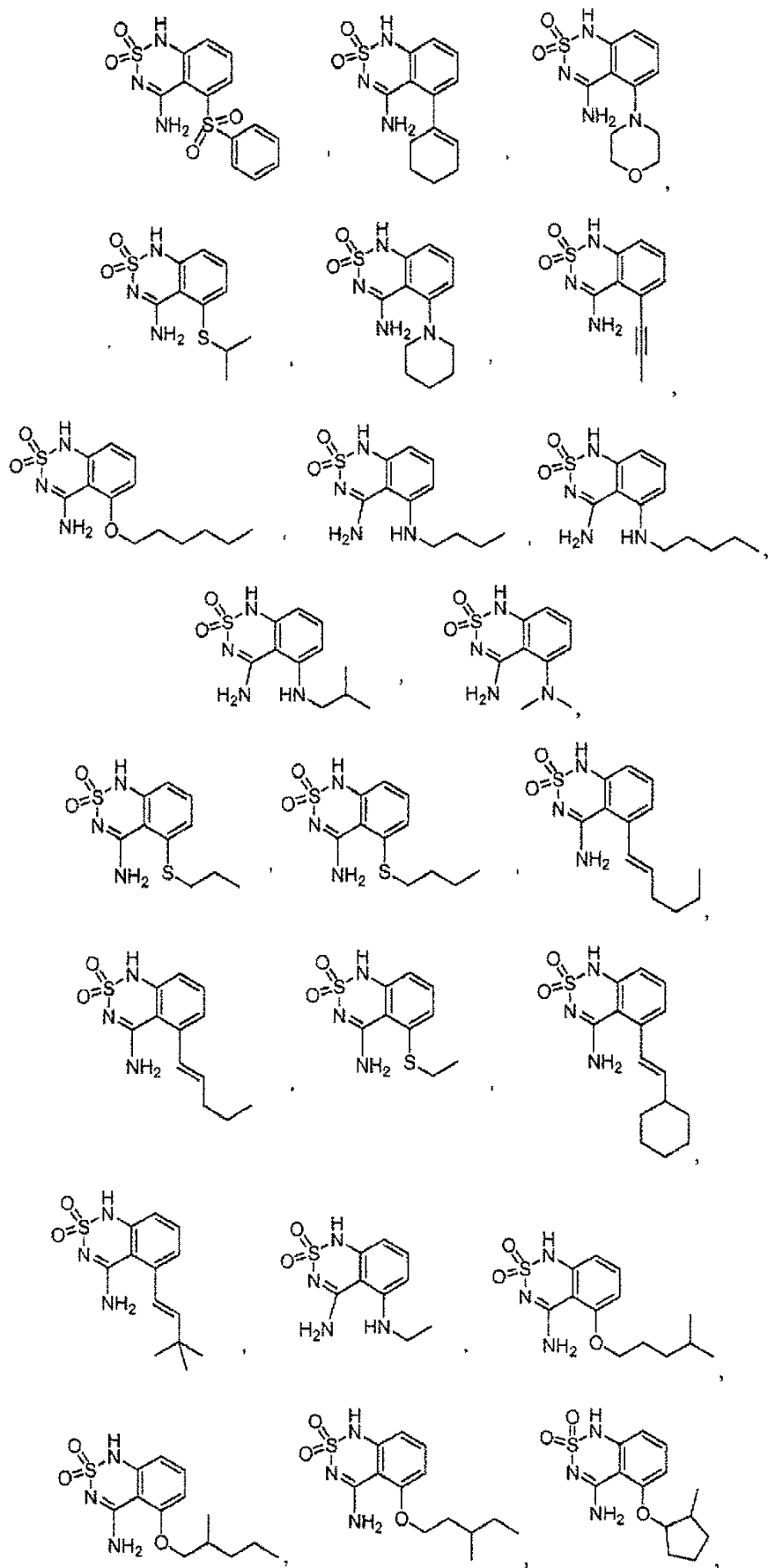
En uno de fórmula (IIIb), H es -C(R³⁵)-; I es -C(R³⁶)-; J es -C(R³⁷)-; y K es -C(R³⁸)-.

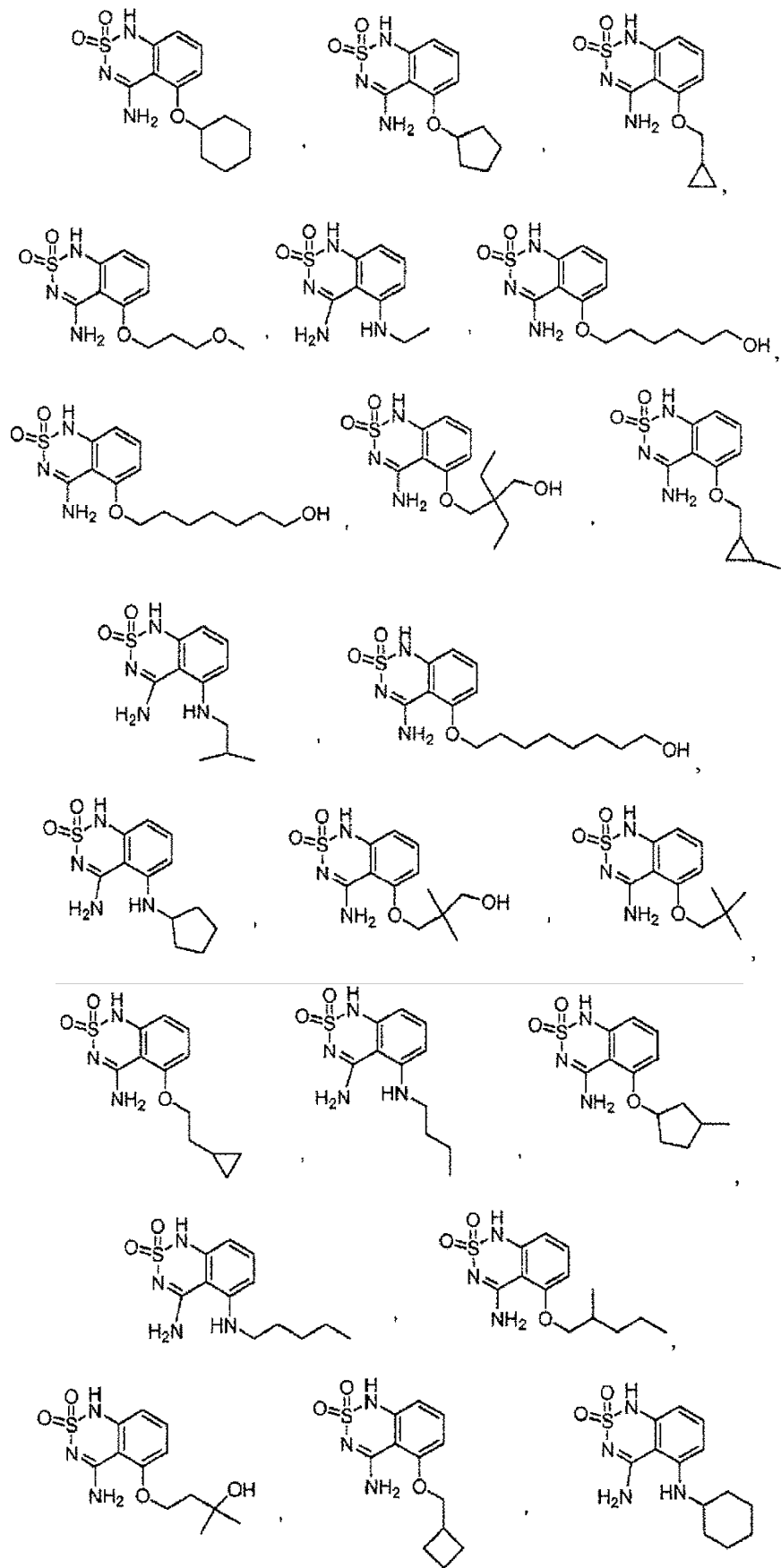
En un ejemplo de fórmula (IIIb), R^{35} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³⁹, -S(O)_kR³⁹, -OCOR³⁹, -NR³⁹R⁴⁰, -CONR³⁹R⁴⁰, -CO₂R³⁹, -SO₂NR³⁹R⁴⁰, -NR³⁹SO₂R⁴⁰; R^{36} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴¹, -S(O)_kR⁴¹, -OCOR⁴¹, -NR⁴¹R⁴², -CONR⁴¹R⁴², -CO₂R⁴¹, -SO₂NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹SO₂R⁴²; R^{37} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴³, -S(O)_kR⁴³, -OCOR⁴³, -NR⁴³R⁴⁴, -CONR⁴³R⁴⁴, -CO₂R⁴³, -SO₂NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³SO₂R⁴⁴; R^{38} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁴⁵, -S(O)_mR⁴⁵, -OCOR⁴⁵, -NR⁴⁵R⁴⁶, -CONR⁴⁵R⁴⁶, -COR⁴⁵, -CO₂R⁴⁵, -SO₂NR⁴⁵R⁴⁶, -NR⁴⁵SO₂R⁴⁶.

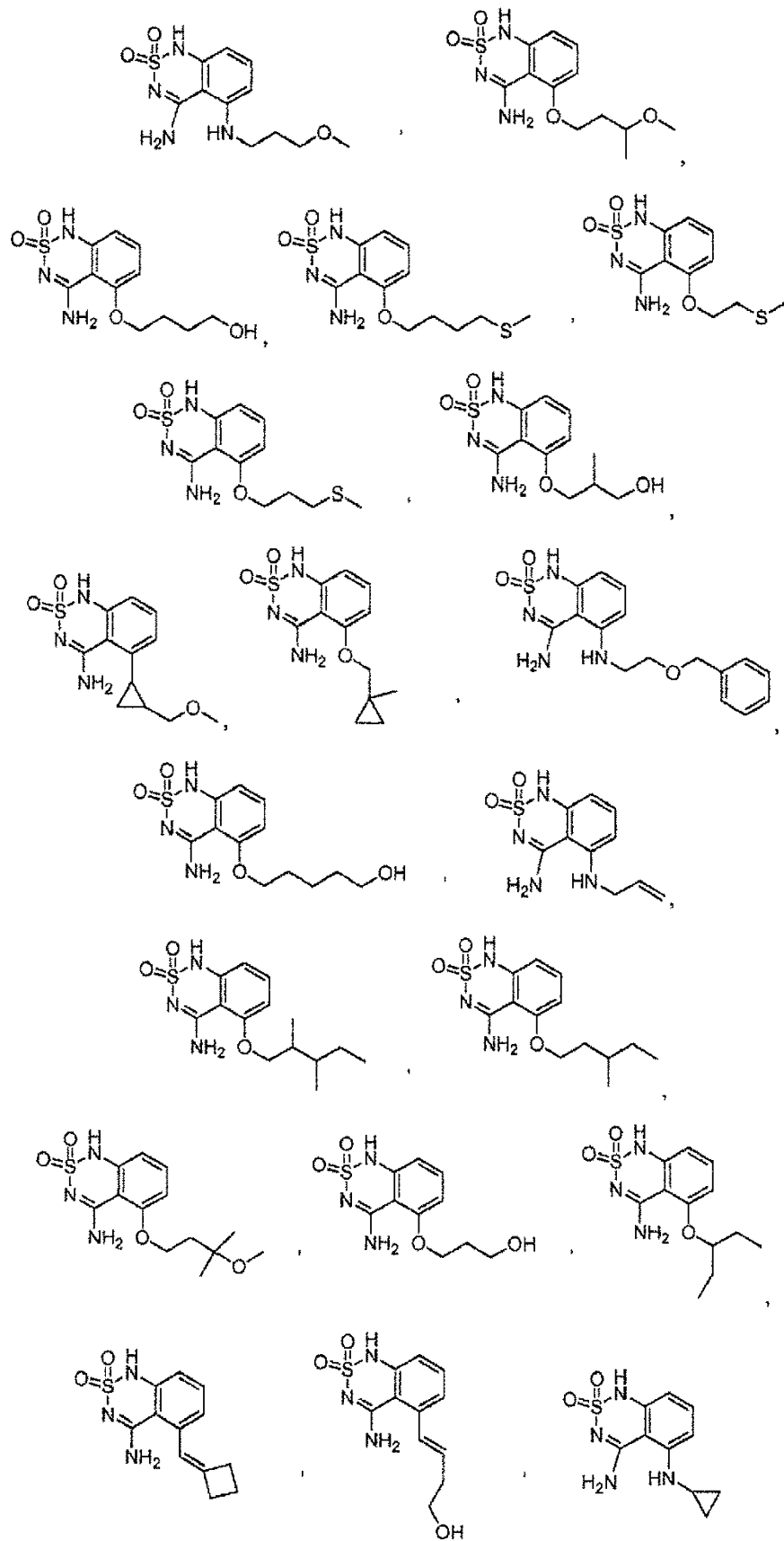
En un ejemplo de fórmula (IIIb), A es -NH₂, R^{17} es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo; y R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CN, alcanilo, alcanilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalcanilo, cicloalcanilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroalcanilo, heteroalcanilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, -O-alcanilo, -O-(alcanilo sustituido), -O-alquenilo, -O-(sustituido alquenilo), -NH-alcanilo, -NH-(alcanilo sustituido), -NH-alquenilo, -NH-(sustituido alquenilo), -S-alcanilo, -S-(alcanilo sustituido), -S-alquenilo, o -S-(alquenilo sustituido).

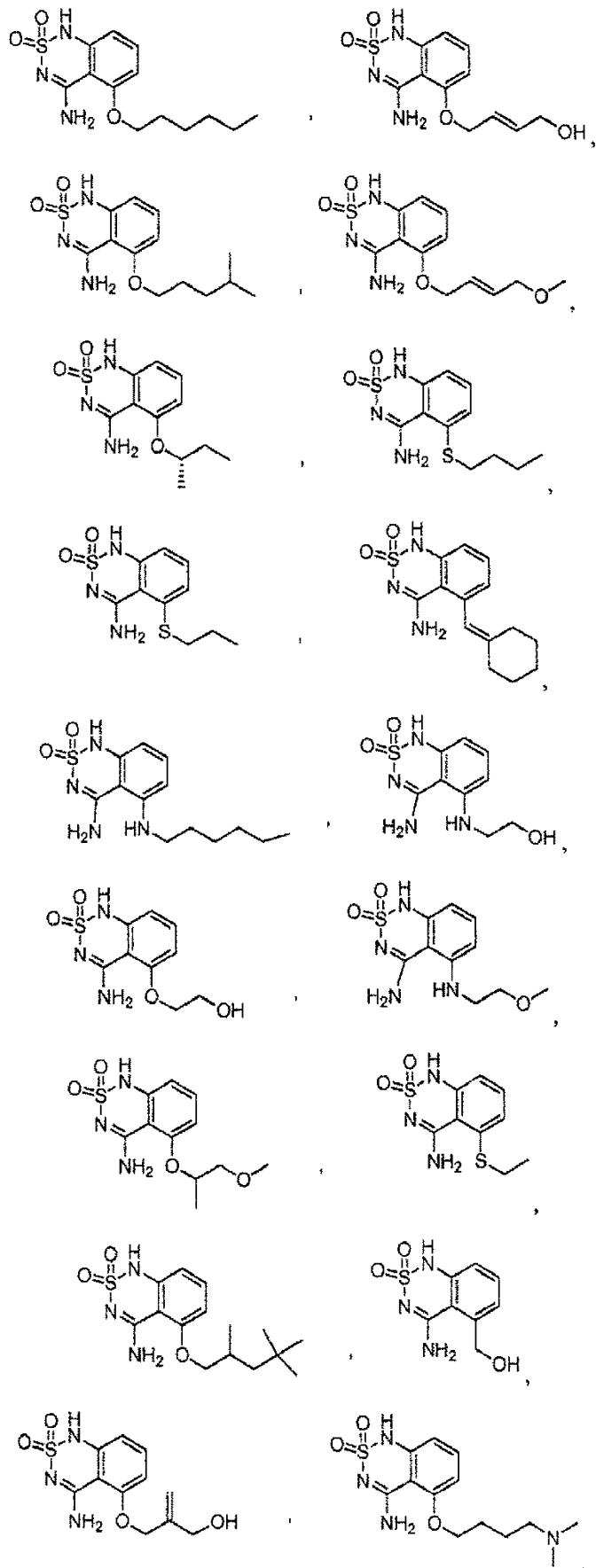
En algunos ejemplos de fórmula (IIIb), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

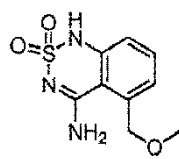
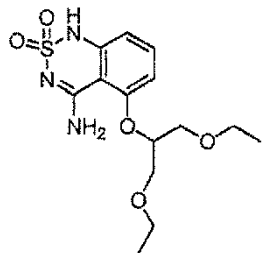
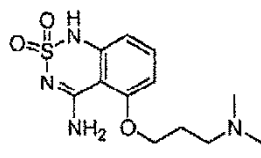
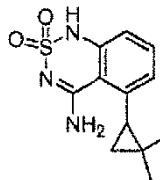
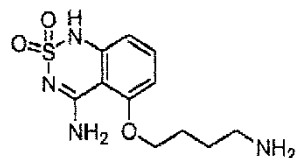
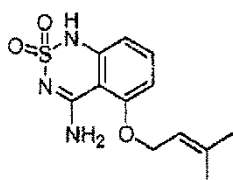
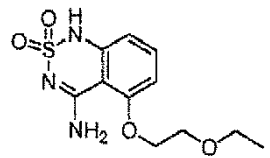
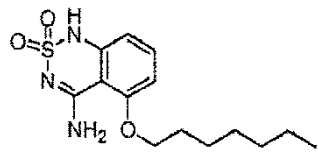
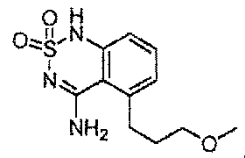
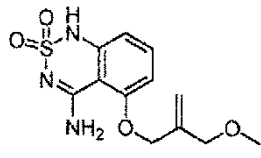
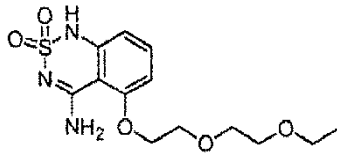
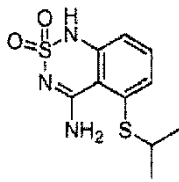
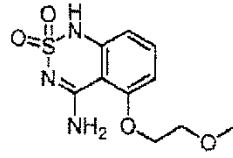
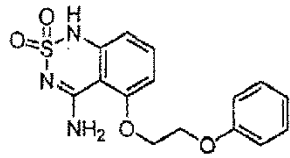
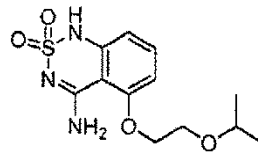
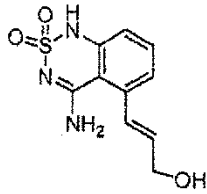


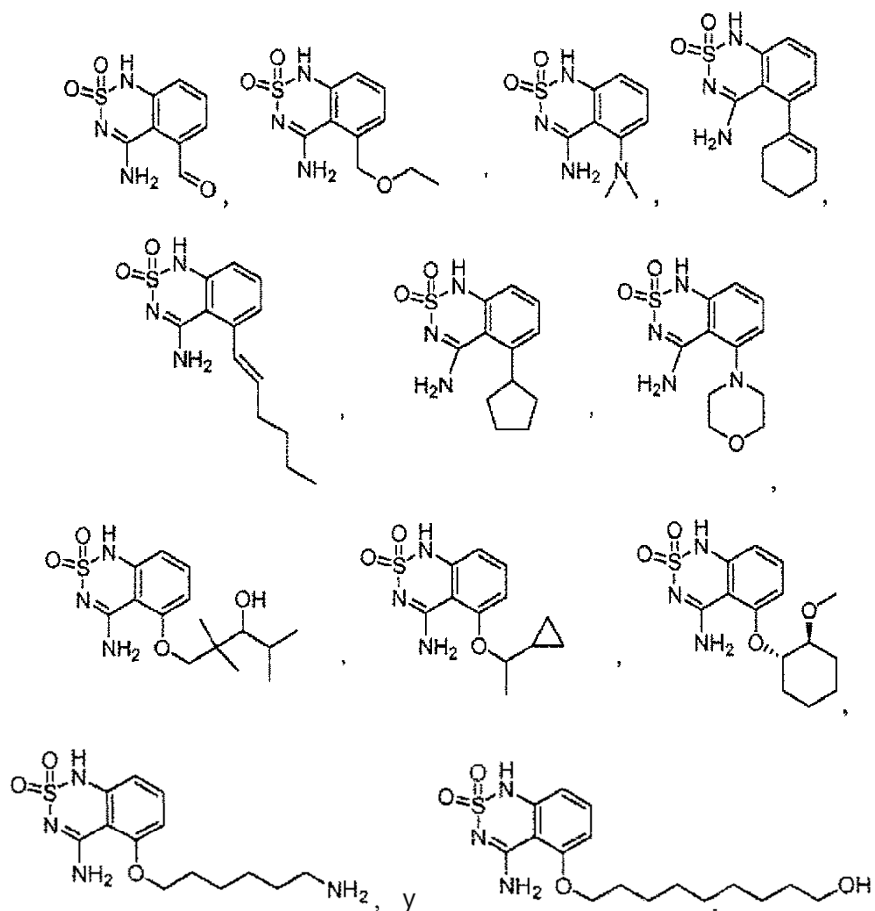






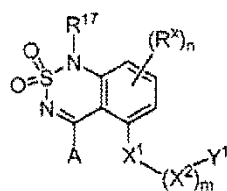






- 5 o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En una realización de fórmula (IIIb), el compuesto de la presente invención tiene la fórmula estructural (IIIb1):



(IIIb1)

en donde,

- 10 A es acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰;

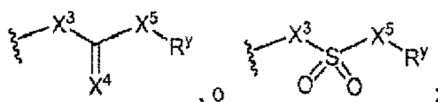
R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido;

X¹ es -CH₂-, -O-, -NR⁹-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

- 15 X² es alquileno, sustituido alquileno, heteroalquileno, o heteroalquileno sustituido;

m es 0 o 1; c es 0, 1, o 2;

Y¹ es heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, o



X^3 y X^5 son independientemente un enlace covalente, -O- o -NR⁹-;

X^4 es O, NR⁹, N-OR⁹, o S;

5 R^x es halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

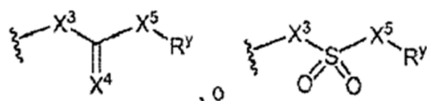
n es 0, 1, 2, o 3;

R^y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -NR⁹R¹⁰; y

10 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

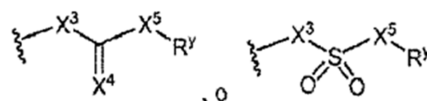
con la condición de que cuando X^1 es -O- o -S-, y m es cero; entonces X^3 no es -O-.

En una realización de fórmula (IIIb1), X^1 es -CH₂-; e Y^1 es



15 En una realización de fórmula (IIIb1), X^1 es -O-, -NR⁹-, o -S-; m es 0 o 1, e Y^1 es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En una realización de fórmula (IIIb1), X^1 es -O-, -NR⁹-, o -S-; m es 1, e Y^1 es



20 En algunas realizaciones de fórmula (IIIb1), X^2 es alcanileno, alcanileno sustituido, heteroalcanileno, heteroalcanileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, heteroalquenileno, o heteroalquenileno sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula (IIIb1), X^2 es metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno, sec-butileno, pentileno, hexileno, heptileno, dimetiletileno, metilciclopropileno, ciclopropilmetileno, etenileno, propenileno, o butenileno.

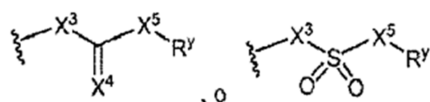
25 En una realización de fórmula (IIIb1), A es -CN, -NO₂, -OR⁹, -S(O)_cR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, -NR⁹R¹⁰, -NOR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹, -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹.

En una realización de fórmula (IIIb1), R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

30 En una realización de fórmula (IIIb1), Y^1 es cicloheteroalcanilo, cicloheteroalcanilo sustituido, cicloheteroalquenilo, o cicloheteroalquenilo sustituido. Es preferido que Y^1 sea piperidinilo, piperidinilo sustituido, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo, tetrahydropiranilo sustituido, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo, oxetanilo sustituido, anillo de sacárido o su derivado, anillo de sacárido sustituido o su derivado.

35 En una realización de fórmula (IIIb1), Y^1 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. Es preferido que Y^1 sea piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido, oxazolilo y oxazolilo sustituido. También es preferido que el cicloheteroalcanilo sustituido o el cicloheteroalquenilo sustituido comprenda uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, y -NR⁹CO₂R¹⁰.

En una realización de fórmula (IIIb1), Y es



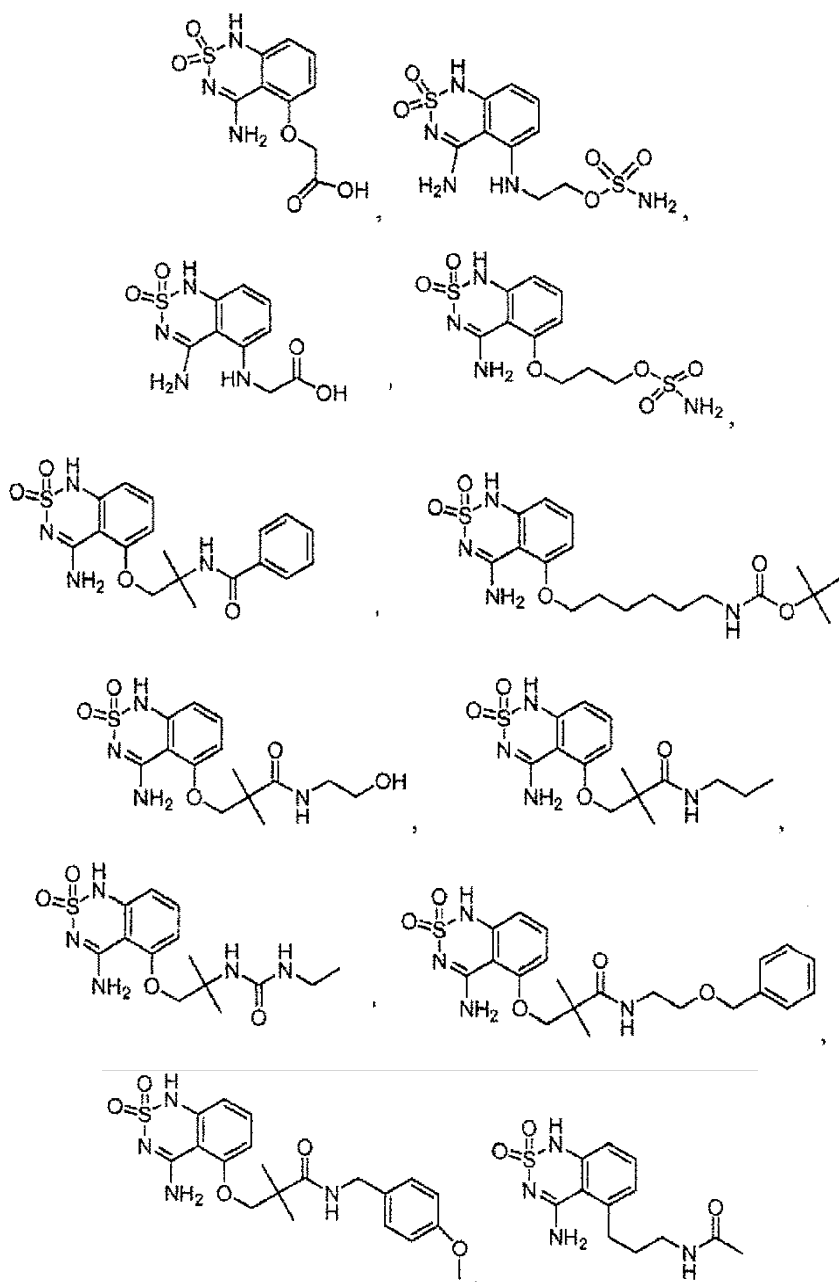
40 . Se prefiere que X^4 sea O.

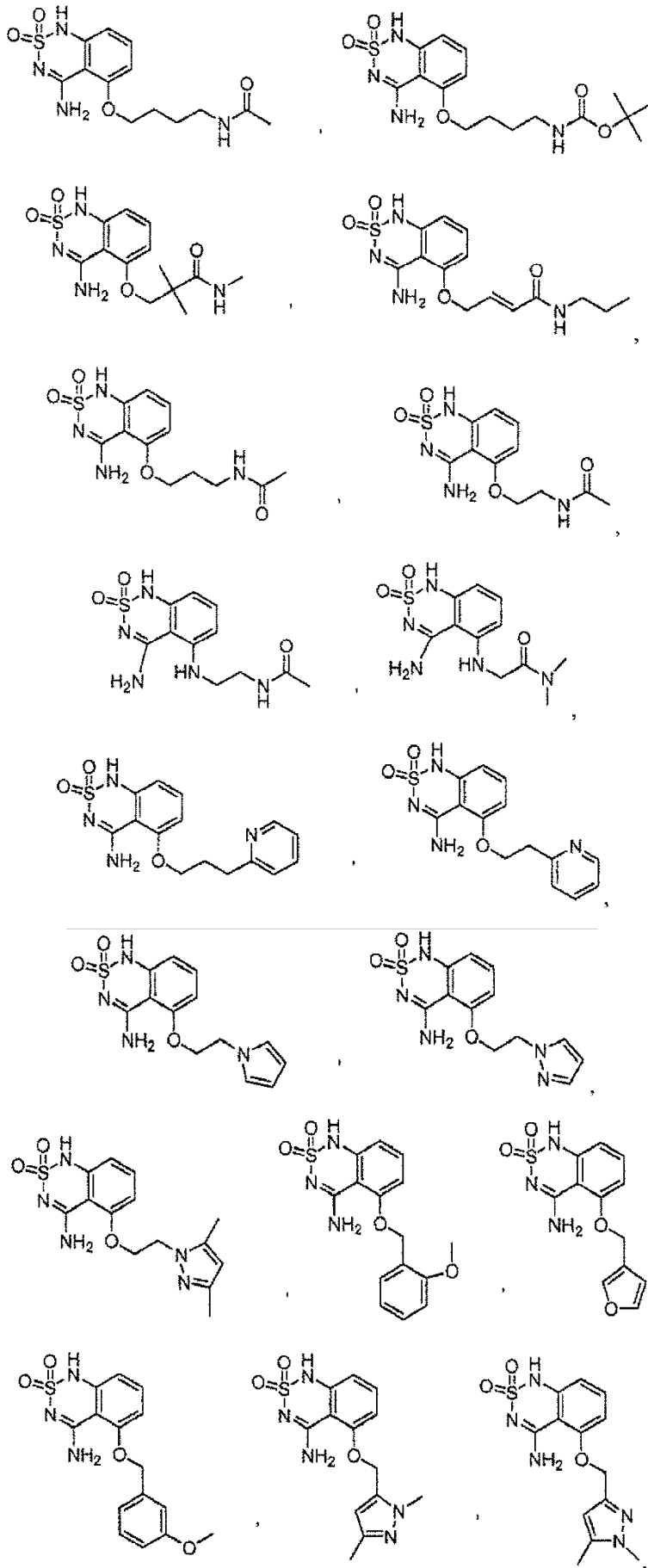
En una realización de fórmula (IIIb1), $-X^3-C(X^4)-X^5-$ es $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(O)-NH-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NH-$, $-C(NH)-$, $-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH)-$, $-NH-C(NH)-NH-$, $-C(NH)-O-$, $-O-C(NH)-$, $-O-C(NH)-O-$, $-NH-C(NH)-O-$, $-O-C(NH)-NH-$, $-C(N-OH)-$, o $-C(S)-$.

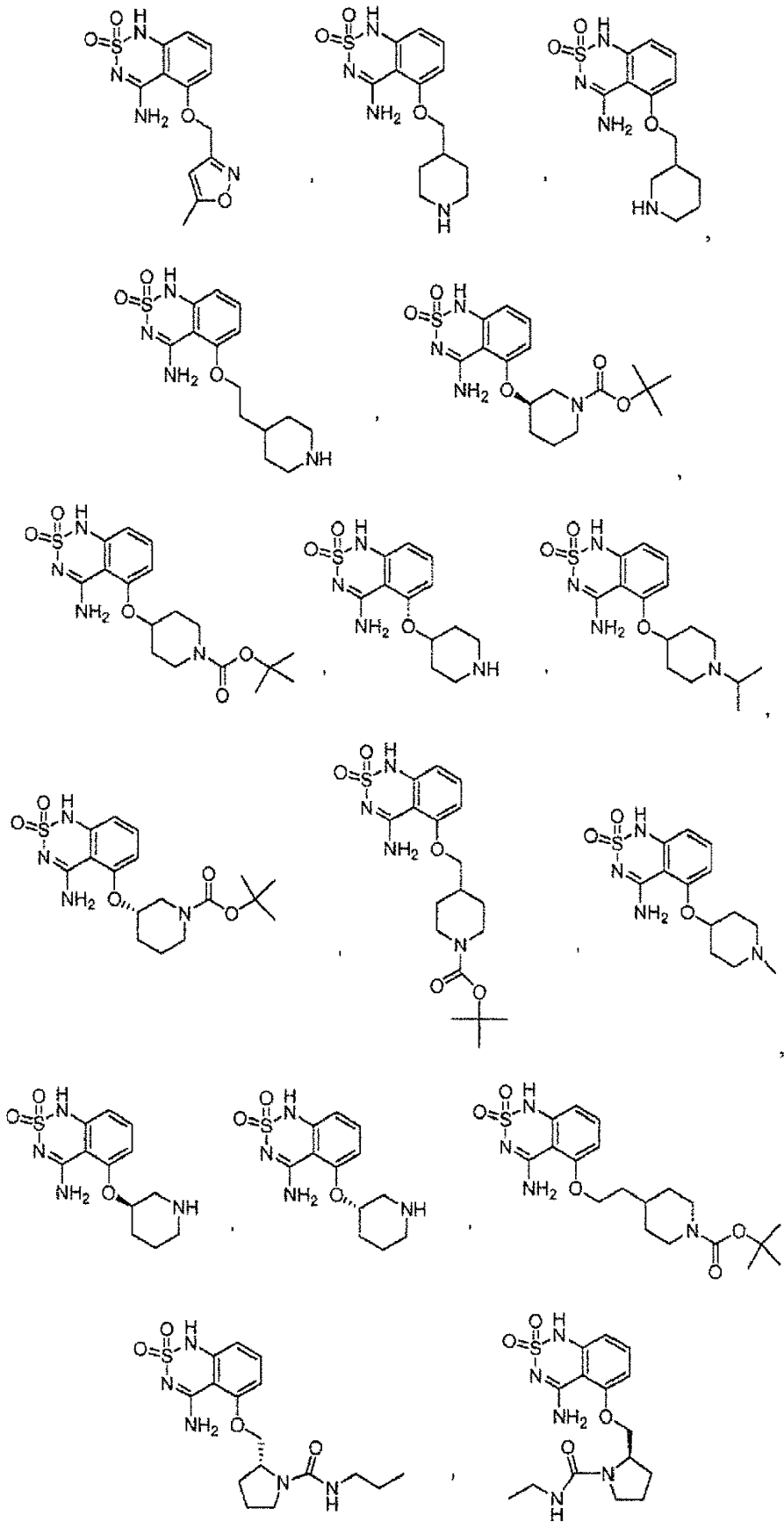
5 En una realización de fórmula (IIIb1), A es $-NR^9R^{10}$; R^{17} es hidrógeno; e Y^1 es piperidinilo, piperidinilo sustituido, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo, tetrahydropiranilo sustituido, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo, oxetanilo sustituido, anillo de monosacárido, anillo de monosacárido sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido, oxazolilo, u oxazolilo sustituido.

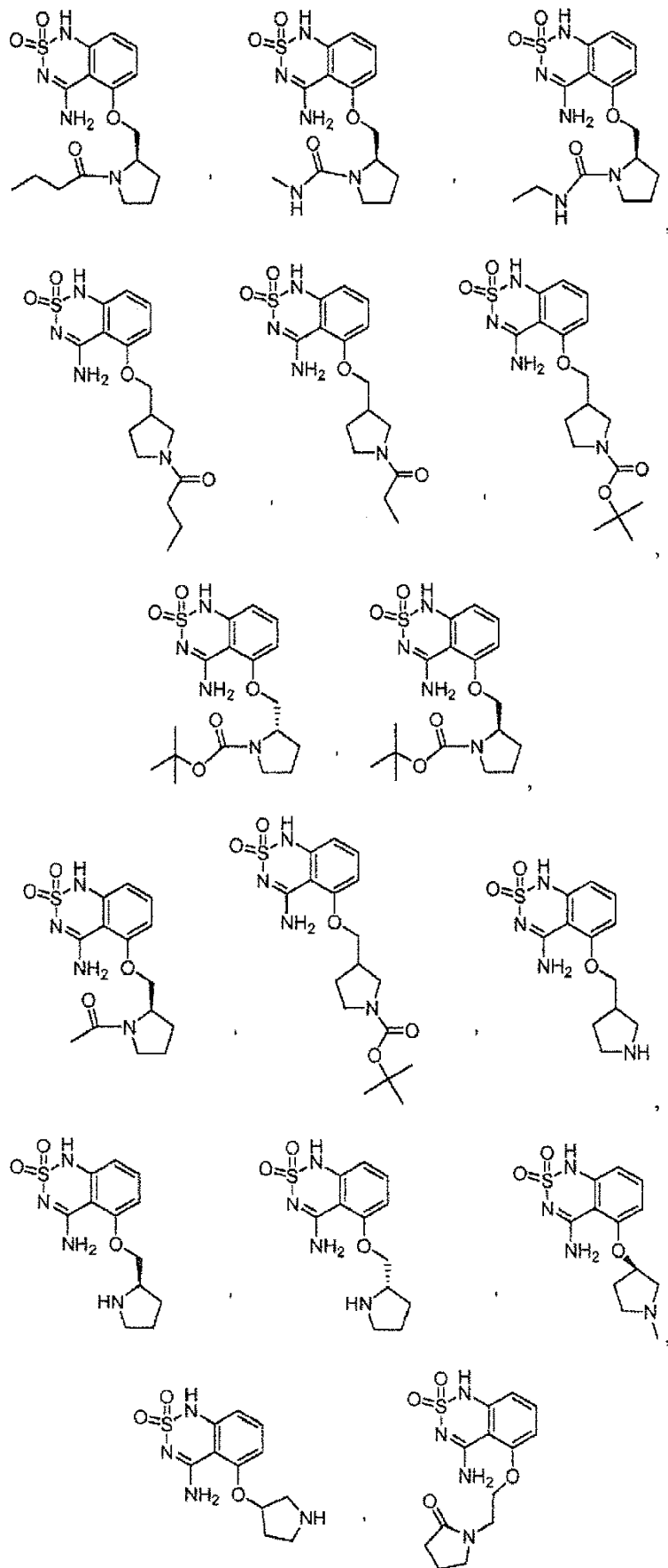
10 En una realización de fórmula (IIIb1), A es $-NR^9R^{10}$; R^{17} es hidrógeno; Y^1 es $-X^3-C(X^4)-X^5-$; y $-X^3-C(X^4)-X^5-$ es $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(O)-NH-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-O-$, $-NH-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NH-$, $-C(NH)-$, $-C(NH)-NH-$, $-NH-C(NH)-$, $-NH-C(NH)-NH-$, $-C(NH)-O-$, $-O-C(NH)-$, $-O-C(NH)-O-$, $-NH-C(NH)-O-$, $-O-C(NH)-NH-$, $-S(O)_2-$, $-NH-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$, $-O-S(O)_2-$, $-S(O)_2-O-$, $-C(N-OH)-$, o $-C(S)-$.

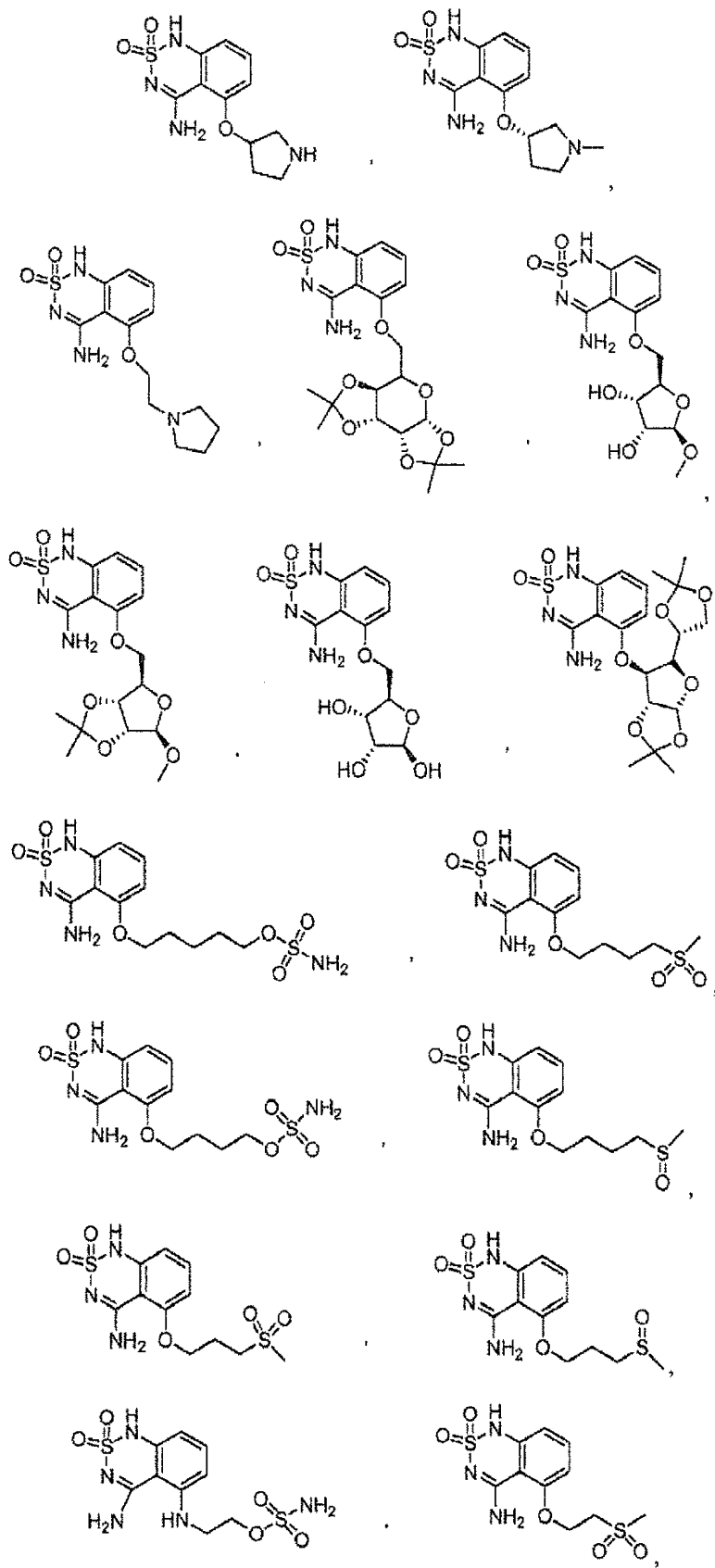
En algunas realizaciones específicas de fórmula (IIIb1), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

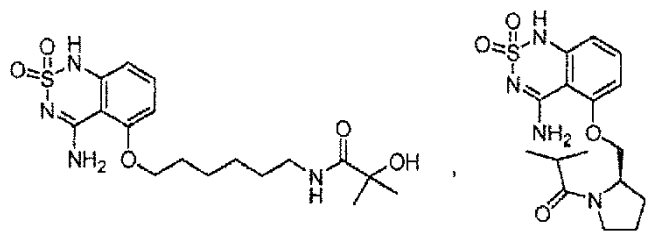
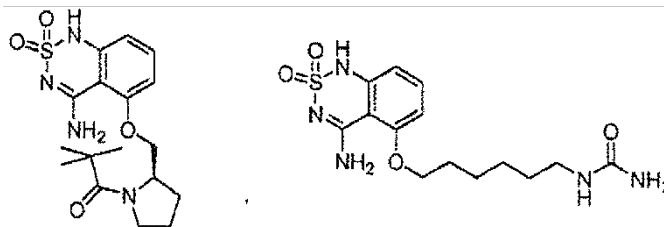
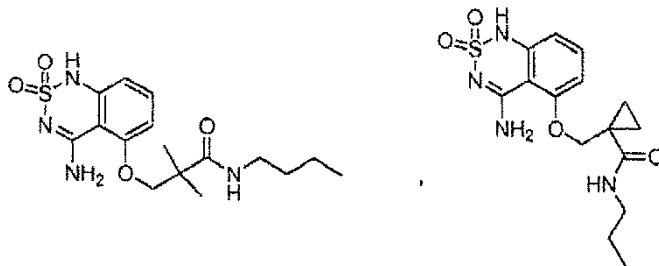
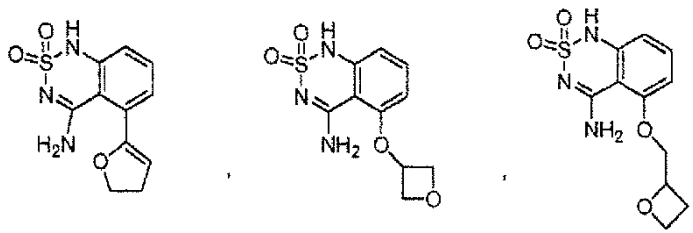
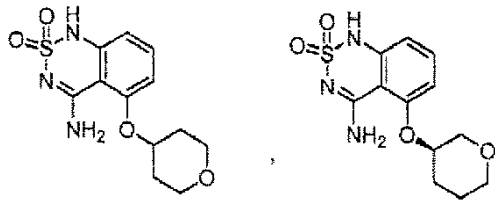
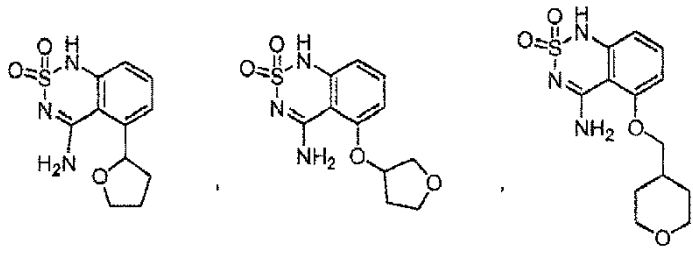
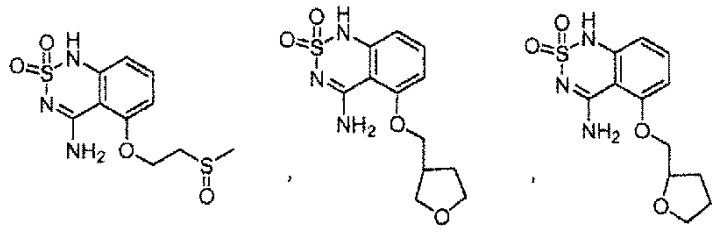


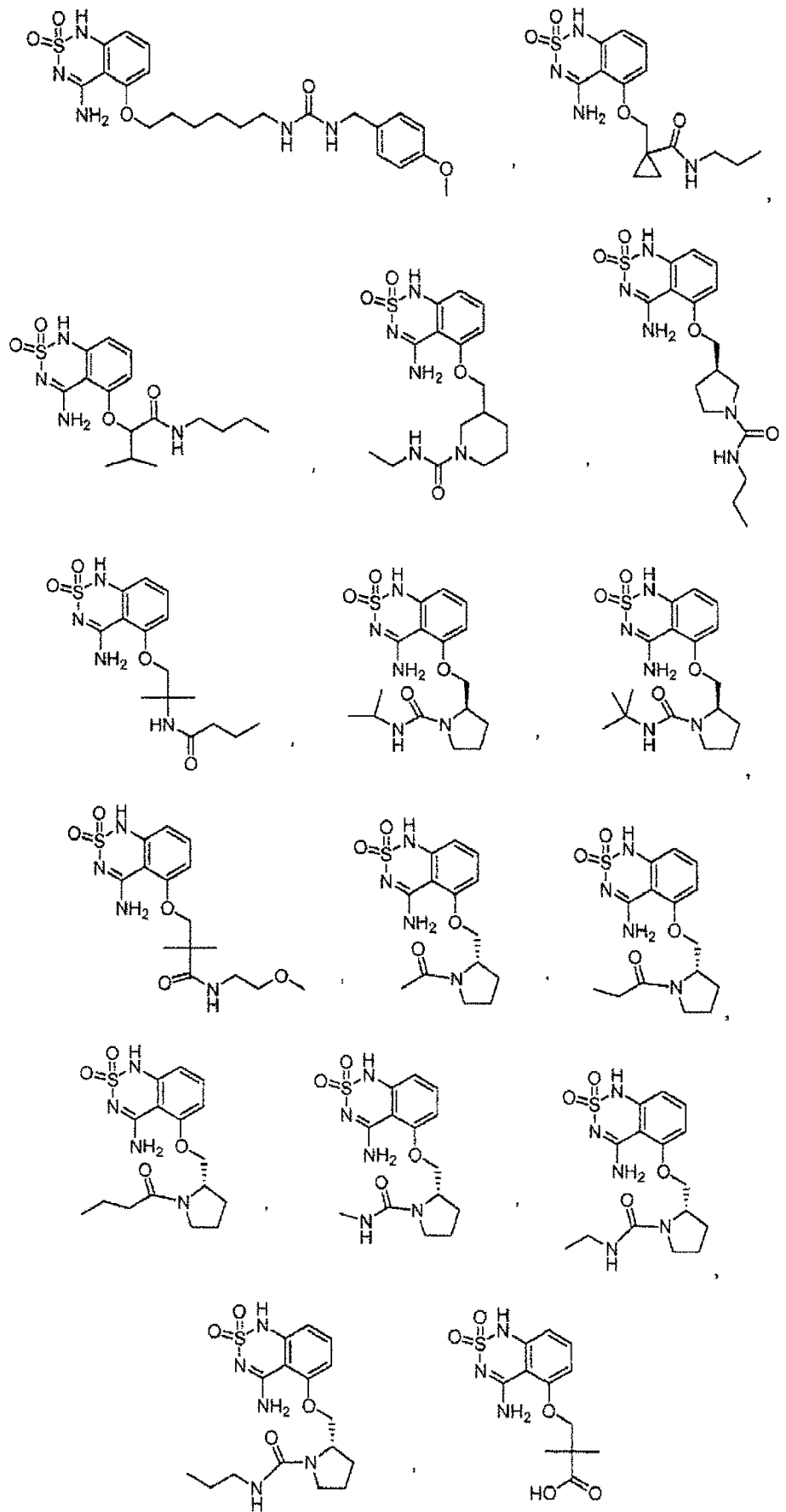


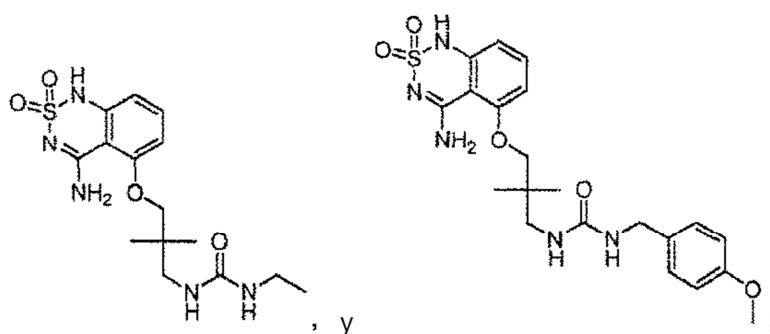






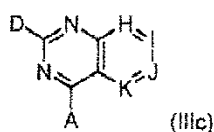






o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunas realizaciones preferidos, la sal de estos compuestos es una sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (IIIc)



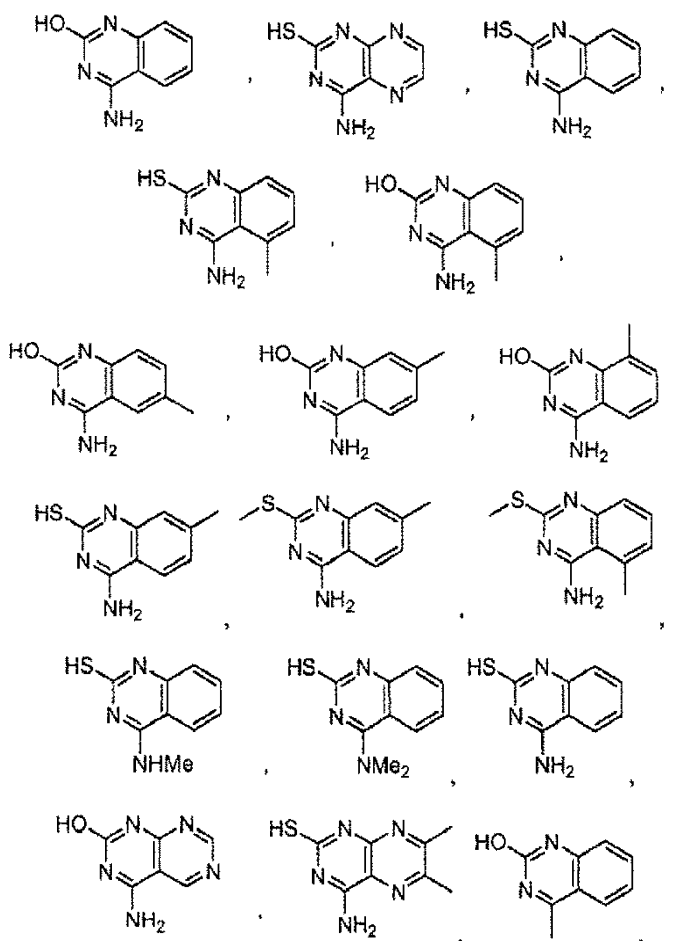
5

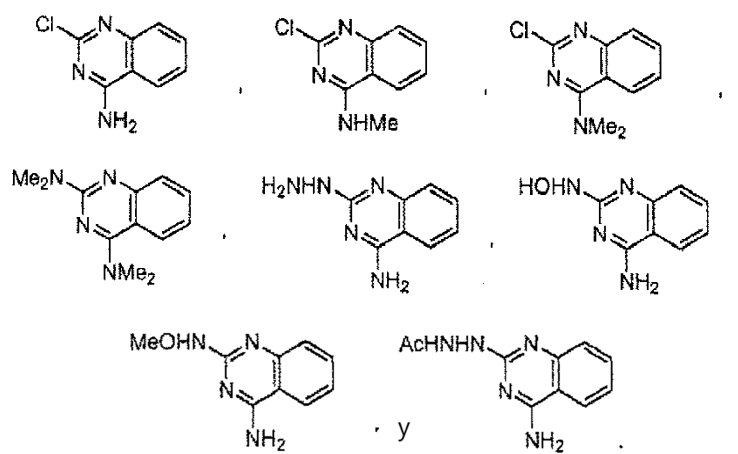
en donde D es halógeno, $-OR^{15}$, $-NH-OR^{15}$, $-NH-NHR^{15}$, $-S(O)_eR^{15}$, o $-NR^{15}R^{16}$.

En un ejemplo de fórmula (IIIc), R^{35} , R^{36} , R^{37} , y R^{38} son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido. Es preferido que H sea $-C(R^{35})-$; I sea $-C(R^{36})-$; J sea $-(R^{37})-$; y K sea $-C(R^{38})-$.

10

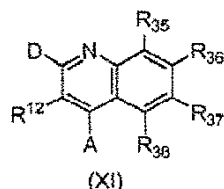
En algunos ejemplos de fórmula (IIIc), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en





5 o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (XI):



en donde,

R¹² es hidrógeno, -OH, -SH, -CN, -CH₂OH o -CO₂H;

10 D es -OH o -SH; y

A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃;

con la condición de que cuando R¹² es hidrógeno, entonces R³⁵, R³⁶, R³⁷, y R³⁸ no son hidrógeno.

15 En un ejemplo de fórmula (XI), R¹² es -OH, -SH, -CN, -CH₂OH o -CO₂H; y A es -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃.

En algunos ejemplos de fórmula (XI),

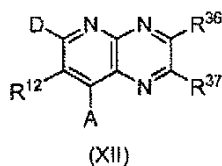
cuando R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁵ son hidrógeno, D es -OH, y A es -CO₂H; entonces R¹² no es -CO₂H o -OH;

cuando R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁵ son hidrógeno, D es -OH, y A es -NH₂; entonces R¹² no es -CO₂H o CN;

20 cuando R³⁶, R³⁸ y R³⁵ son hidrógeno, R³⁷ es -OMe, D es -OH, y A es -CH₂OH; entonces R¹² no es -CH₂OH; y

cuando R³⁶, R³⁸ y R³⁵ son hidrógeno, R³⁷ es hidrógeno o metilo, D es -OH, y A es -CO₂H; entonces R¹² no es -SH.

En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (XII):



en donde

25 R¹² es hidrógeno, -OH, -SH, -CN, -CH₂OH o -CO₂H;

D es -SH o -OH;

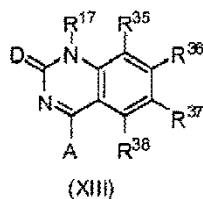
A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃;

R³⁶ es hidrógeno, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁴¹R⁴², -CO₂R⁴¹, -SO₂NR³⁹R⁴⁰, -NR³⁹SO₂R⁴⁰, -B(OR³⁹)(OR⁴⁰), -P(O)(OR³⁹)(OR⁴⁰) o -P(O)(R³⁹)(OR⁴⁰); y

5 R³⁷ es hidrógeno, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁴³R⁴⁴, -CO₂R⁴³, -SO₂NR⁴³R⁴⁴, -NR⁴³SO₂R⁴⁴, -B(OR⁴³)(OR⁴⁴), -P(O)(OR⁴³)(OR⁴⁴) o -P(O)(R⁴³)(OR⁴⁴).

En un ejemplo de fórmula (XII), R¹² es -OH, -SH, -CN, -CH₂OH o -CO₂H.

En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (XIII):



10 en donde:

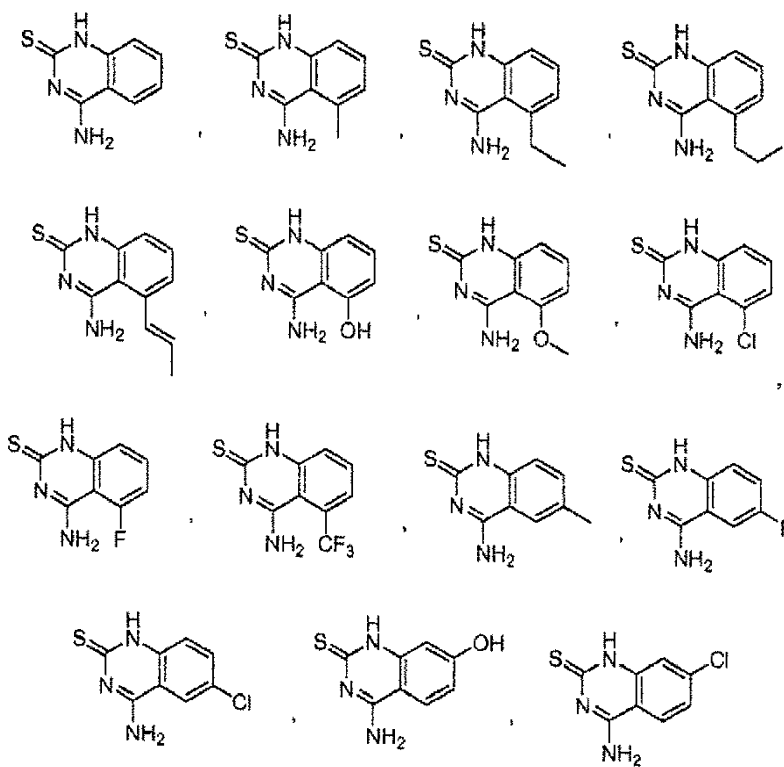
D es =O o =S;

A es -OH, NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃;

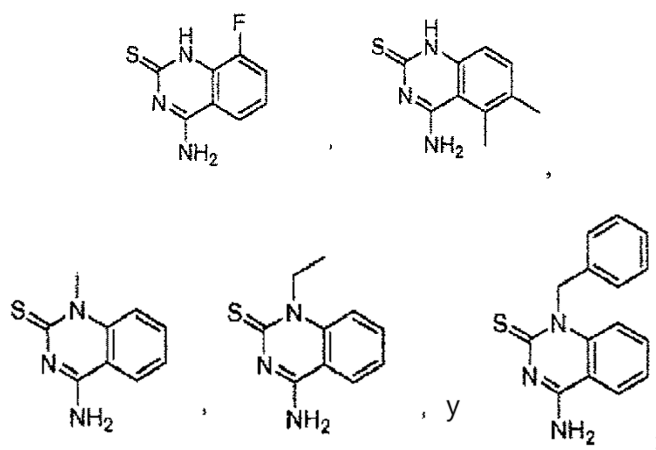
R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo.

15 En un ejemplo de fórmula (XIII), cuando A es -NH₂, y R³⁵, R³⁶, R³⁷ y R³⁸ son hidrógeno; entonces R¹⁷ no es metilo, etilo o fenilo.

En algunos ejemplos de fórmula (XIII), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

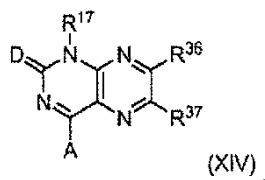


20



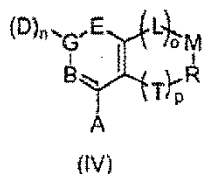
o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

- 5 En un ejemplo de fórmula (III), el compuesto tiene la fórmula estructural (XIV):



en donde A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃; y R¹⁷ es alquilo, arilo o arilalquilo.

- 10 En un ejemplo de fórmula (I), el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula estructural (IV):



en donde:

L es -CHR⁶⁰-, -NR⁴⁷-, -O- o -S-;

- 15 M es -CHR⁶¹-, -NR⁴⁸-, -O- o -S-;

R es -CHR⁶²-, -NR⁴⁹-, -O- o -S-;

T es -CHR⁶³-, -NR⁵⁰-, -O- o -S-;

o y p son independientemente 0, 1 o 2;

- 20 R⁶⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁶⁴, -S(O)_tR⁶⁴, -OCOR⁶⁴, -NR⁶⁴COR⁶⁵, -NR⁶⁴R⁶⁵, -CONR⁶⁴R⁶⁵, -CO₂R⁶⁴, -SO₂NR⁶⁴R⁶⁵, -NR⁶⁴SO₂R⁶⁵, -B(OR⁶⁴)(OR⁶⁵), -P(O)(OR⁶⁴)(OR⁶⁵) o -P(O)(R⁶⁴)(OR⁶⁵);

- 25 R⁶¹ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁶⁶, -S(O)_uR⁶⁶, -OCOR⁶⁶, -NR⁶⁶COR⁶⁷, -NR⁶⁶R⁶⁷, -CONR⁶⁶R⁶⁷, -CO₂R⁶⁶, -SO₂NR⁶⁶R⁶⁷, -NR⁶⁶SO₂R⁶⁷, -B(OR⁶⁶)(OR⁶⁷), -P(O)(OR⁶⁶)(OR⁶⁷) o -P(O)(R⁶⁶)(OR⁶⁷);

R⁶² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o

heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁶⁸, -S(O)_vR⁶⁸, -OCOR⁶⁸, -NR⁶⁸COR⁶⁹, -NR⁶⁸R⁶⁹, -CONR⁶⁸R⁶⁹, -CO₂R⁶⁸, -SO₂NR⁶¹R⁶⁹, -NR⁶⁸SO₂R⁶⁹, -B(OR⁶⁸)(OR⁶⁹), -P(O)(OR⁶⁸)(OR⁶⁹) o -P(O)(R⁶⁸)(OR⁶⁹);

5 R⁶³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁷⁰, -S(O)_xR⁷⁰, -OCOR⁷⁰, -NR⁷⁰COR⁷¹, -NR⁷⁰R⁷¹, -CONR⁷⁰R⁷¹, -CO₂R⁷⁰, -SO₂NR⁷⁰R⁷¹, -NR⁷⁰SO₂R⁷¹, -B(OR⁷⁰)(OR⁷¹), -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷¹) o -P(O)(R⁷⁰)(OR⁷¹); o alternativamente R⁶⁰ y R⁶¹, R⁶¹ y R⁶², o R⁶² y R⁶³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

t, u, v y x son independientemente 0, 1 o 2;

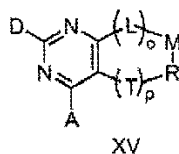
10 de R⁶⁴ a R⁷¹ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente R⁶⁴ y R⁶⁵, R⁶⁵ y R⁶⁷, R⁶⁸ y R⁶⁹, o R⁷⁰ y R⁷¹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

15 de R⁴⁷ a R⁵⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

con la condición de que como máximo solo uno de L, M, R y T es un heteroátomo.

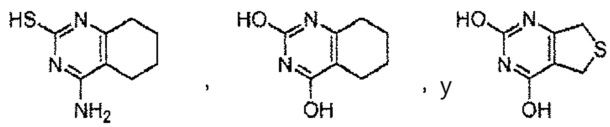
En un ejemplo de fórmula (IV), B es -N-, y E es -NR¹⁷- o -N-. Se prefiere que G sea -C-.

En un ejemplo de fórmula (IV), el compuesto tiene la fórmula estructural (XV):



20 en donde D es -SH o -OH; y A es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃.

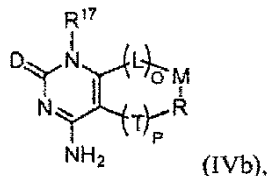
25 En algunos ejemplos de fórmula (XV), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

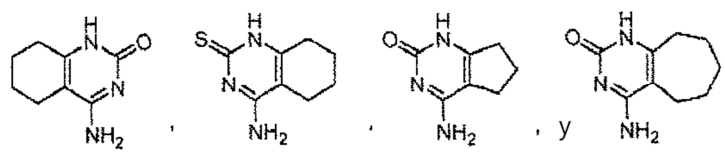
30 En un ejemplo de fórmula (IV), B es -N-; E es -NR¹⁷- o -N-; A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -OR⁹, -SR⁹, -CN, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹; y D es =O, =S, =N-OR¹⁵.

En un ejemplo de fórmula (IV), el compuesto tiene la fórmula estructural (IVb):



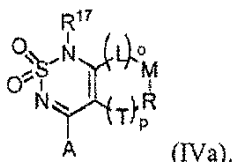
en donde L es -CHR⁶⁰-; M es -CHR⁶¹-; R es -CHR⁶²-; T es -CHR⁶³-.

35 En algunos ejemplos de fórmula (IV), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



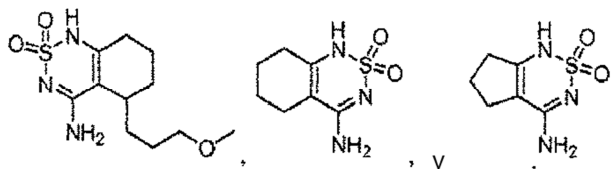
o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En uno de fórmula (IV), el compuesto de la presente invención tiene la fórmula estructural (IVa):



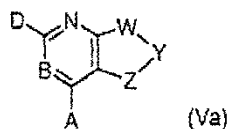
5 En un ejemplo de fórmula (IVa), L es -CHR⁶⁰-; M es -CHR⁶¹-; R es -CHR⁶²-; y T es -CHR⁶³-. Se prefiere que A sea hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -OR⁹, -SR⁹, -CN, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹¹, -NR⁹CSNR¹⁰R¹¹ o -NR⁹C(=NH)NR¹⁰R¹¹.

10 En algunos ejemplos de fórmula (IVa), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en:



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En un ejemplo de fórmula (II), el compuesto tiene la fórmula estructural (Va):



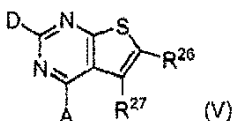
15 en donde D es hidrógeno, alquilo, arilo, halógeno, -OH, -NH₂, -SR¹⁵, -CH₃, -CO₂H o -CONH₂; A es -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHC(NH)NH₂, -CN, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, o -CH₂NHC(O)CH₃; y R¹⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo.

20 En un ejemplo de fórmula (Va), Y forma un enlace sencillo con W y un doble enlace con Z; W es -C(R²⁴)- o -N-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; y Z es -S-, -N(R²⁸), o -O-.

En una realización de fórmula (Va), Y forma un doble enlace con W y un enlace sencillo con Z; W es -S-, -N(R²⁵), o -O-; Y es -C(R²⁶)- o -N-; y Z es -C(R²⁷)- o -N-.

En algunos ejemplos de fórmula (Va), en donde B es -C(R¹²)-.

25 En un ejemplo de fórmula (Va), el compuesto tiene la fórmula estructural (V):



en donde:

R²⁶ es hidrógeno, alquilo, halógeno, -CO₂R⁵⁴, -CONR⁵⁴R⁵⁵, -SO₂NR⁵⁴R⁵⁵, NR⁵⁴SO₂R⁵⁵, -B(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), -P(O)(OR⁵⁴)(OR⁵⁵) o -P(O)(R¹⁴)(OR⁵⁵);

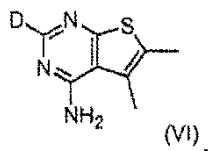
R^{27} es hidrógeno, alcoxi, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, $-CN$, $-C(O)NR^{56}R^{51}$, $-CO_2R^{56}$, $-SO_2NR^{56}R^{57}$, $-NR^{56}SO_2R^{57}$, $-B(OR^{56})(OR^{57})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{57})$ o $-P(O)(R^{56})(OR^{57})$; o alternativamente R^{52} y R^{53} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido y

- 5 R^{54} , R^{55} , R^{56} y R^{57} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R^{54} y R^{55} o R^{56} y R^{57} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

con la condición de que cuando R^{26} y R^{27} son hidrógeno, y D es $-SH$; entonces A es $-NH_2$. En un ejemplo de fórmula (V),

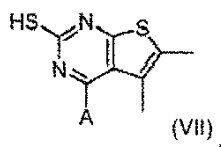
- 10 cuando D es metilo, A es dimetilamino, y R^{53} es hidrógeno; entonces R^{52} no es metilo, etilo o carboxilo;
 cuando D es metilo, A es dimetilamino, y R^{53} es metilo; entonces R^{52} no es metilo;
 cuando D es $-SCH_3$, A es dimetilamino, y R^{53} es hidrógeno; entonces R^{52} no es carboetoxi;
 cuando D es hidrógeno, A es dimetilamino, y R^{53} es hidrógeno; entonces R^{52} no es carboxilo o carboetoxi;
 cuando D es hidrógeno, A es dimetilamino y R^{53} es metilo; entonces R^{52} no es metilo;
 15 cuando D es hidrógeno, A es metilamino y R^{53} es hidrógeno; entonces R^{52} no es metilo, etilo o carboetoxi;
 cuando D es hidrógeno, A es metilamino y R^{53} es metilo; entonces R^{52} no es metilo o carboetoxi;
 cuando D es hidrógeno, A es metilamino y R^{53} es $-CH_2NMe$; entonces R^{52} no es metilo o carboetoxi;
 cuando D es fenilo, A es metilamino y R^{53} es hidrógeno entonces R^{52} no es metilo; y
 cuando D es fenilo, A es $-NH(CO)CH_3$ y R^{53} es metilo entonces R^{52} no es carbometoxi.

- 20 En un ejemplo de fórmula (V), el compuesto tiene la fórmula estructural (VI):



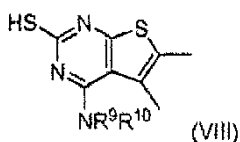
en donde D es hidrógeno, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenilo o bencilo.

En un ejemplo de fórmula (V), el compuesto tiene la fórmula estructural (VII):



- 25 en donde A es hidrógeno, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenilo o bencilo.

En un ejemplo de fórmula (V), el compuesto tiene la fórmula estructural (VIII):

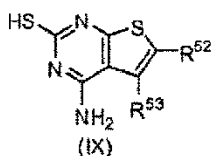


en donde

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-C_2H_5$, fenilo o bencilo; y

- 30 con la condición de que tanto R^9 como R^{10} no son hidrógeno.

En un ejemplo de fórmula (V), el compuesto tiene la fórmula estructural (IX):



en donde

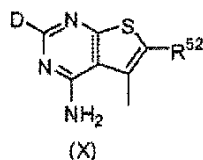
R^{52} es alquilo, alquilo sustituido, -CN, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -CO₂R⁵⁴, -SO₂NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴SO₂R⁵⁵, -B(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), -P(O)(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), o -P(O)(R⁵⁴)(OR⁵⁵);

5 R^{53} es alquilo, CO₂R⁵⁶ o -CONR⁵⁶R⁵⁷, -SO₂NR⁵⁶R⁵⁷, -NR⁵⁶SO₂R⁵⁷, -B(OR⁵⁶)(OR⁵⁷), -P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁷) o -P(O)(R⁵⁶)(OR⁵⁷); y

de R^{54} a R^{57} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R^{52} y R^{53} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

10

En un ejemplo de fórmula (V), el compuesto tiene la fórmula estructural (X):



en donde,

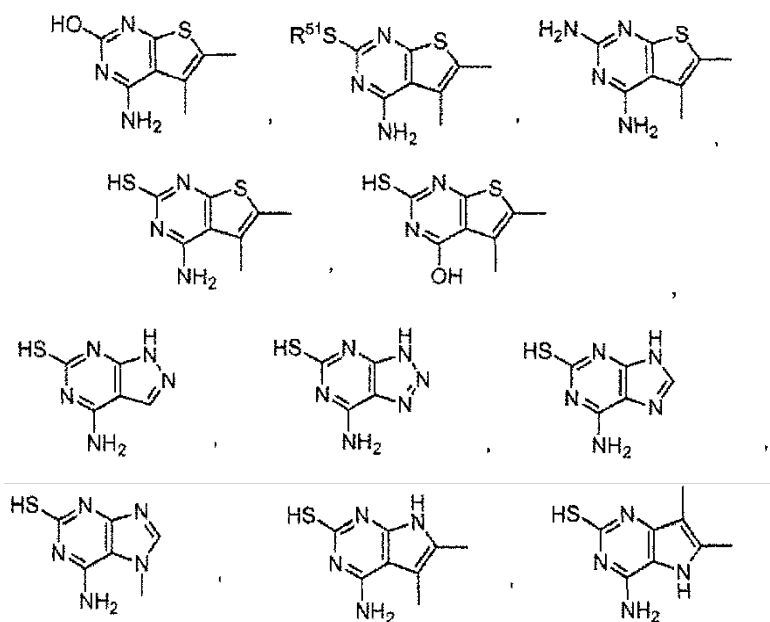
D es -OH, -SH o -NH₂,

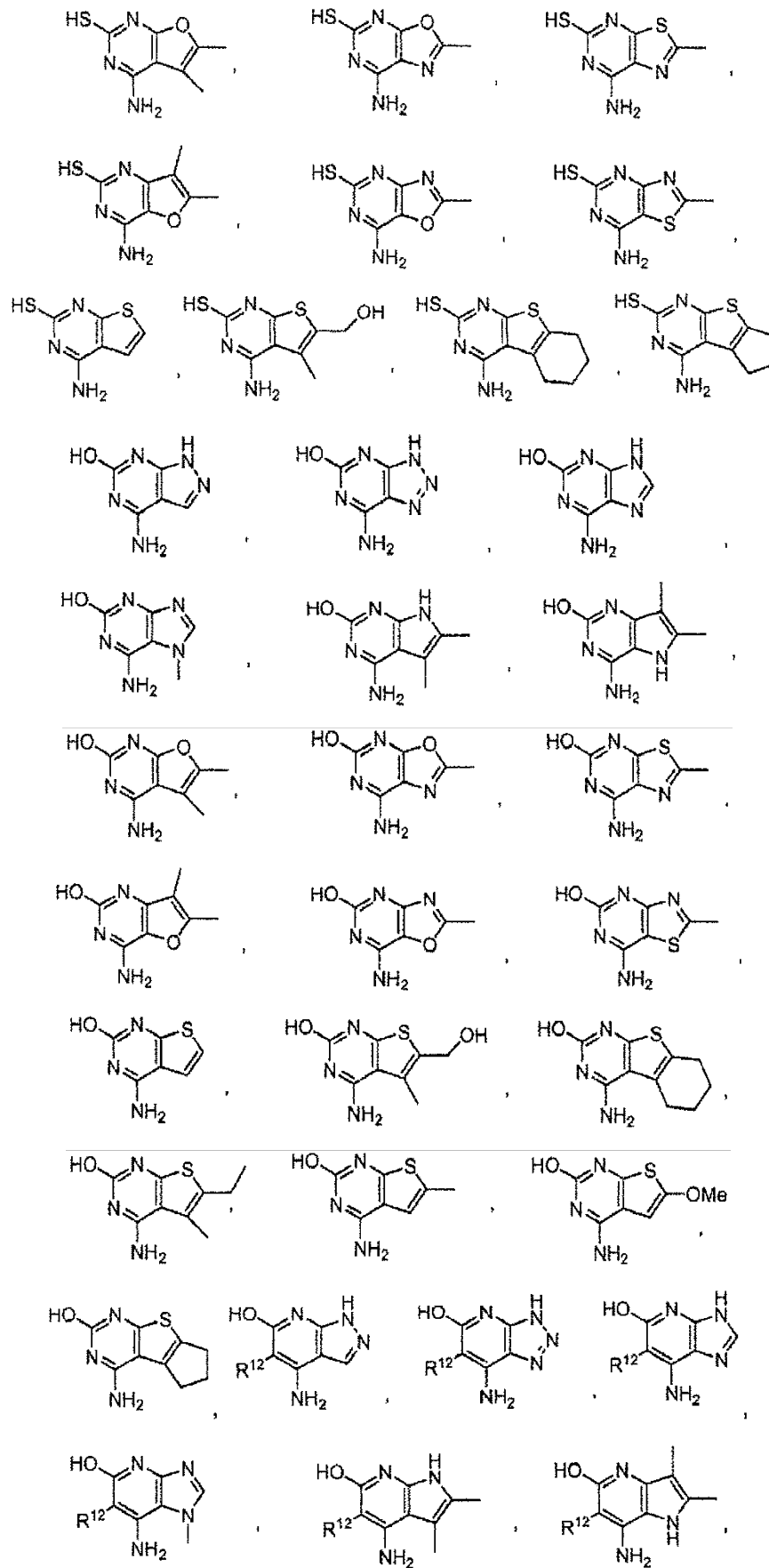
15 R^{52} es alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, -CN, -C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -CO₂R⁵⁴, -SO₂NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁴SO₂R⁵⁵, -B(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), -P(O)(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), -P(O)(R⁵⁴)(OR⁵⁵),

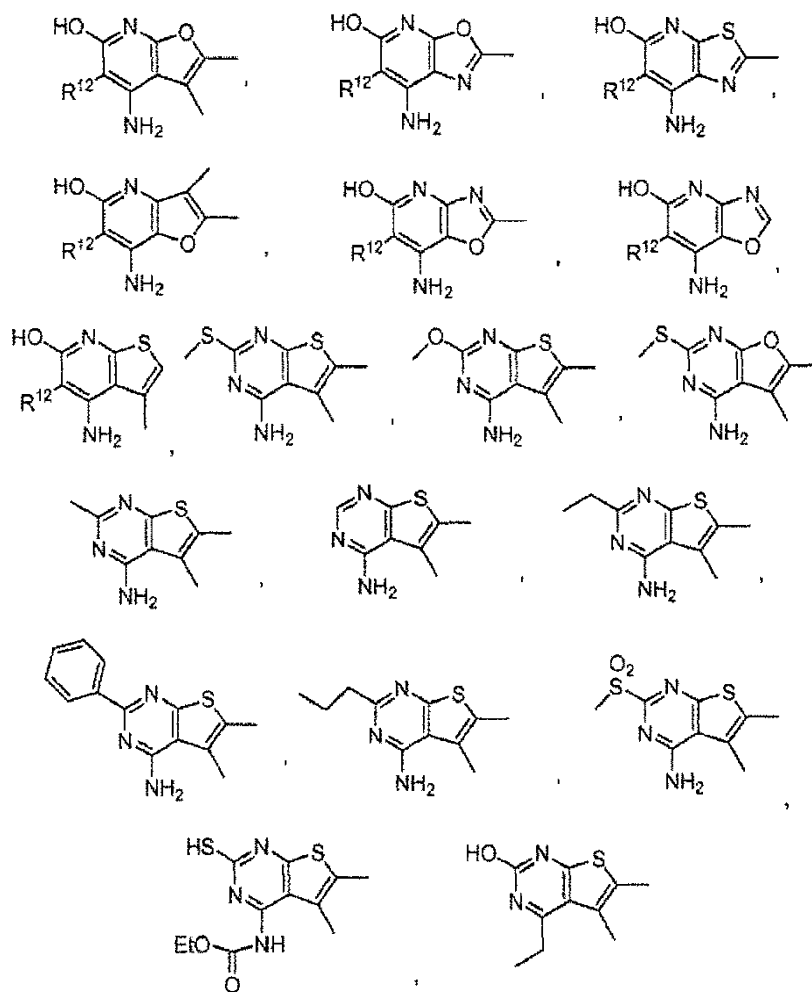
R^{54} y R^{55} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R^{54} y R^{55} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

20

En algunos ejemplos de fórmula (Va), el compuesto tiene la fórmula estructural seleccionado del grupo que consiste en







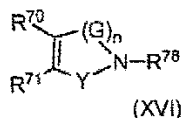
5

en donde,

R¹² es -OH, -SH, -CN, -CH₂OH o -CO₂H; y

10 R⁵¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, bencilo, o -CH₂CO₂CH₂CH₃, o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo. En algunos ejemplos, la sal de estos compuestos es la sal de hidrocloreuro o trifluoroacetato.

En otro ejemplo, el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene la fórmula estructural (XVI):



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo, en donde:

15 n es 1, 2 o 3;

cada G es independientemente -C(R⁷⁷)(R⁷⁹)-, -C(O)-, -NR⁷⁷- o -S(O)₂-;

con la condición de que cuando n es mayor que uno, G es -C(O)-, -C(S)-, -S(O)₂- o -NR⁷⁷-;

Y es -C(O)-, -C(S) o -S(O)₂-;

20 R⁷⁰ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁷², -S(O)_aR⁷², -NR⁷²R⁷³, -CONR⁷²R⁷³, -CO₂R¹², -NR⁷²CO₂R⁷³, -NR⁷²CONR⁷³R⁷⁴, -NR⁷²C(S)NR⁷³R⁷⁴ or -NR⁷²C(=NH)NR⁷³R⁷⁴, -SO₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷²SO₂R⁷³, -NR⁷²SO₂NR⁷³R⁷⁴, -B(OR⁷²)(OR⁷³), -P(O)(OR⁷²)(OR⁷³) o -P(O)(R⁷²)(OR⁷³);

a y b son independientemente 0,1 o 2;

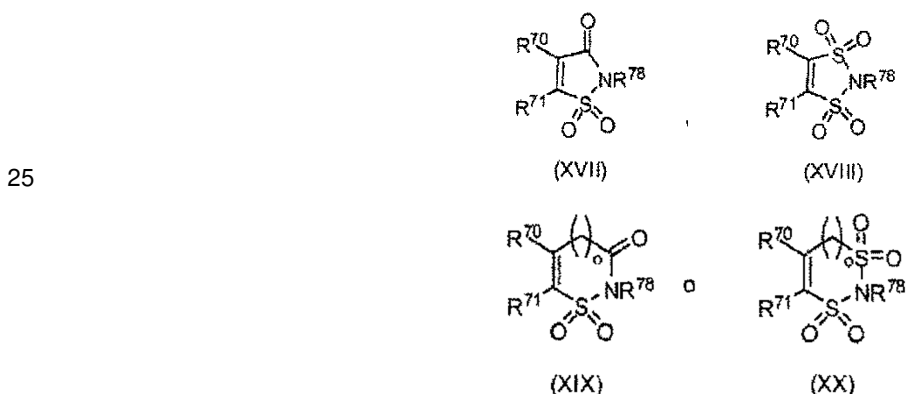
5 R^{71} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{74}$, $-\text{S}(\text{O})_b\text{R}^{74}$, $-\text{NR}^{74}\text{R}^{75}$, $-\text{CONR}^{74}\text{R}^{75}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{74}$, $-\text{NR}^{74}\text{CO}_2\text{R}^{75}$, $-\text{NR}^{74}\text{CONR}^{75}\text{R}^{76}$, $-\text{NR}^{74}\text{CSNR}^{75}\text{R}^{76}$ or $-\text{NR}^{74}\text{C}(\text{=NH})\text{NR}^{75}\text{R}^{76}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{74}\text{R}^{75}$, $-\text{NR}^{74}\text{SO}_2\text{R}^{75}$, $-\text{NR}^{74}\text{SO}_2\text{NR}^{75}\text{R}^{76}$, $-\text{B}(\text{OR}^{74})(\text{OR}^{74})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{74})(\text{OR}^{75})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{74})(\text{OR}^{75})$ o alternativamente, R^{71} y R^{72} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

10 de R^{72} a R^{76} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente, R^{72} y R^{73} , R^{73} y R^{74} , R^{74} y R^{75} y R^{75} y R^{76} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y

15 de R^{77} a R^{79} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente, R^{77} y R^{79} , junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

20 En algunos ejemplos de fórmula (XVI), cuando G es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^{78} es hidrógeno, R^{71} y R^{72} no forman un anillo de fenilo. En otras realizaciones, R^{70} y R^{71} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

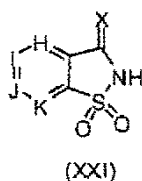
En otros ejemplos más de fórmula (XVI), se proporciona un compuesto de fórmula (XVII), (XVIII), (XIX) o (XX):



donde o es 1 o 2.

30 En algunos ejemplos, R^{70} y R^{71} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En otro ejemplo de fórmula (XVI), el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula estructural (XXI):



en donde:

X es O S;

H es -N- o $-\text{CR}^{81}-$;

I es -N- o -CR⁸²-;

J es -N- o -CR⁸³-;

K es -N- o -CR⁸⁴-;

con la condición de que no más de 2 de H, I, J o K son -N-;

- 5 R⁸¹ es hidrógeno, alcoxi, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁸⁵R⁸⁶, -CO₂R⁸⁵, -SO₂NR⁸⁵R⁸⁶, -NR⁸⁵SO₂R⁸⁶, -B(OR⁸⁵)(OR⁸⁶), -P(O)(OR⁸⁵)(OR⁸⁶) o -P(O)(R⁸⁵)(OR⁸⁶);

- 10 R⁸² es hidrógeno, alcoxi, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁸⁸R⁸⁷, -CO₂R⁸⁸, -SO₂NR⁸⁸R⁸⁷, -NR⁸⁸SO₂R⁸⁷, -B(OR⁸⁸)(OR⁸⁷), -P(O)(OR⁸⁸)(OR⁸⁷) o -P(O)(R⁸⁸)(OR⁸⁷);

R⁸³ es hidrógeno, alcoxi, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁹⁰R⁸⁹, -CO₂R⁹⁰, -SO₂NR⁹⁰R⁸⁹, -NR⁹⁰SO₂R⁸⁹, -B(OR⁹⁰)(OR⁸⁹), -P(O)(OR⁹⁰)(OR⁸⁹) o -P(O)(R⁹⁰)(OR⁸⁹);

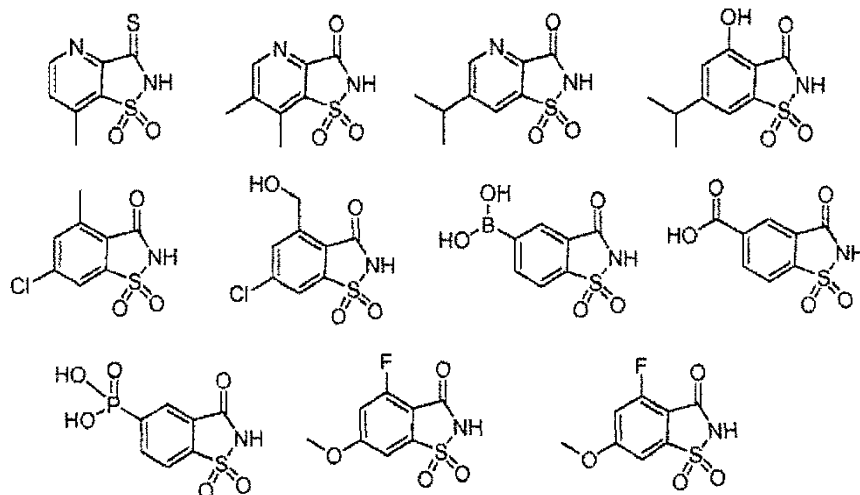
- 15 R⁸⁴ es hidrógeno, alcoxi, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NR⁹²R⁹¹, -CO₂R⁹⁰, -SO₂NR⁹²R⁹¹, -NR⁹²SO₂R⁹¹, -B(OR⁹²)(OR⁹¹) -P(O)(OR⁹²)(OR⁹¹) o -P(O)(R⁹²)(OR⁹¹) y

- 20 de R⁸⁵ a R⁹¹ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente R⁸⁵ y R⁸⁶, R⁸⁷ y R⁸⁸, R⁸⁹ y R⁹⁰, o R⁹¹ y R⁹² junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

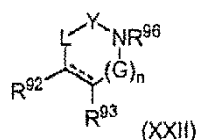
con la condición de que R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴ no son todos hidrógeno.

- 25 En algunos ejemplos de fórmula (XXII), R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴ son independientemente hidrógeno, alcoxi, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -C(O)NHMe, -CO₂H, -CO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -NHSO₂CH₃, -B(OH)₂ o -P(O)(OH)₂.

En otros ejemplos más de fórmula (XXII), se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:



- 30 En otro ejemplo, el modificador del ligando del receptor quimiosensorial es un compuesto que tiene una fórmula de estructura (XXII):



o un tautómero, sal, solvato y/o éster del mismo, en donde:

cada G es independientemente -C(R⁹⁴)(R⁹⁵)-, -C(O)-, -NR⁹⁴- o -S(O)₂-;

n es 1, 2 o 3;

con la condición de que cuando n es mayor que uno, entonces solo un G es -C(O)-, -S(O)₂- o -NR⁹⁴-;

Y es -C(O)-, -C(S)- o -S(O)₂-;

L es -C(R¹⁰⁴)(R¹⁰⁵)-, -O-, o -NR¹⁰⁴-;

- 5 R⁹² es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR⁹⁸, -S(O)₂R⁹⁸, -NR⁹⁸R⁹⁹, -CONR⁹⁸R⁹⁹, -CO₂R⁹⁸, -NR⁹⁹CO₂R⁹⁹, -NR⁹⁸CONR⁹⁹R¹⁰⁰, -NR⁹⁸CSNR⁹⁹R¹⁰⁰ or -NR⁹⁸C(=NH)NR⁹⁹R¹⁰⁰, -SO₂NR⁹⁸R⁹⁹, -NR⁹⁸SO₂R⁹⁹, -NR⁹⁸SO₂NR⁹⁹R¹⁰⁰, -B(OR⁹⁸)(OR⁹⁸), -P(O)(OR⁹⁸)(OR⁹⁹) o -P(O)(R⁹⁸)(OR⁹⁹);
- 10 R⁹³ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR¹⁰⁰, -S(O)₂R¹⁰¹, -NR¹⁰¹R¹⁰², -CONR¹⁰¹R¹⁰², -CO₂R¹⁰¹, -NR¹⁰¹CO₂R¹⁰², -NR¹⁰¹CONR¹⁰¹R¹⁰³, -NR¹⁰¹CSNR¹⁰²R¹⁰³ o -NR¹⁰¹C(=NH)NR¹¹²R¹⁰³, -SO₂NR¹⁰¹R¹⁰², -NR¹⁰¹SO₂R¹⁰², -NR¹⁰¹SO₂NR¹⁰²R¹⁰³, -B(OR¹⁰¹)(OR¹⁰²), -P(O)(OR¹⁰¹)(OR¹⁰²), -P(O)(R¹⁰¹)(OR¹⁰²) o alternativamente, R⁹² y R⁹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido donde el anillo está opcionalmente condensado con otro anillo de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

y z son independientemente 0, 1 o 2;

- 20 de R⁹⁸ a R¹⁰³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente, R⁹⁸ y R⁹⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁰, R¹⁰¹ y R¹⁰², o R¹⁰² y R¹⁰³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

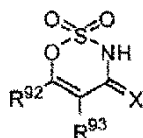
- 25 de R⁹⁴ a R⁹⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o alternativamente, R⁹⁴ y R⁹⁵, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

- 30 R⁹⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

- 35 de R¹⁰⁴ a R¹⁰⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, o alternativamente, R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

En algunos ejemplos, cuando L es O, R⁹⁵ es hidrógeno, R⁹² es metilo y el enlace que conecta los átomos de carbono unidos a R⁹² y R⁹³ es un doble enlace, entonces R⁹³ no es hidrógeno.

En algunos ejemplos de fórmula (XXII), se proporciona un compuesto de fórmula estructural (XXIII):



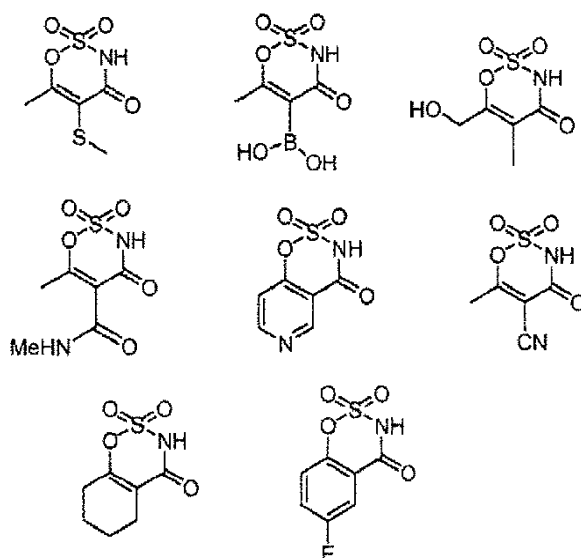
(XXIII)

- 40 donde cuando R⁹² es -CH₃ entonces R⁹³ no es hidrógeno y que tanto R⁹² como R⁹³ no son hidrógeno.

- En algunos ejemplos de fórmula (XXII), R⁹² y R⁹³ son independientemente hidrógeno, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, alquilo, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, halógeno, cloro, fluoro, -CH₂OCH₃, -CN, -SCH₃, -C(O)NHMe, -CO₂H, -CO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -NHCO₂CH₃, -B(OH)₂ o -P(O)(OH)₂. En otras realizaciones, R⁹² y R⁹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo.

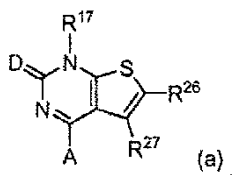
- 45

En otros ejemplos de fórmula (XXII), se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:

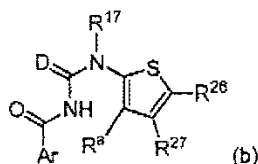


5 Las definiciones y sustituyentes para diferentes géneros y subgéneros de los presentes compuestos se han descrito antes en detalle. El experto en la técnica debe entender que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos antes no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable. Por "especie o compuesto inoperable" se entiende una estructura de compuesto que viola el principio científico relevante (tal como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecte con más de cuatro enlaces covalentes) o es tan inestable que la separación del compuesto de una reacción es imposible (tal como, por ejemplo, más de tres grupos carbonilo que se conecten entre sí de forma continua).

10 La presente descripción también describe un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (a):

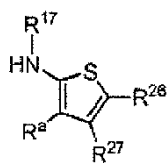


que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (b)

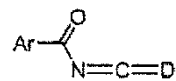


15 con una base, en donde D es oxígeno o azufre; A es -NH₂ o -OR^b; R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido; R²⁶ y R²⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_hR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³², -CO₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², o -NR³¹SO₂R³²; o alternativamente R²⁶ y R²⁷, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; Ar es arilo o arilo sustituido; y R^a es -CN, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)N(R^b)₂; cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; h es 0, 1 o 2; y R³¹ y R³² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R³¹ y R³², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Se prefiere que la base sea una base inorgánica, tal como NaOH.

30 En un ejemplo, se prepara el compuesto que tiene la fórmula estructural (b) haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (c):



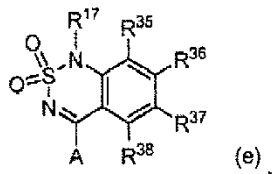
(c), con un compuesto que tiene la fórmula estructural (d):



(d).

Preferiblemente el grupo Ar anterior es fenilo o fenilo sustituido.

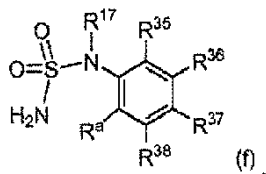
La presente descripción también describe un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural (e):



(e),

5

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (f)



(f),

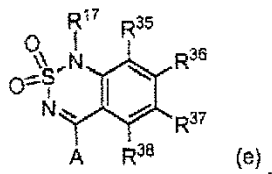
10

15

20

con una base, en donde A es $-\text{NH}_2$ o $-\text{OR}^b$; R^{17} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido; R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, halógeno, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{41}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, y $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$; o alternativamente, R^{35} y R^{36} , R^{36} y R^{37} , o R^{37} y R^{38} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; R^a es $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$; cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; y R^{41} y R^{42} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R^{41} y R^{42} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo. Se prefiere que la base sea una base inorgánica, tal como NaOH.

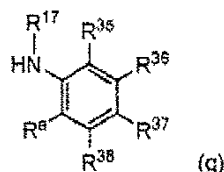
La presente descripción también describe un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene la fórmula estructural (e):



(e),

25

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (g)



(g)

30

con $\text{NH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ o $\text{Cl-S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ en presencia de una base para proporcionar directamente un compuesto que tiene la fórmula estructural (e); o alternativamente para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (f) de la reivindicación 221 que se hace reaccionar además con una base para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula estructural (e). Se prefiere que la base sea una base orgánica, tal como DBU.

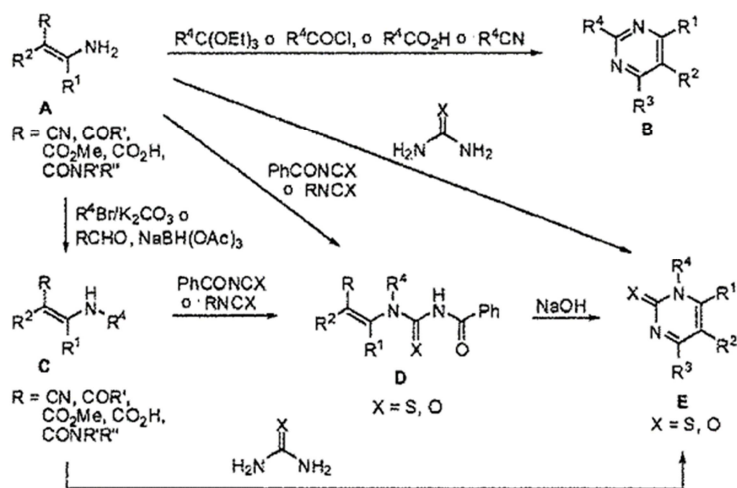
En general, los compuestos de la presente invención, p. ej., compuestos con las fórmulas descritas en la presente memoria, se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos antes y los siguientes procedimientos y/o esquemas de ejemplo.

5 Como se ha descrito en lo que antecede, una sal del compuesto de la presente invención generalmente se puede formar haciendo reaccionar el compuesto con un ácido o base. En una realización, la presente invención proporciona además un método sintético para preparar una sal del compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas estructurales mencionadas anteriormente a gran escala. El método sintético permite la preparación de una gran cantidad de una sal del compuesto presente de manera rápida y económica. El método sintético se puede aplicar en un entorno de laboratorio o en un entorno industrial. Un ejemplo del método sintético se describe con detalle en el ejemplo 165 en lo sucesivo.

En general, los compuestos de la presente invención, p. ej., los compuestos con las fórmulas descritas en la presente memoria se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes procedimientos y/o esquemas de ejemplo.

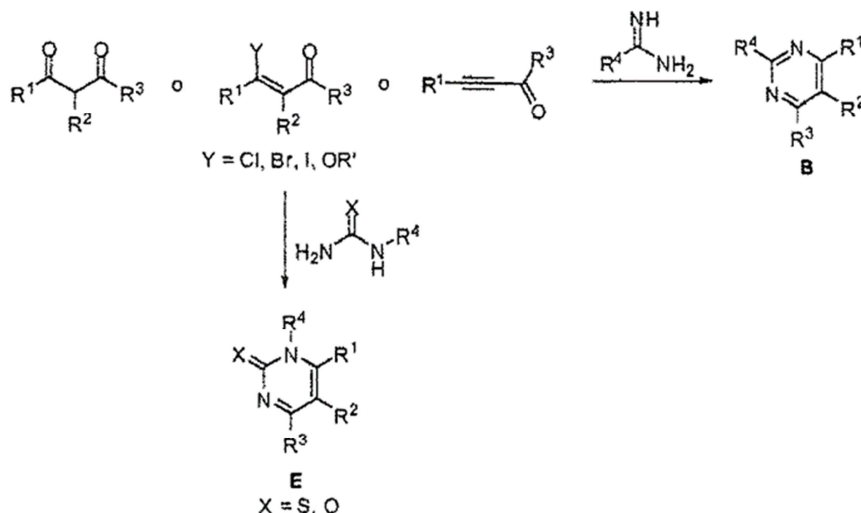
15 Las pirimidinas **B** que incluyen derivados de pirimidina condensados, tales como quinazolinas y pirido[2,3-d]pirimidinas, se sintetizan a partir de derivados de 2-amino-nitrilos, 2-amino-cetonas o 2-amino-carboxilo **A** por reacción con los correspondientes derivados de carboxilo como se ilustra en el esquema. 1 (Rad-Moghadam et al., *J. of Heterocyclic Chem.* 2006, 43, 913; Roy et al., *J. Org. Chem.* 2006, 71, 382; Jung et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 955; Khabnadideh et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 2637). El grupo amino en el material de partida **A** se puede funcionalizar más por alquilación (Brown et al., *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1771) o aminación reductora. (Uehling et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2758, etc.) para proporcionar los correspondientes derivados N-monosustituídos de 2-amino nitrilos, 2-amino-cetonas o 2-amino-carboxilo **C**. La reacción de acoplamiento de **A** o **C** con iso(tio)cianatos como, p. ej., benzoiliso(tio)cianatos y la posterior ciclación por tratamiento con NaOH proporciona los derivados de pirimidina-2(1H)-(ti)ona **E** que incluye, pero no se limitan a pirimidin-2(1H)-(ti)onas condensadas, tales como derivados de quinazolín-2(1H)-(ti)ona y pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-(ti)ona (El-Sherbeny et al., *Med. Chem. Rev.* 2000, 10, 122 y referencias citadas en el mismo; Reddy et al., *Synthetic Commun.* 1988, 18, 525; Wilson, *Org. Lett.* 2001, 3, 585, y las referencias citadas en el mismo). La ciclación directa de **A** o **C** con (tio)ureas en presencia de NaOH también da como resultado en la formación de derivados de pirimidin-2(1H)-(ti)ona **E** (Esquema 1) (Naganawa et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 7121 y las referencias citadas en el mismo).

Esquema 1



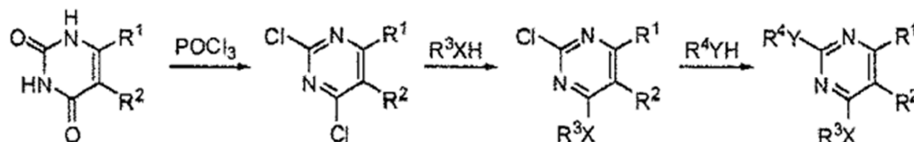
30 Las pirimidinas **B** y las pirimidina-2(1H)-(ti)onas **E** también se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de 1,3-dicarbonilo y los derivados de carbonilo α,β -insaturados por condensación con guanidinas, amidinas o derivados de (tio)urea como se muestra en el esquema 2 (Sharma et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 83, y las referencias citadas en el mismo; Bellur et al., *Tetrahedron* 2006, 62, 5426 y las referencias citadas en el mismo; Hauser et al., *J. Org. Chem.* 1953, 18, 588).

Esquema 2



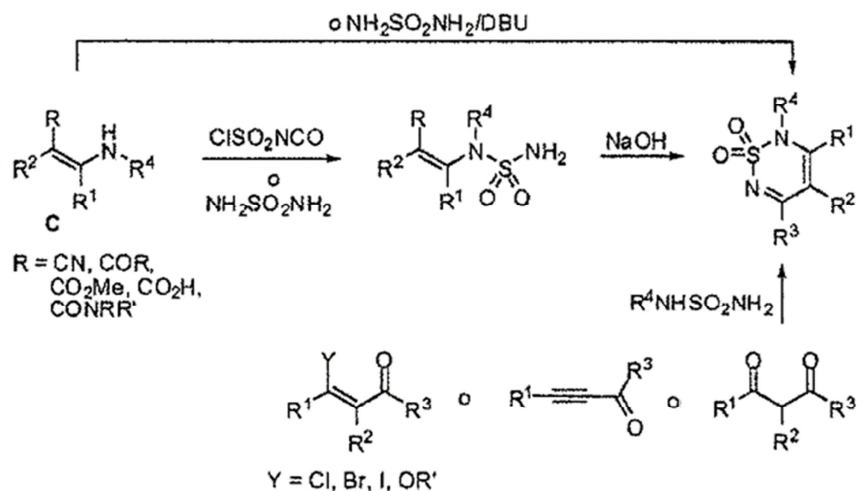
Se pueden sintetizar varios derivados de pirimidinas y pirimidina-2(1H)-(ti)onas, así como sus derivados de pirimidinas y pirimidina-2(1H)-(ti)ona condensados, tales como quinazolininas y quinazolin-2(1H)-onas, a partir de derivados de pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, así como las pirimidina-2,4(1H,3H)-dionas condensadas, tales como los derivados de quinazolina-2,4(1H,3H)-diona y pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (esquema 3). La reacción de los derivados de pirimidina-2,4(1H,3H)-diona con fosgeno o POCl_3 proporciona los correspondientes 2,4-dicloropirimidinas (Lee et al., *Synlett*. 2006, 65 y referencias citadas en el mismo). Los desplazamientos posteriores de los dos cloruros con varios nucleófilos daban como resultado la formación de pirimidinas y pirimidina-2(1H)-(ti)onas, así como derivados de pirimidina y pirimidina-2(1H)-(ti)ona condensados (Kanuma et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3853 y las referencias citadas en el mismo; Liu et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 668; Wilson et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 2007, 15, 77; Boarland et al., *J. Chem. Soc.* 1951, 1218).

Esquema 3



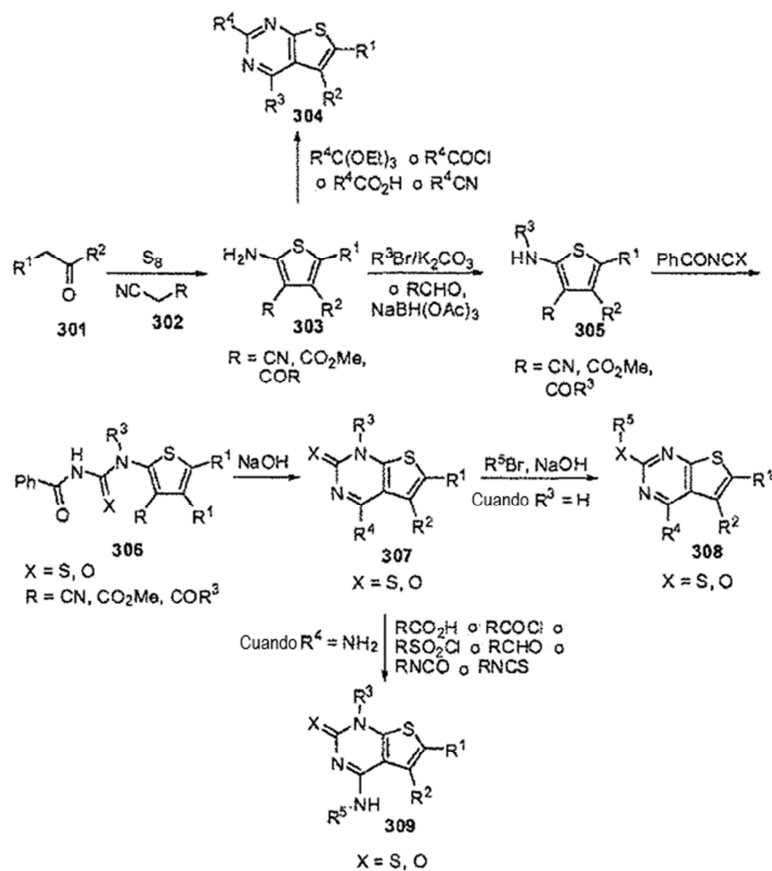
De forma similar, los derivados de [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxidos y [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido condensado tales como, por ejemplo, 1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxidos también se sintetizan a partir de derivados de 2-amino-nitriles, 2-amino-cetonas, o 2-amino-carboxilo **A** o **C** (esquema 4), por reacción con $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (Hirayama et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 1509; Kanbe et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4090 y referencias citadas en los mismos) o $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ (Maryanoff et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3496, y referencias citadas en los mismos) y seguido de ciclación en presencia de NaOH (Goya et al., *Heterocycles*, 1986, 24, 3451; Albrecht et al., *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4191; Goya et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1984, 317, 777). La condensación de los correspondientes derivados de 1,3-dicarbonilo, carbonilo α,β -insaturados con derivados de sulfamida (esquema 4) también da como resultado la formación de derivados de [1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido (Wright, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1905).

Esquema 4



Se describen métodos para la síntesis de derivados de tieno[2,3-d]pirimidina en el esquema 5. Los derivados de 2-amino-tiofeno **303** se sintetizan por la reacción de Gewald (Chen et al., *Synthetic Communication* 2004, 34, 3801 y referencias citadas en el mismo; Elmegeed et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 1283 y referencias citadas en el mismo). El compuesto **303** se puede ciclar con los correspondientes derivados de carboxilo para dar los derivados de tieno[2,3-d]pirimidina **304** (Rad-Moghadam, *J. Heterocyclic Chem.* 2006, 43, 913; Seijas et al., *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2215, y referencias citadas en el mismo; Jung et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 955).

Esquema 5



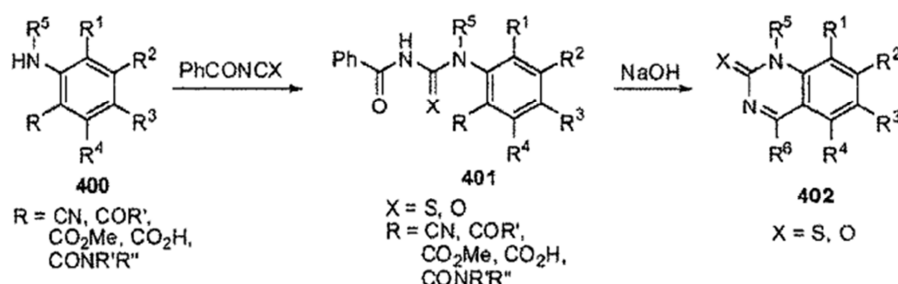
10

Los derivados de 2-amino tiofeno **303** se pueden alquilar además por tratamiento con $\text{R}_3\text{Br/K}_2\text{CO}_3$ o con RCHO/NaBH(OAc)_3 para dar los derivados de 2-amino-tiofeno N-alquilados **305** (Brown et al., *J. Med. Chem* 1990, 33, 1771; Uehling et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2758 y referencias citadas en el mismo), que después se hacen reaccionar, por ejemplo, con benzoiliso(tio)cianato para dar los correspondientes derivados de benzoilo(tio)urea **306**.

Los compuestos **306** se pueden ciclar por tratamiento con NaOH para dar los derivados de tieno[2,3-d]pirimidina **7** (El-Sherbeny et al., *Med. Chem. Rev.* 2000, 10, 122, y referencias citadas en el mismo; Reddy et al., *Synthetic Commun.* 1988, 18, 525; Wilson, *Org. Lett.* 2001, 3, 585 y referencias citadas en los mismos). Cuando $R^3 = H$, los compuestos **307** se pueden hacer reaccionar con $R_5Br/NaOH$ para dar los productos alquilados **8** (Hirota et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 2715.). Cuando $R^4 = NH_2$, el grupo amino se puede funcionalizar más para dar los productos **309**.

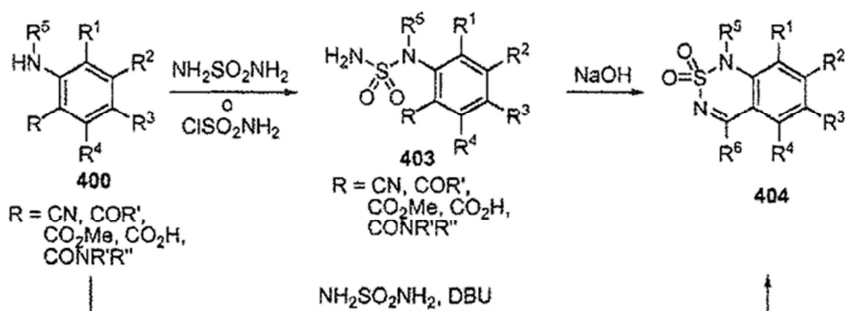
De forma similar los derivados de quinazolin-2(1H)-ona y quinazolin-2(1H)-iona **402** se sintetizaron a partir de varios derivados de ácido 2-aminobenzoico, derivados de 2-aminobenzonitrilo, derivados de 2-aminoacetofenona y derivados de 2-aminobenzamida **400** como se muestra en el esquema 6. La reacción de acoplamiento de los compuestos **400** con benzoil-iso(tio)cianatos lead conduce a la formación de los correspondientes derivados de benzoil-(tio)urea **401**. Su ciclación en presencia de NaOH proporciona los derivados de quinazolin-2(1H)-(ti)ona **402** (El-Sherbeny, *Med. Chem. Rev.* 2000, 10, 122 y referencias citadas en el mismo; Reddy et al., *Synthetic Commun.* 1988, 18, 525; Wilson, *Org. Lett.* 2001, 3, 585 y referencias citadas en el mismo).

Esquema 6



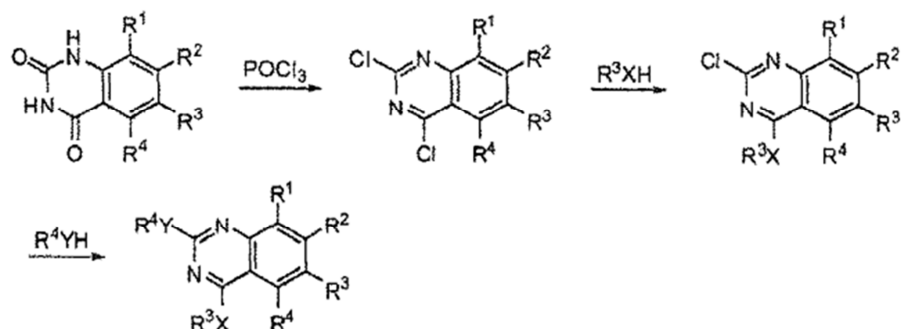
Los derivados de 1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido **404** se sintetizan a partir de los mismos materiales de partida **400** (esquema 7) por sus reacciones con sulfamida o cloruro de sulfamoilo, seguido de ciclación con NaOH. La reacción directa de los compuestos **400** con sulfamida en presencia de DBU a la temperatura elevada también daba como resultado la formación de derivados de 1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido **404** (Maryanoff et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3496, y referencias citadas en el mismo).

Esquema 7



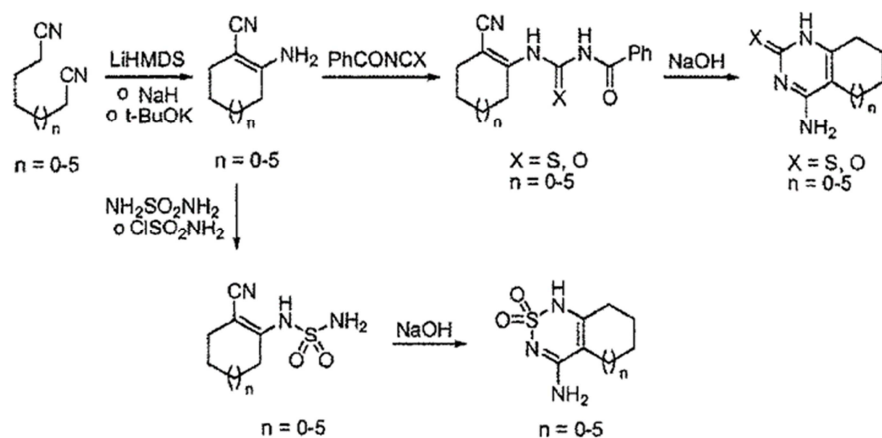
Los derivados de quinazolina también se sintetizan a partir de quinazolina-2,4(1H,3H)-dionas (esquema 8). La reacción de las quinazolina-2,4(1H,3H)-dionas con $POCl_3$ proporcionaba las correspondientes dicloroquinazolinas (Zunszain et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 2005, 13, 3681 y referencias citadas en el mismo). Los posteriores desplazamientos de los dos cloruros con diferentes nucleófilos daban como resultado la formación de derivados de quinazolina (esquema 8) (Kanuma et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3853 y referencias citadas en el mismo; Blackburn, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2621).

Esquema 8



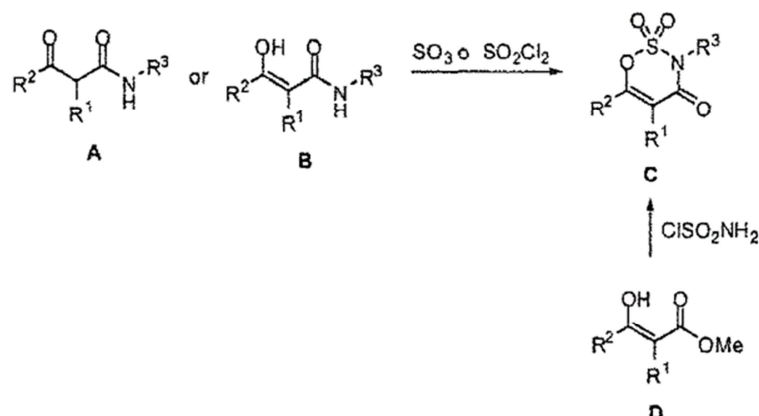
Los derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2(1H)-(ti)ona y derivados de 2,2-dióxido de 4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina así como análogos estructurales con diferentes tamaños de anillos, como se muestra en el esquema 9, se sintetizan en general de acuerdo con los métodos descritos en el mismo. La ciclación de Torpe-Ziegler de dinitrilos en presencia de base proporciona los derivados de nitrilo β-amino-α,β-insaturados (Winkler et al., *Tetrahedron* 2005, 61, 4249; Yoshizawa et al., *Green Chem.* 2002, 4, 68, y referencias citadas en los mismos; Rodriguez-Hahn et al., *Synthetic Commun.* 1984, 14, 967, y referencias citadas en el mismo; Francis et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2899). Los nitrilos β-amino-α,β-insaturados se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, con benziliso(tio)cianato y posteriormente ciclar por tratamiento con NaOH para proporcionar los derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2(1H)-(ti)ona (El-Sherbeny et al., *Med. Chem. Rev.* 2000, 10, 122, y referencias citadas en el mismo; Reddy et al., *Synthetic Commun.* 1988, 18, 525) así como sus análogos estructurales con diferentes tamaños de anillo (esquema 9). La reacción similar de derivados de nitrilos β-amino-α,β-insaturados con cloruro de sulfamoilo, seguido de tratamiento con NaOH proporciona los derivados de 4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido, así como análogos estructurales con diferentes tamaños de anillo (esquema 9) (Hirayama et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 1509; Kanbe et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4090 y referencias citadas en el mismo).

Esquema 9



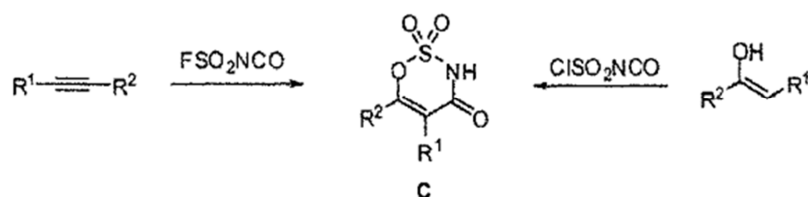
Los derivados de acesulfamo y acesulfamo condensado **C** tales como benzo[*e*][1,2,3]oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxidos se pueden sintetizar por la reacción de derivados de 1,3-dicarbonilo **A** o derivados de 2-hidroxi-carboxilo **B** y **D** con SO_3 o ClSO_2NH_2 , como se describe en el esquema 10 (Linkies et al., *Synthesis* 1990, 405 y referencias citadas en el mismo; Ahmed et al., *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4112; Ahmed et al., *Heterocycles* 1989, 29, 1391).

Esquema 10



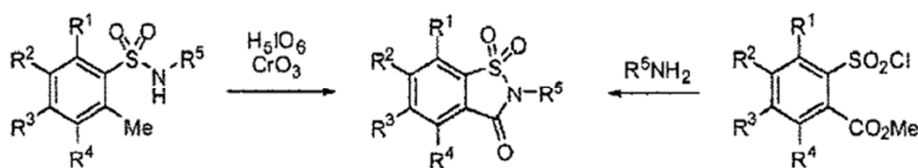
Los derivados de acesulfamo **C** también se pueden sintetizar por ciclación de alquinos o enoles con FSO₂NCO (Clauss et al., *Tetrahedron Lett.* 1970, 2, 119) o ClSO₂NCO (Rasmussen et al., *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2114; Etter et al., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5405; Tripathi et al., *Indian J. Chem. Sect. B* 1987, 26B, 1082.) como se muestra en el esquema 11.

Esquema 11



Los derivados de sacarina se pueden sintetizar por ciclación oxidativa directa de N-alquil-o-metil-arenosulfonamidas como se muestra en el esquema 12 (Xu et al., *Tetrahedron* 2006, 62, 7902 y referencias citadas en el mismo; Pal et al., *Letters in Drug Design & Discovery* 2005, 2, 329). La ciclación de los derivados de cloruro de o-carboxil-arenosulfonilo con aminas primarias también puede proporcionar derivados de sacarina (Robinson et al., *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 19, 4483 y referencias citadas en el mismo; Yamada et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 7457 y referencias citadas en el mismo; Da Settimo et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6897). Otros derivados de isotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido condensados heteroaromáticos se pueden sintetizar de forma similar.

Esquema 12



De acuerdo con la presente descripción, se pueden usar modificadores del receptor quimiosensorial o modificadores del ligando del receptor quimiosensorial de la presente descripción para uno o más métodos de la presente descripción, p. ej., la modulación de un receptor quimiosensorial y/o sus ligandos. En general, los modificadores de receptores quimiosensoriales y los modificadores de ligandos de los receptores quimiosensoriales de la presente invención se proporcionan en una composición, tal como, p. ej., una composición ingerible. Como se usa en la presente memoria, una "composición ingerible" incluye cualquier sustancia destinada al consumo oral, ya sea sola o junto con otra sustancia. La composición ingerible incluye tanto "productos alimenticios o bebidas" como "productos no comestibles". Por "productos alimenticios o bebidas" se entiende cualquier producto comestible destinado al consumo humano o animal, que incluyen sólidos, semisólidos o líquidos (p. ej., bebidas). La expresión "productos no comestibles" o "composición no comestible" incluye suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (p. ej., cualquier alimento fresco o procesado que se afirma que tiene propiedades que promueven la salud y/o que previenen enfermedades más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), productos farmacéuticos y medicamentos sin receta, productos para el cuidado oral tales como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales edulcorados y otros productos para el cuidado personal que usan sucralosa u otros edulcorantes.

La composición ingerible también incluye composición farmacéutica, medicinal o comestible, o alternativamente en una formulación, p. ej., una formulación farmacéutica o medicinal o producto o formulación alimenticia de bebida.

5 En una realización, los modificadores del receptor quimiosensorial o los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial proporcionados por la presente invención se pueden usar en concentraciones muy bajas del orden de unas pocas partes por millón, en combinación con uno o más edulcorantes conocidos, naturales o artificiales, para así reducir la concentración del edulcorante conocido requerido para preparar una composición ingerible que tenga el grado deseado de dulzor.

10 Los edulcorantes conocidos o artificiales habitualmente usados, para usar en dichas combinaciones de edulcorantes incluyen, pero no se limitan a los edulcorantes de sacáridos comunes, p. ej., sacarosa, fructosa, glucosa y composiciones edulcorantes que comprenden azúcares naturales, tales como jarabe de maíz (incluido jarabe de maíz con alto contenido de fructosa) u otros jarabes o concentrados de edulcorantes derivados de fuentes naturales de frutas y vegetales, edulcorantes semisintéticos de "alcohol de azúcar" tales como eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina y similares, y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa y alitame. Los edulcorantes también incluyen ácido ciclámico, mogróside, tagatosa, maltosa, galactosa, manosa, sacarosa, fructosa, lactosa, neotamo y otros derivados del aspartamo, glucosa, D-triptófano, glicina, maltitol, lactitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenada (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), estevióside, rebaudiósido A y otros glucósidos basados en *Stevia* dulces, carrelamo y otros edulcorantes basados en guanidina, etc. El término "edulcorantes" también incluye combinaciones de edulcorantes como se describe en la presente memoria.

20 Los modificadores del receptor quimiosensorial y los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial de la presente invención también se pueden proporcionar, individualmente o en combinación, con cualquier composición ingerible conocida o descubierta posteriormente. Por ejemplo, la composición ingerible puede ser una composición comestible o una composición no compatible. Por "composición comestible", se entiende cualquier composición que pueda ser consumida como alimento por seres humanos o animales, incluyendo sólidos, gel, pasta, material espumoso, semisólidos, líquidos o mezclas de los mismos. Por "composición no comestible", se entiende cualquier composición destinada a ser consumida o usada por seres humanos o animales no como alimentos, incluyendo sólidos, gel, pasta, material espumoso, semisólidos, líquidos o mezclas de los mismos. La composición no comestible incluye, pero no se limita a la composición médica, que se refiere a una composición no comestible destinada a ser usada por seres humanos o animales con fines terapéuticos. Por "animal", se incluye cualquier animal no humano, tal como, p. ej., animales de granja y mascotas.

35 En una realización, los modificadores del receptor quimiosensorial y los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial se añaden a una composición no comestible o producto no comestible, tal como suplementos, nutracéuticos, productos alimenticios funcionales (p. ej., cualquier alimento fresco o procesado que se afirme que tiene propiedades que promueven la salud y/o propiedades que previenen enfermedades más allá de la función nutricional básica del suministro de nutrientes), productos farmacéuticos y medicamentos sin recetas, productos para el cuidado bucal como dentífricos y enjuagues bucales, productos cosméticos tales como bálsamos labiales edulcorados y otros productos para el cuidado personal que usan sucralosa y otros edulcorantes.

40 En general, el producto sin receta (OTC) y el producto de higiene oral en general se refieren al producto para uso doméstico y/o personal que se puede vender sin receta médica y/o sin una visita a un profesional médico. Los ejemplos de los productos OTC incluyen, pero no se limitan a vitaminas y suplementos dietéticos; analgésicos y/o anestésicos tópicos; remedios para la tos, resfriados y alergias; antihistaminas y/o remedios para las alergias; y combinaciones de los mismos. Las vitaminas y los suplementos dietéticos incluyen, pero no se limitan a vitaminas, suplementos dietéticos, tónicos/bebidas nutritivas embotelladas, vitaminas específicas para niños, suplementos dietéticos, cualquier otro producto de o relacionado con o que proporcione nutrición, y combinaciones de los mismos. Los analgésicos y/o anestésicos tópicos incluyen cualquier crema/pomada/gel tópico usado para aliviar los dolores y molestias superficiales o profundos, p. ej., dolor muscular; gel para dientes; parches con ingrediente analgésico; y combinaciones de los mismos. Los remedios para la tos, el resfriado y la alergia incluyen, pero no se limitan a descongestionantes, remedios para la tos, preparaciones faríngeas, confitería medicada, antihistaminas y remedios para la tos, el resfriado y la alergia específicos para niños; y productos combinados. Las antihistaminas y/o los remedios para las alergias incluyen, pero no se limitan a cualesquiera tratamientos sistémicos para la fiebre del heno, alergias nasales, mordeduras y picaduras de insectos. Los ejemplos de productos de higiene oral incluyen, pero no se limitan a tiras de limpieza bucal, pasta de dientes, cepillos de dientes, enjuagues bucales/enjuagues dentales, cuidado de dentaduras postizas, blanqueadores dentales domésticos refrescantes bucales e hilo dental.

55 En otra realización, los modificadores del receptor quimiosensorial y los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial se añaden a productos o formulaciones alimenticios o bebidas. Los ejemplos de productos o formulaciones alimenticios o bebidas incluyen, pero no se limitan a recubrimientos dulces, glaseados o barnizados para productos comestibles o cualquier entidad incluida en la categoría de sopas, la categoría alimentos procesados secos, la categoría de bebidas, la categoría de comida preparada, la categoría de alimentos enlatados o conservados, la categoría de alimentos procesados congelados, la categoría de alimentos procesados refrigerados, la categoría de alimentos aperitivos, la categoría de productos horneados, la categoría de productos de confitería, la categoría de productos lácteos, la categoría de helados, la categoría de sustitutos de comidas, la categoría de pasta

y fideos, y la categoría de salsas, aderezos, condimentos, la categoría de alimentos infantiles y/o la categoría de comida para untar.

En general, la categoría de sopas se refiere a sopa enlatada/en conserva, deshidratada, instantánea, refrigerada, UHT y congelada. Para los fines de esta definición, sopa(s) significa un alimento preparado a partir de carne, pollo, pescado, verduras, cereales, frutas y otros ingredientes, cocidos en un líquido que puede incluir piezas visibles de algunos o todos estos ingredientes. Puede ser claro (como caldo) o espeso (como crema), suave, puré o con tropezones, listo para servir, semicondensado o condensado y puede servirse caliente o frío, como primer plato o como plato principal de una comida o como un tentempié entre comidas (sorbido como una bebida). La sopa se puede usar como un ingrediente para preparar otros componentes de la comida y puede variar desde caldos (consomé) a salsas (cremas o sopas a base de queso).

La "categoría de alimentos culinarios y deshidratados" normalmente significa: (i) productos de ayuda para cocinar, tales como: polvos, gránulos, pastas, productos líquidos concentrados, incluyendo caldo concentrado, caldo y productos similares a caldos en forma de cubos prensados, comprimidos o polvo o granulados, que se venden por separado como producto terminado o como un ingrediente dentro de un producto, salsas y mezclas de recetas (independientemente de la tecnología); (ii) productos de soluciones de comidas tales como: sopas deshidratadas y liofilizadas, que incluyen mezclas de sopas deshidratadas, sopas instantáneas deshidratadas, sopas listas para cocinar deshidratadas, preparaciones deshidratadas o ambientales de platos preparados, comidas y platos individuales, que incluyen platos de pasta, patata y arroz; y (iii) productos de ornamento de comidas tales como: condimentos, adobos, aderezos para ensaladas, ingredientes para ensaladas, salsas para untar, empanados, mezclas para rebozar, comida para untar estable, salsa para barbacoa, mezclas de recetas líquidas, concentrados, salsas o mezclas de salsas, que incluyen mezclas de recetas para ensalada, vendidas como producto acabado o como un ingrediente dentro de un producto, sea deshidratado, líquido o congelado.

La categoría bebidas normalmente significa bebidas, mezclas de bebidas y concentrados, que incluyen, pero no se limitan a bebidas carbonatadas y no carbonatadas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, bebidas listas para beber, formulaciones de concentrado líquidas para preparar bebidas como refrescos, y mezclas precursoras de bebidas en polvo seco. La categoría bebidas también incluye las bebidas alcohólicas, las bebidas no alcohólicas, bebidas deportivas, bebidas isotónicas y bebidas calientes. Las bebidas alcohólicas incluyen, pero no se limitan a cerveza, sidra/sidra de pera, FAB, vino y licores. Los refrescos incluyen, pero no se limitan a carbonatos, tales como colas y carbonatos sin cola; zumos de frutas, tales como zumos, néctares, jugos y bebidas con sabor a frutas; agua embotellada, que incluye agua con gas, agua de manantial y agua purificada/de mesa; bebidas funcionales, que pueden ser carbonatadas o con gas e incluyen bebidas deportivas, energéticas o de elixir; los concentrados, tales como los concentrados líquidos y en polvo, en medidas listas para beber. Las bebidas calientes incluyen, pero no se limitan a café, tal como café reciente, instantáneo y combinado; té, tal como té negro, verde, blanco, oolong y saborizado; y otras bebidas calientes que incluyen polvos, gránulos, bloques o comprimidos de sabor, malta o vegetales, mezclados con leche o agua.

La categoría de alimentos tentempiés en general se refiere a cualquier alimento que puede ser una comida informal y ligera, que incluye, pero no se limita a tentempiés dulces y salados y barritas tentempié. Los ejemplos de alimentos tentempiés incluyen, pero no se limitan a tentempiés de frutas, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, tortilla/tortitas de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces y otros tentempiés dulces y salados. Los ejemplos de barritas tentempiés incluyen, pero no se limitan a barritas de cereales/muesli, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de frutas y otras barritas tentempiés.

La categoría de productos horneados en general se refiere a cualquier producto comestible cuyo proceso de preparación implica la exposición al calor o la luz solar excesiva. Los ejemplos de productos horneados incluyen, pero no se limitan a pan, bollos, galletas, madalenas, cereales, pastas tostadas, pasteles, gofres, tortillas, bizcocho, tortas, roscas, tartas, quiches, budín, cualquier alimento horneado y cualquier combinación de los mismos.

La categoría de helados en general se refiere al postre congelado que contiene crema y azúcar y saborizante. Los ejemplos de helados incluyen, pero no se limitan a: helados elaborados industrialmente; helado para llevar a casa; yogur helado y helados artesanales; helados a base de soja, avena, alubia (p. ej., alubia rojo y alubia mung) y arroz.

La categoría de confitería en general se refiere a un producto comestible que es dulce al gusto. Los ejemplos de productos de confitería incluyen, pero no se limitan a caramelos, gelatinas, productos de confitería de chocolate, productos de confitería de azúcar, chicles y productos similares y cualquier combinación de productos.

La categoría de sustitución de comidas en general se refiere a cualquier alimento destinado a sustituir las comidas normales, en particular para personas con preocupación por la salud y condición física. Los ejemplos de sustitutos de comidas incluyen, pero no se limitan a productos para adelgazar y productos de convalecencia.

La categoría comida preparada en general se refiere a cualquier alimento que se puede servir como comida sin una preparación o procesamiento extenso. La comida preparada incluye productos a los que el fabricante les ha añadido "habilidades" de receta, lo que da como resultado un alto grado de preparación, finalización y conveniencia. Los

ejemplos de comidas preparadas incluyen, pero no se limitan a comidas preparadas enlatadas/en conserva, congeladas, secas y refrigeradas; mezclas para la cena; pizza congelada; pizza refrigerada y ensaladas preparadas.

La categoría de pasta y fideos incluye cualquier pasta y/o fideos que incluyen, pero no se limitan a pasta enlatada, seca y refrigerada/fresca; y fideos solos, instantáneos, refrigerados, congelados y de tentempié.

- 5 La categoría de alimentos enlatados/en conserva incluye, pero no se limita a carne y productos de carne enlatados/en conserva, pescados/mariscos, verduras, tomates, alubias, frutas, platos preparados, sopas, pastas y otros alimentos enlatados/en conserva.

- 10 La categoría de alimentos procesados congelados incluye, pero no se limita a carnes rojas procesadas congeladas, aves de corral procesadas, pescados/mariscos procesados, verduras procesadas, sustitutos de la carne, patatas procesadas, productos de panadería, postres, platos preparados, pizzas, sopas, fideos y otros alimentos congelados.

La categoría de alimentos procesados secos incluye, pero no se limita a arroz, mezclas para postres, platos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta seca, fideos solos y fideos instantáneos.

- 15 La categoría alimento procesado refrigerado incluye, pero no se limita a carnes procesadas refrigeradas, pescados/mariscos procesados, kits de almuerzo, frutas frescas cortadas, comidas preparadas, pizzas, ensaladas preparadas, sopas, pasta fresca y fideos.

- 20 Las categorías de salsas, aderezos y condimentos incluyen, pero no se limitan a pastas y purés de tomate, cubos de consomé/caldo, hierbas y especias, glutamato monosódico (MSG), salsas de mesa, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas para cocinar hidratadas, salsas secas/mezclas de polvos, ketchup, mayonesa, mostaza, aderezos para ensaladas, vinagretas, salsas para untar, productos en escabeche y otras salsas, aderezos y condimentos.

La categoría de alimentos infantiles incluye, pero se limita a la fórmula basada en leche o soja; y alimentos infantiles preparados, secos y otros.

La categoría de comida para untar incluye, pero no se limita a mermeladas y conservas, miel, comida para untar de chocolate, comida para untar a base de nueces y comida para untar a base de levadura.

- 25 La categoría de productos lácteos en general se refiere a productos comestibles producidos a partir de la leche de mamíferos. Los ejemplos de productos lácteos incluyen, pero no se limitan a productos de leche para beber, quesos, yogures y bebidas lácteas agrias y otros productos lácteos.

- 30 Los ejemplos adicionales para la composición comestible, particularmente los productos o formulaciones de alimentos y bebidas, se proporcionan a continuación. Las composiciones comestibles de ejemplo incluyen una o más de confiterías, confitería de chocolate, tabletas, revestimientos, autorrevestimiento/revestimientos blando embolsados, surtidos en caja, surtidos en caja estándar, miniaturas envueltas, chocolate de temporada, chocolate con juguetes, alfajores, otros productos de confitería de chocolate, mentas, mentas estándar, mentas en polvo, caramelos cocidos, pastillas, gomas, gelatinas y chicles, tofes, caramelos y turrone, confitería medicada, piruletas, regaliz, otros productos de confitería, chicles, gomas de mascar, chicles azucarados, chicles sin azúcar, chicles funcionales, chicles de globo, pan, pan envasado/industrial, pan no envasado/artesanal, pasteles, tortas, tortas envasadas/industriales, tortas no envasadas/artesanales, galletas, galletas recubiertas de chocolate, galletas en sándwich, galletas rellenas, galletas de sabor y cracker, sustitutos de pan, cereales de desayuno, cereales rte, cereales para el desayuno familiar, copos, muesli, otros cereales, cereales para el desayuno para niños, cereales calientes, helado, helado de elaboración industrial, helado lácteo de porciones individuales, helado de agua de porciones individuales, helados lácteos en envase múltiple, helados de agua en envase múltiple, helados para llevar a casa, helados lácteos para llevar a casa, postres de helados, helados a granel, helados de agua para llevar a casa, yogur helado, helado artesanal, productos lácteos, leche fresca/pasteurizada, leche fresca/pasteurizada entera, leche fresca/pasteurizada semidesnatada, leche de larga duración/uht, leche de larga duración/uht entera, leche de larga duración/uht semidesnatada, leche de larga duración/uht desnatada, leche de cabra, lecha condensada/evaporada, leche condensada/evaporada entera, lecha condensada aromatizada, funcional y otras, bebidas lácteas aromatizadas, bebidas lácteas solo aromatizadas, bebidas lácteas aromatizadas con zumo de fruta, leche de soja, bebidas de leche agria, bebidas lácteas fermentadas, blanqueadores de café, leche en polvo, bebidas lácteas en polvo aromatizadas, crema, queso, queso procesado, queso procesado para untar, queso procesado no para untar, queso no procesado, queso no procesado para untar, queso duro, queso duro envasado, queso duro sin envasar, yogur, yogur solo/natural, yogur aromatizado, yogur de frutas, yogur probiótico, yogur bebible, yogur bebible normal, yogur bebible probiótico, postres refrigerados y autoestables, postres basados en leche, postres basados en soja, tentempiés refrigerados, queso fresco y quark, queso fresco y quark solos, queso fresco y quark aromatizados, queso fresco y quark saborizados, tentempiés dulces y salados, tentempiés de frutas, patatas fritas/patatas fritas de bolsa, tortilla/tortitas de maíz, palomitas de maíz, pretzels, nueces, otros tentempiés dulces y salados, barritas tentempiés, barritas de cereales, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas de frutas, otras barritas tentempiés, productos de sustitución de comidas, productos adelgazantes, bebidas para convalecencia, platos preparados, platos preparados en lata, platos preparados congelados, platos preparados secos, platos preparados refrigerados, mezclas de cenas, pizza congelada, pizza refrigerada, sopa, sopa en lata, sopa

deshidratada, sopa instantánea, sopa refrigerada, sopa caliente, sopa congelada, pasta, pasta en lata, pasta seca, pasta refrigerada/fresca, fideos, fideos solos, fideos instantáneos, fideos instantáneos de copas/bol, fideos instantáneos en bolsa, fideos refrigerados, fideos tentempiés, fideos en lata, carne y productos de carne en lata, pescado/mariscos en lata, verduras en lata, tomates en lata, alubias en lata, frutas en lata, platos preparados en lata, sopa en lata, pasta en lata, otros alimentos en lata, alimento congelado, carne roja procesada congelada, aves de corral procesadas congeladas, pescado/marisco procesado congelado, verduras procesadas congeladas, sustitutos de carne congelados, patatas congeladas, patatas fritas horneadas congeladas, otros productos de patatas horneadas, patatas congeladas no horneadas, productos de panadería congelados, postres congelados, platos preparados congelados, pizza congelada, sopa congelada, fideos congelados, otros alimentos congelados, alimentos secos, mezclas para postres, platos preparados secos, sopa deshidratada, sopa instantánea, pasta deshidratada, fideos solos, fideos instantáneos, fideos instantáneos en taza/bol, fideos instantáneos en bolsa, alimentos refrigerados, carnes procesadas refrigeradas, pescados/mariscos refrigerados, pescados procesados refrigerados, pescados recubiertos refrigerados, pescado ahumado refrigerado, kit de almuerzo refrigerado, platos preparados refrigerados, pizzas refrigeradas, sopas refrigeradas, pasta fresca/refrigerada, fideos refrigerados, aceites y grasas, aceite de oliva, aceite vegetal y de semillas, grasas para cocinar, mantequilla, margarina, aceites y grasas para untar, aceites y grasas para untar funcionales, salsas, aderezos y condimentos, pastas y purés de tomate, cubos de consomé/caldo, cubos de caldo, gránulos de salsa, caldos y fondos líquidos, hierbas y especias, salsas fermentadas, salsas a base de soja, salsas para pasta, salsas hidratadas, salsas secas/mezclas en polvo, kétchup, mayonesa, mayonesa normal, mostaza, aderezos para ensaladas, aderezos para ensaladas normales, aderezos para ensaladas bajos en grasa, vinagreta, salsas para untar, productos en vinagre, otras salsas, aderezos y condimentos, alimentos infantiles, fórmula láctea, fórmula láctea estándar, fórmula láctea de continuación, fórmula láctea para niños pequeños, fórmula de leche hipoalérgica, alimentos preparados infantiles, alimentos infantiles secos, otros alimentos infantiles, productos para untar, mermeladas y conservas, miel, productos para untar de chocolate, productos para untar a base de nueces y productos para untar con levadura. Las composiciones comestibles de ejemplo también incluyen productos de confitería, productos de panadería, helados, productos lácteos, tentempiés dulces y salados, barritas tentempiés, productos de sustitución de comidas, platos preparados, sopas, pastas, fideos, alimentos en lata, alimentos congelados, alimentos secos, alimentos refrigerados, aceites y grasas, alimentos infantiles, o productos para untar, o una mezcla de los mismos. Las composiciones comestibles de ejemplo también incluyen cereales para el desayuno, bebidas dulces o composiciones de concentrado sólido o líquido para preparar bebidas, idealmente para permitir la reducción en la concentración de edulcorantes de sacáridos, o edulcorantes artificiales conocidos previamente.

Típicamente, se añadirá al menos una cantidad moduladora del receptor quimiosensorial, una cantidad moduladora del ligando del receptor quimiosensorial, una cantidad moduladora del sabor dulce, una cantidad de agente de sabor dulce, o una cantidad potenciadora del sabor dulce de uno o más de los modificadores del receptor quimiosensorial o modificadores de ligando del receptor quimiosensorial de la presente invención al producto comestible o medicinal, opcionalmente en presencia de edulcorantes conocidos, p. ej., de modo que el producto comestible o medicinal modificado con sabor dulce tenga un sabor dulce mayor en comparación con el producto comestible o medicinal preparado sin los modificadores de la presente invención, según lo juzgado por seres humanos o animales en general, o en el caso de formulaciones de ensayo, según lo juzgado por la mayoría de un panel de al menos ocho probadores de sabor humanos, por de procedimientos comúnmente conocidos en el campo.

La concentración de agente saborizante dulce necesaria para modular o mejorar el sabor del producto o composición comestible o medicinal dependerá, por supuesto, de muchas variables, que incluyen el tipo específico de composición comestible y sus otros ingredientes diferentes, especialmente la presencia de otros agentes saborizantes dulces conocidos y sus concentraciones, la variabilidad genética natural y las preferencias individuales y condiciones de salud de diferentes seres humanos que prueban las composiciones, y el efecto subjetivo del compuesto particular sobre el sabor de dichos compuestos quimiosensoriales.

Una aplicación de los modificadores del receptor quimiosensorial y/o modificadores del ligando del receptor quimiosensorial es para modular (inducir, potenciar o inhibir) el sabor dulce u otras propiedades del sabor de otros saborizantes dulces naturales o sintéticos, y las composiciones comestibles preparadas a partir de los mismos. Normalmente se requeriría un intervalo amplio pero también bajo de concentraciones de los compuestos o entidades de la presente invención, es decir, de aproximadamente 0,001 ppm a 100 ppm, o intervalos alternativos más estrechos de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 30 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,02 ppm a aproximadamente 2 ppm, o de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 1 ppm.

En otra realización más, el modificador del receptor quimiosensorial y modificador del ligando del receptor quimiosensorial de la presente invención, se pueden proporcionar en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para así proporcionar la forma para la administración adecuada a un paciente.

Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables preferiblemente son estériles. El agua es un vehículo preferido cuando un compuesto de la presente

5 invención se administra por vía intravenosa. Las disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden usar como vehículos líquidos, en particular para disoluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticamente adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol, y similares. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se pueden fabricar por procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de compuestos de la presente invención en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para usar. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, p. ej., Grosswald et al., patente de Estados Unidos N° 5.698.155). Se han descrito en la técnica otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20ª edición, 2000).

Para administración tópica, un compuesto de la presente invención se puede formular como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como es bien conocido en la técnica.

25 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar. Las formulaciones sistémicas se pueden hacer en combinación con un agente activo adicional que mejora el aclaramiento mucociliar del moco de las vías respiratorias o reduce la viscosidad del moco. Estos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores de los canales de sodio, antibióticos, N-acetil-cisteína, homocisteína y fosfolípidos.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se formulan de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, los compuestos de la presente invención para administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Para inyección, un compuesto se puede formular en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Cuando sea necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente solubilizante.

35 Las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o se mezclan entre sí en forma de dosis unitaria, p. ej., como un polvo liofilizado o un concentrado sin agua en un recipiente herméticamente sellado, tal como una ampolla o sobre que indica la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto de la presente invención se administra por infusión, se puede dispensar, p. ej., con una botella de infusión que contiene agua o disolución salina de calidad farmacéutica estéril. Cuando el compuesto de la presente invención se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o disolución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

45 Para la administración transmucosa, se usan en la formulación agentes de penetración adecuados para la barrera que se va a permear. Dichos agentes de penetración son generalmente conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o agentes colorantes de cereza y conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa.

55 Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones farmacéuticas se pueden recubrir para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período de tiempo prolongado. Las membranas permeables selectivamente que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son adecuadas para los compuestos de la presente invención administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es embebido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas

- 5 plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero al contrario de los perfiles enriquecidos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica.
- 10 Para preparaciones líquidas orales tales como, p. ej., suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (p. ej., propilenglicol), polialquilenglicoles (p. ej., polietilenglicol) aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (p. ej., acetato, citrato, ascorbato entre aproximadamente 5,0 mM y aproximadamente 50,0 mM) etc. Además, se pueden añadir agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.
- Para administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, etc. formuladas de manera convencional.
- 15 Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para usar con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros métodos para formular soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuadas para usar en dispositivos en aerosol (véase, p. ej., Biesalski, patente de los Estados Unidos N.º 5.112.598; Biesalski, Patente de Estados Unidos N.º 5.556.611).
- 20 Un compuesto de la presente invención también se puede formular en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- 25 Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la presente invención también se puede formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo un compuesto de la presente invención se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- 30 Cuando un compuesto de la presente invención es ácido, se puede incluir en cualquiera de las formulaciones descritas antes como el ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido libre, se pueden preparar por reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros próticos que la correspondiente forma de ácido libre.
- 35 Un compuesto de la presente invención, y/o una composición farmacéutica del mismo, se usará en general en una cantidad eficaz para lograr el propósito pretendido. Para su uso para tratar o prevenir enfermedades o trastornos, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 40 La cantidad de un compuesto de la presente invención que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrita en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o afección y se puede determinar mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, se pueden usar opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar los intervalos de dosis óptimos. La cantidad de un compuesto de la presente invención administrado dependerá, por supuesto, de, entre otros factores, el sujeto que se va a tratar, el peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico que prescribe.
- 45 Por ejemplo, la dosis se puede administrar en una composición farmacéutica mediante una administración única, mediante múltiples aplicaciones o liberación controlada. En alguna realización, los compuestos de la presente invención se administran por administración oral de liberación sostenida. La dosificación se puede repetir de forma intermitente, se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos y puede continuar durante el tiempo necesario para el tratamiento eficaz del estado de enfermedad o trastorno.
- 50 Los intervalos de dosificación adecuados para la administración oral dependen de la potencia, pero en general están entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación se pueden determinar fácilmente por métodos conocidos por el experto en la técnica.
- 55 Los intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para la administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1

mg/kg de peso corporal. Los supositorios generalmente contienen de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto de la presente invención por kilogramo de peso corporal y comprenden un ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso. Las dosis recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o modelos en animales. Dichos sistemas y modelos en animales son bien conocidos en la técnica.

Preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención descrito en la presente memoria proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la presente invención se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y la puede determinar fácilmente el experto en la técnica. La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de la presente invención presentará preferiblemente índices terapéuticos particularmente altos en el tratamiento de enfermedades y trastornos. La dosis de un compuesto de la presente invención descrito en la presente memoria estará preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen una dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad.

En ciertos ejemplos, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden usar en terapia de combinación con al menos otro agente. El compuesto de la presente invención y/o la composición farmacéutica del mismo y el otro agente pueden actuar de forma aditiva o, más preferiblemente, de forma sinérgica. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención y/o la composición farmacéutica del mismo se administra simultáneamente con la administración de otro agente, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica que el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica diferente. En otros ejemplos, una composición farmacéutica de la presente invención se administra antes o después de la administración de otro agente.

En otro ejemplo más, los modificadores del receptor quimiosensorial y los modificadores del ligando del receptor quimiosensorial y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden usar ventajosamente en medicina humana.

Cuando se usan para tratar y/o prevenir enfermedades o trastornos, los compuestos descritos en la presente memoria y/o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar o aplicar individualmente, o en combinación con otros agentes. Los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden administrar o aplicar individualmente, en combinación con otros agentes activos.

Los métodos de tratamiento y profilaxis por administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria y/o su composición farmacéutica se proporcionan en la presente memoria. El paciente puede ser un animal, más preferiblemente, un mamífero y más preferiblemente, un ser humano.

En un ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos, se administran por vía oral. Los compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden administrar por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección de bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de suministro (p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que se pueden usar para administrar un compuesto descrito en la presente memoria y/o composición farmacéutica del mismo. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o por vía tópica, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración preferido se deja a la discreción del profesional y dependerá en parte del sitio de la afección médica. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de los mismos en el torrente sanguíneo.

En otro ejemplo, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la presente invención y/o la composición farmacéutica de los mismos localmente en el área que necesita tratamiento. Esto se puede lograr, p. ej., y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, p. ej., en combinación con un apósito para heridas después de cirugía, por inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tales como membranas sialísticas o fibras. En una realización, la administración puede ser por inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de la afección.

En otro ejemplo más, puede ser deseable introducir uno o más compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal y epidural. La inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, conectado a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

Un compuesto de la presente invención y/o composición farmacéutica del mismo también se puede administrar directamente al pulmón por inhalación. Para la administración por inhalación, un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo se pueden suministrar convenientemente al pulmón por una serie de dispositivos diferentes. Por ejemplo, se puede usar un inhalador de dosis medida ("MDI"), que usa cartuchos que contienen un propulsor adecuado de bajo punto de ebullición (p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado) para suministrar los compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos directamente al pulmón.

Alternativamente, se puede usar un dispositivo inhalador de polvo seco ("DPI") para administrar un compuesto de la invención y/o una composición farmacéutica del mismo al pulmón. Los dispositivos DPI típicamente usan un mecanismo como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un envase, que después puede ser inhalado por el paciente. Los dispositivos DPI también son bien conocidos en la técnica. Una variación popular es el sistema de dosis múltiples DPI ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la presente invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que se puede usar para suministrar un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo al pulmón es un dispositivo de pulverización de líquido suministrado, p. ej., por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de pulverización de líquido usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármacos líquidas que después se pueden inhalar directamente en el pulmón.

En otro ejemplo más, se usa un nebulizador para suministrar un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones líquidas de fármacos usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente (véase, p. ej., Verschoyle et al., *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl. 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield Pharmaceuticals, Inc (Véase, Armer et al., patente de Estados Unidos N° 5.954.047; van der Linden et al., patente de Estados Unidos N° 5.950.619; van der Linden et al., patente de Estados Unidos N° 5.970.974), y Batelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH.

En otro ejemplo más, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones líquidas de fármacos (véase, p. ej., Noakes et al., patente de los Estados Unidos N° 4.765.539). Las propiedades electroquímicas de la formulación pueden ser parámetros importantes para optimizar cuando se suministra un compuesto de la presente invención y/o una composición farmacéutica del mismo al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización la realiza de forma rutinaria un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar compuestos al pulmón más eficazmente que otras tecnologías de suministro pulmonar.

En otro ejemplo más, los compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden suministrar en una vesícula, en particular un liposoma (Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533; Treat et al., en "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer," Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); véase en general "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365 (1989)).

En otro ejemplo más, los compuestos de la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar por sistemas de liberación sostenida, preferiblemente sistemas de liberación sostenida orales. En una realización, se puede usar una bomba (véase, Langer, véase antes, Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed Eng.* 14: 201; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J Med.* 321: 574).

En otro ejemplo más, se pueden usar materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), Pres. CRC, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", *Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Langer et al., 1983, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.* 23:61; véase también Levy et al., 1985, *Science* 228: 190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105).

En otros ejemplos más, los materiales poliméricos se usan para el suministro oral de liberación sostenida. Los polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (lo más preferido, hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa preferidos (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, 5 (3) 1-9). Los factores que afectan la liberación de fármaco son bien conocidos por los expertos en la técnica y se han descrito en la técnica (Bamba et al., *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307).

En otro ejemplo más, se pueden usar preparaciones con recubrimiento entérico para la administración oral de liberación sostenida. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una tasa de hinchamiento, disolución o erosión lenta o

dependiente del pH (es decir, liberación controlada por tiempo), polímeros que son degradados por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un aumento de la presión (es decir, liberación controlada por presión).

5 En otro ejemplo más, los sistemas de suministro osmótico se usan para la administración oral de liberación sostenida (Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26: 695-708). En otras realizaciones más, los dispositivos osmóticos OROS™ se usan para dispositivos de suministro oral de liberación sostenida (Theeuwes et al., patente de Estados Unidos N° 3.845.770; Theeuwes et al., patente de Estados Unidos N° 3.916.899).

10 En otro ejemplo más, se puede poner un sistema de liberación controlada en la proximidad del objetivo de los compuestos y/o la composición farmacéutica de la invención, lo que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, en " Medical Applications of Controlled Release", véase antes, vol. 2, pp. 115-138 (1984). También se pueden usar otros sistemas de liberación controlada descritos en Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533.

15 Habiendo descrito ahora la invención en general, esta se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes. Se entiende que se pueden hacer diferentes modificaciones y cambios en las realizaciones de ejemplo descritas en la presente memoria sin salirse del alcance de la invención. Los ejemplos en relación con la materia no abarcada por las reivindicaciones son por referencia.

Ejemplos

20 **EXPERIMENTO 1: Modelización e identificación del potenciador del ligando del receptor quimiosensorial potencial**

Procedimiento general

Los procedimientos generales para identificar un potenciador del ligando del receptor quimiosensorial potencial se resumen a continuación.

1. 1. Construcción de un modelo de la estructura del dominio de venus atrapamoscas de T1R2
- 25 2. 2. Acoplamiento de un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., un edulcorante en el sitio activo de la estructura del dominio de venus atrapamoscas de T1R2, con o sin T1R3 presente
3. 3. Acoplamiento de un potenciador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., un potenciador de dulce en el sitio activo en presencia del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante
- 30 4. 4. Selección de un potenciador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., candidato de potenciador de dulce basado en dos criterios: a) se ajusta al sitio activo en el modelo, y b) forma interacciones productivas con el dominio de venus atrapamoscas de T1R2 y con el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante. Las interacciones pueden ser interacciones de van der Waals, entierro de átomos o grupos atómicos hidrófobos, enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento de anillos o interacciones electrostáticas de puente salino. Los restos clave para dichas interacciones incluyen los restos de bisagra, el sitio activo cercano, los restos de pinza, p. ej., restos de interacción descritos en la presente invención. Los candidatos no están restringidos a ajustarse completamente dentro del sitio activo, ya que está abierto y los candidatos de potenciadores del ligando del receptor quimiosensorial se pueden extender más allá del sitio activo, siempre y cuando se extiendan parcialmente en él.
- 35

Modelo de la estructura

40 Un modelo de la estructura del dominio venus atrapamoscas de T1R2 puede provenir de estructuras cristalinas de T1R2 o de T1R2 complejado con T1R3. Los dominios pueden estar en forma abierta o cerrada, y pueden ser o no APO o contener un ligando. Alternativamente, se puede construir un modelo de la estructura del dominio de venus atrapamoscas de T1R2 usando métodos de modelización de homología estándar usando estructuras cristalinas de dominios disponibles de venus atrapamoscas, tales como los dominios de venus atrapamoscas del receptor mGluR, como moldes para construir el modelo.

45 Un ejemplo de un procedimiento para construir dicho modelo es usar el software comercial Homology o Modeller de Accelrys Corporation que está bien documentado en la bibliografía y disponible en el mercado. Las conformaciones alternativas del modelo se pueden explorar más usando técnicas de mecánica molecular adicionales que pueden incluir, pero no se limitan a análisis de modo normal para explorar el movimiento relativo de los bucles del modelo, técnicas de generación de bucles para generar conformaciones alternativas de bucles en el modelo, o simulaciones Monte Carlo y/o de dinámica molecular.

50

Acoplamiento

Un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante se acopló primero en el sitio activo de T1R2. Su posición modelizada en el sitio activo se seleccionó por su capacidad para formar interacciones productivas de van

der Waals, apilamiento de anillos, enlaces de hidrógeno y/o puentes salinos con restos de interacción dentro del sitio activo del dominio de venus atrapamoscas de T1R2.

Un candidato para un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce, se acopló después en el sitio activo en presencia del ligando, p. ej., el edulcorante descrito en el párrafo anterior. Su posición activa y su candidatura como un potencial modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el potenciador de dulce se basó en su capacidad para formar interacciones productivas en forma de interacciones de van der Waals, apilamiento de anillos, enlaces de hidrógeno y/o puentes salinos con restos de interacción descritos en la presente invención, con restos adicionales del dominio de T1R2, y opcionalmente con el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante colocado en el sitio activo como se ha descrito antes.

10 Candidato para modificadores de ligando de receptor quimiosensorial

Una molécula se consideraba un candidato si se puede acoplar en el sitio activo en presencia de un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante, formando interacciones productivas con los restos de interacción descritos en la presente invención. Se definen dos espacios dentro del sitio activo: un primer espacio ocupado por un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante, y un segundo espacio ocupado por un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador. Los resultados de la modelización y mutagénesis establecieron restos clave que se consideraron susceptibles de recubrir estos espacios para el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorantes y modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciadores de dulce. En el contexto del estudio de los autores de la invención, la expresión "resto que recubre el espacio" significaba que el resto tenía átomos de la cadena principal y/o de la cadena lateral que estaban en posiciones de manera que pudieran interaccionar potencialmente con átomos del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante (espacio N.º 1) y/o modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce (espacio N.º 2). Mientras que el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante y el modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el potenciador de dulce por sí mismos no pueden ocupar el mismo espacio, sus espacios correspondientes pueden superponerse debido a la capacidad de los restos para ponerse en contacto tanto con el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante como el modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce, debido a la flexibilidad de la proteína, debido a la flexibilidad del ligando, y debido a la posibilidad de múltiples modos de unión para un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante o modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce. La información sobre los restos importantes que recubren el espacio N.º 1 y el espacio N.º 2 provenía de la modelización y acoplamiento y de la mutagénesis dirigida.

Los restos de la bisagra se considera que están asociados con el primer espacio (espacio N.º 1). Se ha descubierto que uno de los espacios ocupados por un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., un edulcorante está parcialmente recubierto por restos en la presente memoria llamados restos de bisagra. Muchos dominios de venus atrapamoscas se han cristalizado con agonistas que incluyen mGluR1, mGluR2 y mGluR3 que muestran agonistas que forman interacciones con restos homólogos a los identificados en la presente memoria para T1R2. Muchos ligandos del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorantes acoplados al modelo de T1R2 se pueden acoplar a esta región. La mutagénesis dirigida de los autores de la invención también proporciona pruebas sólidas para respaldar el hallazgo de que los restos de bisagra o los restos espacialmente adyacentes a ella son restos clave para la activación de un receptor quimiosensorial, p. ej., receptor relacionado con T1R2. Puesto que los ligandos del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorantes varían en tamaño, hay restos adicionales que recubren este primer espacio para restos más grandes donde la lista de estos restos adicionales depende, parcialmente del tamaño del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante.

Se considera que los restos de pinza están asociados con el segundo espacio (espacio N.º 2). Se sabe que los dominios de venus atrapamoscas pasan de un estado "abierto" a un estado "cerrado" en la unión del agonista. El dominio de atrapamoscas se compone de dos lóbulos comúnmente denominados en la bibliografía como el lóbulo superior y el lóbulo inferior. En el estado "abierto", los lóbulos están más separados, mientras que en el estado cerrado los lóbulos experimentan un movimiento relativo que acerca entre sí el lóbulo superior y el inferior. Además de la estabilización directa del estado cerrado de T1R2 por parte del agonista, el estudio de modelización ha demostrado que hay una estabilización adicional del estado cerrado a través de las interacciones de los restos en el lóbulo superior con los restos correspondientes en el lóbulo inferior que en la presente memoria se denominan "restos de pinza". Se ha descubierto que un sitio de interacción, p. ej., el espacio de interacción para un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce es el espacio que está parcialmente recubierto por estos restos de pinza, ya que las interacciones adicionales en esta región pueden estabilizar aún más la forma cerrada con agonista del dominio de venus atrapamoscas. El estudio de mutagénesis dirigida también proporciona pruebas que respaldan el hallazgo de que los restos de pinza y los restos espacialmente adyacentes a ellos son restos clave asociados con la modulación del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., la actividad de potenciación del ligando.

El primer espacio y el segundo espacio se pueden intercambiar. En la discusión anterior, el modificador del receptor quimiosensorial, p. ej., el edulcorante se une a la bisagra, mientras que el modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., el potenciador de dulce se une a la región de pinza. Este es solo un ejemplo y no debe interpretarse de forma restrictiva. Por ejemplo, el estudio de modelización y acoplamiento también ha demostrado

que un modo de unión probable para la sacarina como agonista (edulcorante) implica la unión a la región de pinza. Dicho resultado fue respaldado además por la mutagénesis dirigida. Con un modificador del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante unido a la región de pinza, hay la oportunidad de una mayor estabilización de la forma cerrada del dominio de venus atrapamoscas a través de la unión de un modificador del ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., potenciador de dulce a la región de bisagra.

Definiciones de procedimiento.

1. Acoplamiento.

El acoplamiento se considera en general como el proceso de traslado y rotación de la molécula candidata en relación con un receptor quimiosensorial, p. ej., el modelo estructural de T1R2 mientras se ajustan simultáneamente los ángulos internos de torsión de la molécula candidata para ajustar la molécula candidata en el sitio activo del receptor quimiosensorial, p. ej., modelo estructural de T1R2. Las colocaciones de la molécula candidata (posiciones, orientaciones relativas y torsiones internas) se seleccionan basándose en si la molécula se ajusta al sitio activo, y si la molécula puede formar interacciones productivas de van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones de apilamiento de anillos e interacciones de puente salino, con restos del sitio activo y con el ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., edulcorante. Se pueden identificar restos clave. Se considera que un candidato es más probable si interactúa con conjuntos de restos en el sitio activo como la región de bisagra, el sitio activo cercano, los restos de pinza y la totalidad del sitio activo. También se considera más probable si forma interacciones directas con un ligando del receptor quimiosensorial, p. ej., un edulcorante.

2. Modelización de homología.

La modelización de homología generalmente se considera como el proceso de construcción de un modelo del dominio de venus atrapamoscas de un receptor quimiosensorial, p. ej., T1R2 a partir de su secuencia de aminoácidos y de las coordenadas tridimensionales de una o más proteínas homólogas del dominio de venus atrapamoscas. La modelización de homología se puede realizar usando métodos estándar bien descritos en la bibliografía y disponibles en software comercial como el programa Homology o Modeler de la Accelrys Corporation. Los modelos basados en estructuras determinadas experimentalmente de formas abiertas y cerradas, así como la animación de modelos que usan el análisis en modo normal, se usaron para definir los restos de pinza descritos antes.

Ilustraciones de ejemplo de estudios de modelización

Las figuras 5 a 10 ilustran los espacios de interacción y los restos asociados con uno de los estudios de modelización molecular de los autores de la invención.

EXPERIMENTO 2: Estudio de mutagénesis para la identificación del modificador de ligando del receptor quimiosensorial: potenciador

En las solicitudes de patente previas de los autores de la invención (publicación Internacional N° WO07047988 y publicación Internacional N° WO070104709), se describe un método que usa receptores quiméricos de dulce-umami humano-rata para cartografiar los sitios de unión de los gustos de dulce y umami. Los datos demostraban que una serie de edulcorantes, incluyendo la sacarosa, fructosa, aspartamo, neotamo, D-triptófano (D-Trp), acesulfamo K, sacarina y dulcina, interaccionan todos con el dominio de venus atrapamoscas (VFT) de T1R2, mientras que los gustos de umami, que incluyen L-glutamato, inosina-5'-monofosfato (IMP), y guanosina-5'-monofosfato (GMP), interaccionan todos con el dominio de venus atrapamoscas de T1R1.

Bajo la guía de la modelización molecular, se llevó a cabo la mutagénesis dirigida en VFT de T1R2 humano. La mutagénesis se realizó usando el método rutinario basado en PCR. Los mutantes de T1R2 humanos se transfectaron de forma transitoria en células HEK293 junto con el ADNc de tipo natural de T1R3 humano, y las células transfectadas se caracterizaron usando una máquina FLIPR automática o un sistema de imágenes de calcio como se describe en las solicitudes de patente previas. Con el fin de controlar la expresión de la membrana plasmática, el plegamiento de proteínas y otros factores que podrían contribuir a los cambios en la actividad del receptor, se usaron 2 edulcorantes que interaccionan con otros dominios del receptor de dulce humano como controles positivos. Los 2 edulcorantes de control eran ciclamato y compuesto X (Senomyx). Se sabe a partir de los datos previos que el ciclamato interacciona con el dominio transmembrana de T1R3 humano, mientras que el compuesto X interacciona con el dominio transmembrana de T1R2 humano.

Los datos de mutagénesis para una serie de edulcorantes se resumen en las siguientes tablas. Basándose en los datos, se llega a la conclusión de que 6 restos (S40, S144, S165, Y103, D142, P277) son críticos para la interacción con esos edulcorantes.

Datos de mutagénesis en FLIPR

	Aspartamo (15 Mm)	D-Trp (20 mM)	Fructosa (200 mM)	Sacarosa (200 mM)	Sucralosa (3,2 mM)	Ciclamato (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
V384F	++	++	++	++	++	+++	+++
V384A	++	++	++	++	++	+++	+++
E382A	+	++	+	+	++	++	++
S1651	-	-	+	+	++	++	++
D278A	++	++	++	+	-	+++	+++
K65A	++	++	+	+	+	++	++
S165A	+++	++	++	++	++	++	+++
I67A	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
N143A	+++	++	++	++	+++	+++	+++
S303A	+++	+++	++	++	++	+++	+++
Q328A	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T184A	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
T242A	+++	++	++	++	++	+++	+++
L279A	+++	+++	++	++	++	++	+++
T326A	++	++	++	++	++	++	++

Datos de mutagénesis en imágenes de calcio

	Aspartamo (15 mM)	D-Trp (20 mM)	Fructosa (200 mM)	Sacarosa (200 mM)	Sucralosa (3,2 mM)	Ciclamato (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	++	++	++	++	++	++	++
I167A	+	+	+	+	+	+	+
Y103A	-	+	+	+	-	+	+
D278A	+	+	+	+	-	++	++
D307A	+	+	-	-	+	+	+
E302A	-	+	+	+	+	+	+
S165I	-	-	+	+	+	+	+
S40A	-	-	-	-	-	+	+
D142A	-	-	-	-	-	+	+
R383A	-	-	-	-	-	-	+
A305F	-	-	-	-	-	-	+
Y215A	-	-	-	-	-	-	-

D142I	-	-	-	-	-	-	-
-------	---	---	---	---	---	---	---

Mutaciones adicionales en R383

	Aspartamo (15 mM)	Neotamo (80 µM)	Sacarosa (200 mM)	Sucralosa (3,2 mM)	D-Trp (20 mM)	Ciclamato (80 mM)	S3819 (25 µM)
WT	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
R383H	+	++	+	++	++	++	++
R383Q	-	+	-	+	+	+	+
R383I	-	-	-	-	-	-	-
R383F	-	++	-	-	+	+	+
R383K	-	+	-	+	+	+	+
R383N	-	+	-	+	+	+	+
R383S	-	+	-	+	+	+	+
R383A	-	-	-	-	-	-	+

5 El potenciador de dulce, compuesto A, es selectivo para el receptor de dulce humano, e inactivo en el receptor de dulce de rata. Usando los receptores quiméricos de rata-humano descritos previamente, se cartografió el sitio de unión del compuesto A al VFT de hT1R2. Como se muestra en la figura 11, el compuesto A aumentó la actividad de sucralosa en el receptor de dulce humano (h2/h3) pero no en el receptor de dulce de rata (r2/r3). Cuando se sustituyó el receptor de rata VFT de T1R2 por su homólogo humano (h2-r2/r3), el receptor se puede potenciar mediante el compuesto A. Por otro lado, cuando se sustituye el receptor humano VFT T1R2 por su homólogo de rata (r2-h2/h3), el receptor ya no podía ser potenciado por el compuesto A. Se concluye que el compuesto A interacciona con el VFT de T1R2 humano. Debido a la diferente sensibilidad de los receptores humanos y de rata a la sucralosa, se usaron diferentes concentraciones de sucralosa para lograr la ~EC20 de los diferentes receptores.

10 Después del compuesto A, se han identificado 8 análogos más para potenciar la actividad de sucralosa del receptor de dulce humano. Se llevaron a cabo los mismos experimentos de cartografía en estos 8 análogos, y se observó el mismo patrón de actividad que el compuesto A como se resume en la siguiente tabla. Se concluyó que los 8 análogos del compuesto A interaccionan con VFT de T1R2 humano.

20 Después de cartografiar los potenciadores para VFT de T1R2 humano, se llevó a cabo un análisis de mutagénesis para definir mejor el sitio de interacción. Como se resume en la siguiente tabla, se identificaron seis restos (K65, D278, L279, D307, R383, V384) como críticos para las actividades del compuesto A y análogos. Estos compuestos, en concreto, los compuestos A y A1 a A8, son compuestos representativos de la presente invención que incluyen compuestos de fórmula estructural (I) y sus fórmulas subgenéricas. Es interesante que V384 también es importante para las actividades de 2 edulcorantes relacionados estructuralmente (como se muestra en la figura 12), sacarina y acesulfamo K (AceK), lo que indica que estos edulcorantes podrían ocupar un espacio similar en el VFT de T1R2 humano. Las concentraciones para los edulcorantes son aspartamo (15 mM), D-Trp (20 mM), sacarosa (200 mM), sucralosa (3,2 mM), AceK (8 mM), sacarina (3,2 mM), ciclamato (80 mM), S3819 (25 µM).

	<u>h2/h3</u>	<u>r2/r3</u>	<u>h2-r2/r3</u>	<u>r2-h2/h3</u>
<u>Compuesto A (25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A1 (25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A2(25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A3 (25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A4 (25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A5(25 µM)</u>	±	=	±	=

<u>Compuesto A6 (25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A7(25 µM)</u>	±	=	±	=
<u>Compuesto A8 (100 µM)</u>	±	=	±	=

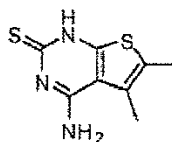
		Potenciación de la actividad (en 25 µM) para Compuesto A y sus análogos								
hT1R2	Sucralosa	A	A4	A1	A5	A2	A6	A3	A8	A7
WT	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
V384A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
E382A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
Y103A	-	+	+	++	+	++	+	+	++	++
P277A	+	++	+	+++	+	+++	+	+	++	+++
D278A*	-	++	+	+++	+	+++	+	+	+	++
K65A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L279A	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V384F	++	+	+	+	+	+	+	-	-	+
S1651	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
I67A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S165A	++	+	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
N143A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T326A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T242A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S303A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
Q328A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T184V	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
T184A	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
V64M	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S168T	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
R383H	++	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
S40T	+	++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
I167A	+	+	+	++	+	++	+	+	+	++
E302A	+	+	+	++	+	++	+	+	+	++
R383F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D307A	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D142A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++
S40A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++

R383A	-	+	+	++	+	++	+	+	+	++
A305F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*D278 es un resto crítico para los potenciadores, porque todos los potenciadores en la tabla anterior muestran actividad agonista en el mutante D278A, es decir, activan el receptor mutante en ausencia de sucralosa.

EXPERIMENTO 3: Síntesis química de los compuestos de la presente invención

Ejemplo 1: 4-Amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona



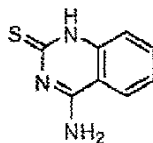
7

5 Una disolución de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida (ejemplo 1a) (1,90 g, 6,03 mmol) y NaOH (2 N, 8,3 ml) en EtOH (25 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante media hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente y después EtOH al 20% en agua para dar el producto final la 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona (1,11 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino. P.f.: > 260°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,25 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). MS 212 (MH⁺).

Ejemplo 1a: N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida

15 A una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-carbonitrilo (1,52 g, 10,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (1,63 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/Hexanos (1:4), y se secó con vacío durante la noche para dar la N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,23 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 9,13 (s, 1H), MS 316 (MH⁺).

20 Ejemplo 2: 4-Aminoquinazolina-2(1H)-tiona



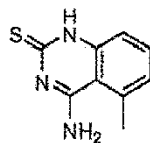
153

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-cianofenilcarbamotioil)benzamida (Ejemplo 2a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,25 (dt, *J* = 1,0,8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,0, 8,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). MS 178 (MH⁺).

25 Ejemplo 2a: N-(2-Cianofenilcarbamotioil)benzamida:

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-aminobenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,56 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,75-7,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,89-7,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,98-8,01 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,2 Hz, 2H), 11,90 (s, 1H), 12,54 (s, 1H). MS 282 (MH⁺).

Ejemplo 3: 4-Amino-5-metilquinazolina-2(1H)-tiona

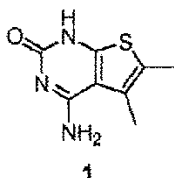


155

30 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamotioil)benzamida (Ejemplo 3a) en forma de un sólido blanquecino. P.f.: > 250°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,68 (s, 3H), 7,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (b, 1H), 7,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (b, 1H), 12,26 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 23,26, 109,86, 114,37, 127,16, 134,31, 136,97, 143,57, 160,58, 179,67. MS 192 (MH⁺).

Ejemplo 3a: N-(2-Cianofenilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-6-metilbenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (m, 1H), 7,52-7,69 (m, 5H), 7,98-8,01 (m, 2H), 11,99 (s, 1H), 12,54 (s, 1H). MS 296 (MH $^+$).

5 Ejemplo 4: 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

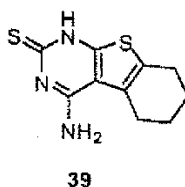
Una disolución de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (ejemplo 4a) (44,35 g, 148,1 mmol) y NaOH (2 N, 204 ml) en EtOH (400 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante cuatro horas. La disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente, y después se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% (~ 120 ml) con agitación enérgica a 0°C. Después de agitar durante la noche de 0°C a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente (60-70°C, 150 ml x 4) y EtOH al 20% en agua (200 ml x 2), y después se secó a 50°C con vacío durante la noche para dar el producto final la 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (27,7 g, 96%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS 196 (MH $^+$).

15 Ejemplo 4a: N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

A una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-carbonitrilo (ejemplo 4b) (25 g, 164,5 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se añadió isocianato de benzoilo (24,2 g, 164,5 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano (20 ml x 3), y se secó con vacío a 40°C durante 3 horas para dar la N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (44,35 g, 90%) en forma de un sólido blanco, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 11,57 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H). MS 300 (MH $^+$).

Ejemplo 4b: 2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-carbonitrilo

A una disolución de butanona (162,0 ml, 1,8 mol), azufre (57,99 g, 1,8 mol) y malononitrilo (119,49 g, 1,8 mol) en etanol anhidro (1,2 l) se añadió a 0°C trietilamina (251,4 ml, 1,8 mol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se calentó a 80°C durante 70 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el etanol (920 ml) se separó a presión reducida y se añadió NaCl acuoso (30%, 750 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se extrajo con éter dietílico (1l). La capa acuosa se extrajo más con éter dietílico (500 ml) y los sólidos insolubles se separaron por filtración, después de lo cual se separó la capa orgánica y se combinó con el primer extracto de éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó durante 2 horas en diclorometano (300 ml) y se recogió un sólido. Se aisló más sólido de la disolución de diclorometano y se enfrió a -78°C. El producto sólido combinado se calentó a reflujo en diclorometano (600 ml) durante 10 minutos después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió a -78°C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el producto bruto (115 g). El filtrado se concentró y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice (eluyente: diclorometano) para proporcionar un sólido que se combinó con el producto bruto previo. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano) para dar el 2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-carbonitrilo (105 g, 38%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,33 (s, 2H). MS 153 (MH $^+$).

Ejemplo 5: 4-Amino-5,6-butilenotieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona

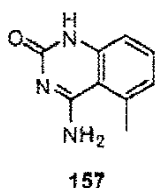
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 5a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,74 (m, 2H). MS 238 (MH $^+$).

Ejemplo 5a:

N-(3-Ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamotioil)-benzamida. Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo (ejemplo 5b) e isotiocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo pálido. MS 342 (MH⁺).

5 **Ejemplo 5b:** 2-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo

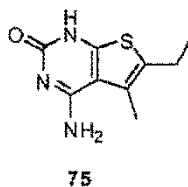
Una disolución de ciclohexanona (1,96 g, 20,0 mmol), malononitrilo (1,32 g, 20,0 mmol), azufre (640 mg, 20,0 mmol), y trietilamina (2,03 g, 20 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos (2:3) para dar el producto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,79 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 4,59 (s, 2H). MS 179 (MH⁺).

Ejemplo 6: 4-Amino-5-metilquinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamotioil)benzamida (ejemplo 6a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,04 (s, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS 176 (MH⁺).

Ejemplo 6a: N-(2-Ciano-3-metilfenilcarbamotioil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-6-metilbenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,68 (m, 5H), 8,02-8,08 (m, 2H), 11,32 (s, 1H), 11,46 (s, 1H). MS 280 (MH⁺).

Ejemplo 7: 4-Amino-6-etil-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

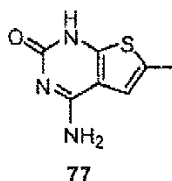
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-ciano-5-etil-4-metiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida (Ejemplo 7a). ¹H, NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,60-2,67 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H). MS 210 (MH⁺).

25 **Ejemplo 7a:** N-(3-Ciano-5-etil-4-metiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-5-etil-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo (ejemplo 7b) e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo pálido. MS 314 (MH⁺).

Ejemplo 7b: 2-Amino-5-etil-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo

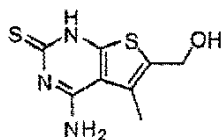
Preparado como en el ejemplo 5b a partir de 2-pentanona, malononitrilo, y azufre en forma de un sólido amarillo. MS 167 (MH⁺).

Ejemplo 8: 4-Amino-6-metiltien[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-ciano-5-metiltiofen-2-ilcarbamotioil)benzamida (Ejemplo 8a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,34 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). MS 182 (MH⁺).

Ejemplo 8a: N-(3-Ciano-5-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 6,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 11,60 (s a, 1H), 12,08 (s a, 1H). MS 286 (MH $^+$).

5 Ejemplo 9: 4-Amino-6-(hidroximetil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona**37**

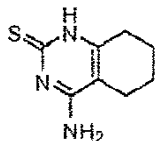
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-ciano-5-(hidroximetil)-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 9a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 4,54-4,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 5,54 (t, 1H). MS 228 (MH $^+$).

Ejemplo 9a: N-(3-Ciano-5-(hidroximetil)-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)-benzamida

- 10 Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-5-(hidroximetil)-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 9b) e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo. MS 332 (MH).

Ejemplo 9b: 2-Amino-5-(hidroximetil)-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 5b a partir de 4-hidroxibutan-2-ona, malononitrilo, y azufre en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,97 (s, 3H), 4,30-4,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,00 (s, 2H).

15 Ejemplo 10: 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2(1H)-tiona**201**

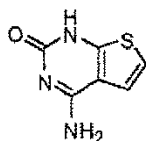
Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-cianociclohex-1-enilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 10a) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,60-1,65 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS 182 (MH $^+$).

20 Ejemplo 10a: N-(2-Cianociclohex-1-enilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-aminociclohex-1-enocarbonitrilo (Ejemplo 10b) e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco. MS 286 (MH $^+$).

Ejemplo 10b: 2-Aminociclohex-1-enocarbonitrilo

- 25 Una mezcla agitada de 1,7-heptanedinitrilo (24,44 g, 0,2 mol) y t-BuOK (22,44 g, 0,2 mol) se calentó a 80°C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó a esa temperatura durante la noche. El residuo se trató con agua, y se extrajo con éter (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por recristalización en MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18,2 g, 75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58-1,71 (m, 4H), 2,12-2,20 (m, 4H), 4,23 (s a, 2H). MS 123 (MH $^+$).

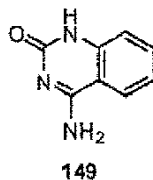
30 Ejemplo 11: 4-Amino-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**69**

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-cianotiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 11a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,97 (s, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 11,38 (s a, 1H). MS 168 (MH $^+$).

Ejemplo 11a: N-(3-Cianotiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-aminotiofeno-3-carbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,23-7,19 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 11,62 (s a, 1H), 12,18 (s a, 1H). MS 272 (MH^+).

Ejemplo 12: 4-Aminoquinazolin-2(1H)-ona



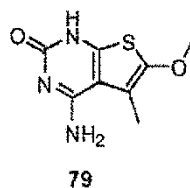
5

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-cianofenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 12a) en forma de un sólido blanco (156 mg, 41%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12-7,20 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 8,08-8,10 (d, 1H), 8,60 (b, 2H), 11,2 (b, 1H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 108,72, 115,98, 122,32, 125,51, 135,38, 142,96, 154,96, 163,51. MS 162 (MH^+).

10 Ejemplo 12a: N-(2-Cianofenilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-aminobenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco (661 mg, 59%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,29 (t, 1H), 7,52-7,56 (t, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,22-8,24 (d, 1H). MS 266 (MH^+).

Ejemplo 13: 4-Amino-6-metoxi-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



15

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(3-ciano-5-metoxi-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 13a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,74 (s, 2H). MS 212 (MH^+).

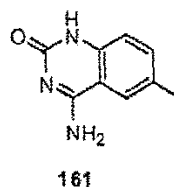
Ejemplo 13a: N-(3-Ciano-5-metoxi-4-metiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida.

20 Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-5-metoxi-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo (ejemplo 13b) e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,03 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,01-8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 11,60 (s, 1H), 12,03 (s, 1H). MS 316 (MH^+).

Ejemplo 13b: 2-Amino-5-metoxi-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 5b a partir de 1-metoxipropan-2-ona, malononitrilo, y azufre en forma de un sólido marrón. MS 169 (MH^+).

Ejemplo 14: 4-Amino-6-metilquinazolin-2(1H)-ona



30 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-4-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 14a) en forma de un sólido blanco (259 mg, 57%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,29 (s, 3H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,35-7,37 (d, 1H), 7,72 (b, 2H), 7,79 (s, 1H) 10,55 (s a, 1H). MS 176 (MH^+).

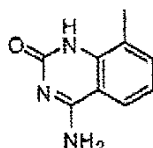
Ejemplo 14a: N-(2-Ciano-4-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-5-metilbenzonitrilo (Ejemplo 14b) en forma de un sólido blanco (724 mg, 46%). MS 280 (MH^+).

Ejemplo 14b: 2-Amino-5-metilbenzonitrilo

- 5 Se añadió 5-metil-2-nitrobenzonitrilo (1,92 g, 11,84 mmol) en porciones a una disolución agitada de SnCl₂ (11,22 g, 59,2 mmol) en HCl conc. (12 ml) y EtOH (12 ml). La temperatura de reacción se mantuvo a 20-30°C usando un baño de hielo. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se vertió en una disolución acuosa enfriada con hielo de NaOH (6N, ap. 30 ml) para neutralizar a pH7. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el producto del título (1,56 g, 99%) en forma de un sólido amarillo-marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,21 (s, 3H), 5,79 (s a, 2H), 6,68-6,71 (d, 1H), 7,10-7,13 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 20,13, 93,99, 116,12, 118,94, 125,38, 132,32, 135,76, 150,21. MS 133 (MH⁺).

Ejemplo 15: 4-Amino-8-metilquinazolin-2(1H)-ona



165

- 10 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-6-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 15a) en forma de un sólido blanco (60 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,29 (s, 3H), 6,96-7,00 (t, 1H), 7,37-7,38 (d, 1H), 7,70-7,72 (b, 2H), 7,80-7,82 (d, 1H), 9,87 (s a, 1H). MS 176 (MH⁺).

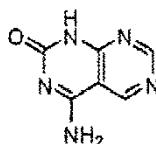
Ejemplo 15a: N-(2-Ciano-6-metilfenilcarbamoil)benzamida

- 15 Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 15b) e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco (186 mg, 67%). MS 280 (MH⁺).

Ejemplo 15b: 2-Amino-3-metilbenzonitrilo

- 20 A una disolución de 2-bromo-6-metilánilina (126 µl, 1 mmol) en NMP seco (3 ml) se añadió CuCN (197 mg, 2,2 mmol). La mezcla se irradió en un microondas a 220°C durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de amoníaco (50% en p/v, 10 ml) y hielo. La mezcla se agitó durante 30 min y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El material bruto se purificó en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 50%) para dar un aceite marrón que cristalizaba al reposar (128 mg, 96%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 3H), 5,68 (s a, 2H), 6,51-6,55 (t, 1H), 7,17-7,19 (d, 1H), 7,22-7,24 (dd, 1H). MS 133 (MH⁺).

25 **Ejemplo 16: 4-Aminopirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona**



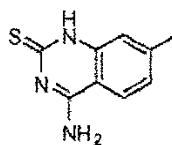
181

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 16a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 11,50 (b, 1H). MS 164 (MH⁺).

Ejemplo 16a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida

- 30 Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 4-aminopirimidina-5-carbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un polvo blanquecino. MS 268 (MH⁺).

Ejemplo 17: 4-Amino-7-metilquinazolina-2(1H)-tiona

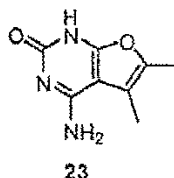


167

- 35 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 17a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,35 (s, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,26 (s, 1H). MS 192 (MH⁺).

Ejemplo 17a: N-(2-Ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida

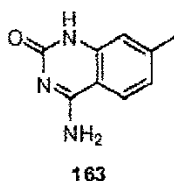
Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-4-metilbenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un polvo amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 11,88 (s, 1H), 12,49 (s, 1H). MS 296 (MH^+).

5 **Ejemplo 18: 4-Amino-5,6-dimetilfuro[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 18a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,11 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS 180 (MH^+).

Ejemplo 18a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida

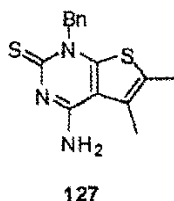
10 Preparada de una forma similar al ejemplo 1a a partir de 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanquecino. MS 284 (MH^+).

Ejemplo 19: 4-Amino-7-metilquinazolin-2(1H)-ona

15 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 19a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,59 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H). MS 176 (MH^+).

Ejemplo 19a: N-(2-Ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-4-metilbenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,10-7,13 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 11,44 (s, 1H). MS 280 (MH^+).

20 **Ejemplo 20: 4-Amino-1-bencil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tiona**

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de N-(bencil(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)carbamoil)benzamida (Ejemplo 20a). MS 302 (MH^+).

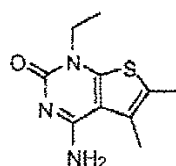
Ejemplo 20a: N-(Bencil(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)carbamoil)-benzamida.

25 Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-(bencilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 20b) e isocianato de benzoilo. MS 406 (MH^+).

Ejemplo 20b: 2-(Bencilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo

30 A una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (151 mg, 1,0 mmol) y benzaldehído (106 mg, 1mmol) en 15 ml de ácido acético al 4% en dicloroetano se añadió cianoborohidruro soportado sobre sílice (2,0 g, 2,0 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas durante 5 minutos a 135°C. El cianoborohidruro soportado sobre sílice se separó por filtración y el producto se purificó por HPLC prep. usando acetonitrilo/agua como disolvente. MS 243 (MH^+).

Ejemplo 21: 4-Amino-1-etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



129

Preparado como en el ejemplo 1 a partir de N-((3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(etil)carbamoil)benzamida (Ejemplo 21a). MS 224 (MH⁺).

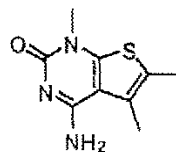
Ejemplo 21a: N-((3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(etil)carbamoil)benzamida.

- 5 Preparada de una forma similar al ejemplo 1a a partir de 2-(etilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 21b) e isocianato de benzoilo. MS 328 (MH⁺).

Ejemplo 21b: 2-(Etilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo

- 10 A una mezcla de 2-(bencilamino)-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (302 mg, 2,0 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol), y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en acetonitrilo (1 ml) en un vial de microondas de 20 ml se añadió yoduro de etilo (310 mg, 2,0 mmol). El vial de reacción se puso en un reactor de microondas durante 15 minutos a 165°C. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La porción de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el producto se purificó por HPLC prep. usando acetonitrilo/agua como disolvente. MS 181 (MH⁺).

Ejemplo 22: 4-Amino-1,5,6-trimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



131

- 15 Preparada como en el ejemplo 1 a partir de N-((3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(metil)carbamoil)benzamida (Ejemplo 22a). MS 210 (MH⁺).

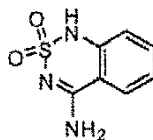
Ejemplo 22a: N-((3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-il)(metil)carbamoil)-benzamida.

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de (Ejemplo 22b) e isocianato de benzoilo. MS 314 (MH⁺).

- 20 Ejemplo 22b: 4,5-Dimetil-2-(metilamino)tiofeno-3-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 21b a partir de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo e yoduro de metilo.

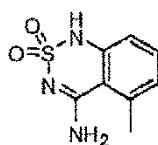
Ejemplo 23: 2,2-dióxido de 1H-Benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



159

- 25 Una mezcla agitada de 2-cianoanilina (236 mg, 2,0 mmol), sulfamida (192 mg, 2,0 mmol) y DBU (304 mg, 2,0 mmol) se calentó a 160°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa acuosa se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano al 10% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,03 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dt, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H). MS 198 (MH⁺).

- 30 **Ejemplo 24: 2,2-dióxido de 5-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



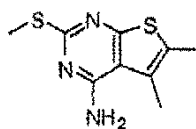
169

Una disolución de N-(2-ciano-3-metilfenil)sulfamida (Ejemplo 24a) (211 mg, 1,0 mmol) en EtOH se trató con NaOH (2,0 N, 1,0 ml, 2,0 mmol) y la disolución resultante se calentó a 100°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente y EtOH al 20% en agua para dar el producto del título 2,2-dióxido de 5-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,59 (s, 3H), 6,85-6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92-6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,76 (s, 1H). MS 212 (MH⁺).

10 **Ejemplo 24a:** N-(2-Ciano-3-metilfenil)sulfamida

Una disolución de 2-amino-6-metilbenzonitrilo (1,32 g, 10 mmol) y sulfamida (4,81 g, 50 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y lavó se lavó con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (3:7) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,44 (s, 3H), 7,19-7,21 (m, 3H), 7,39-7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H).

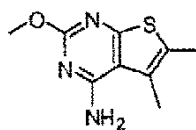
Ejemplo 25: 5,6-Dimetil-2-(metiltio)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



109

20 A una suspensión de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)-benzamida (Ejemplo 1a) (1,33 g, 4,22 mmol) en etanol (25 ml) se añadió NaOH (2,0 N, 5,8 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota MeI (0,8 ml). Después de agitar durante otras 0,5 h, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, EtOH al 20%/H₂O, y se secó con vacío para dar el compuesto del título (840 mg, 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,93 (s a, 2H). MS 226 (MH⁺).

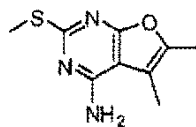
25 **Ejemplo 26: 2-Metoxi-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina**



111

Preparada de una forma similar al ejemplo 25 a partir de N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 4a) e yoduro de metilo con 86% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 6,0 (s a, 2H). MS 210 (MH⁺).

30 **Ejemplo 27: 5,6-Dimetil-2-(metiltio)furo[2,3-d]pirimidin-4-amina**



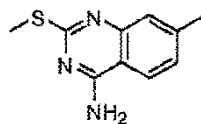
113

Preparada como en el ejemplo 25 a partir de N-(2-ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 27a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,16 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,92 (s, 2H). MS 210 (MH⁺).

Ejemplo 27a: N-(2-Ciano-4,5-dimetilfuran-3-ilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-4,5-dimetilfuran-3-carbonitrilo e isocianato de benzoilo. MS 300 (MH⁺).

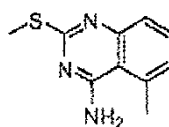
Ejemplo 28: 7-Metil-2-(metiltio)quinazolin-4-amina



171

- 5 Preparada como en el ejemplo 25 a partir de N-(2-ciano-5-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 17a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,17 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,71 (b, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). MS 206 (MH⁺).

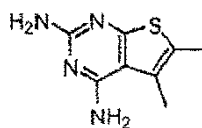
Ejemplo 29: 5-Metil-2-(metiltio)quinazolin-4-amina



173

- 10 Preparada como en el ejemplo 25 a partir de N-(2-ciano-3-metilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 3a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,46 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H). MS 206 (MH⁺).

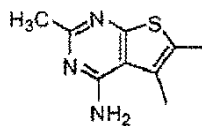
Ejemplo 30: 5,6-Dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina



5

- 15 Una mezcla de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (500 mg, 3,29 mmol), cianoguanidina (276,6mg, 3,29 mmol) y HCl (2 N, 1,5 ml) en agua (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se hizo básica con disolución acuosa diluida de NaOH a PH 7~8. Después de evaporar el agua, el residuo se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título (33 mg, 5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 5,85 (s a, 2H), 6,29 (s a, 2H). MS 195 (MH⁺).
- 20

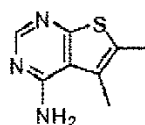
Ejemplo 31: 2,5,6-Trimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



115

- 25 Una mezcla de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (200 mg, 1,32 mmol), acetato de amonio (204 mg, 2,64 mmol), y ortoacetato de trietilo (2,0 ml) se agitó en un tubo herméticamente cerrado a 120°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para dar el compuesto del título (52 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,28 (s a, 2H). MS 194 (MH⁺).

Ejemplo 32: 5,6-Dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

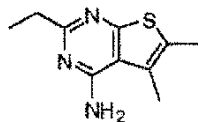


117

101

Preparada como en el ejemplo 31 a partir de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo y ortoformiato de trietilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 6,85 (s a, 2H), 8,14 (s, 1H). MS 180 (MH^+).

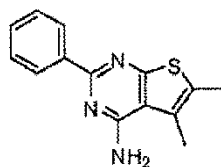
Ejemplo 33: 2-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



119

- 5 Preparada como en el ejemplo 31 a partir de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo y ortopropanato de trietilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,33(s,3H), 2,36 (s, 3H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,74 (s a, 2H). MS 208 (MH^+).

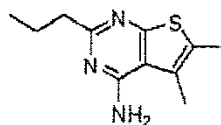
Ejemplo 34: 5,6-Dimetil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



121

- 10 Una mezcla de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (152 mg, 1,0 mmol), acetato de amonio (308,3 mg, 4,0 mmol) y ortobenzoato de trietilo (2,0 ml) en un tubo herméticamente cerrado se puso en un microondas a 200°C durante 20 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y H_2O . El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título (80 mg, 31%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,34 (s a, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 8,4-8,38 (m, 2H). MS 256 (MH^+).
- 15

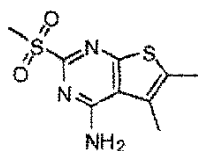
Ejemplo 35: 5,6-Dimetil-2-propiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



123

- Preparada como en el ejemplo 34 a partir de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo y ortobutanato de trietilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,73 (s a, 2H). MS 222 (MH^+).
- 20

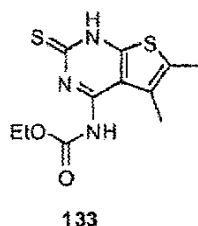
Ejemplo 36: 5,6-Dimetil-2-(metilsulfonyl)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



125

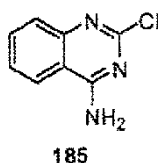
- A una suspensión de 5,6-dimetil-2-(metiltio)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 1) (200 mg, 0,89 mmol) en DCM (25 ml) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (767 mg, 4,44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título (45 mg, 20%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,42 (s, 6H), 3,27 (s, 3H). MS 258 (MH^+).
- 25

Ejemplo 37: 5,6-dimetil-2-tioxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4-ilcarbamato de etilo



- 5 A una suspensión de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-tione (211 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Et₃N (0,21 ml, 1,5 mmol) y cloroformiato de etilo (0,143 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en Biotage SP-1 eluyendo con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (154 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H). MS 284 (MH⁺)

Ejemplo 38: 2-Cloroquinazolin-4-amina



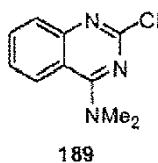
- 10 A una disolución de 2,4-dicloroquinazolina (2,0 g, 10 mmol) en THF (10 ml), se añadió amoníaco (28-30% en agua, 18 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título (1,3 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52-7,48 (m, 1H), 7,6-7,58 (m, 1H), 7,8-7,76 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,32 (s a, 2H).

15 Ejemplo 39: 2-Cloro-N-metilquinazolin-4-amina



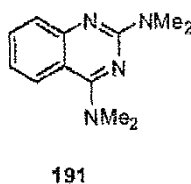
Preparada como en el ejemplo 38 a partir de 2,4-dicloroquinazolina y metilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,78 (s a, 1H).

Ejemplo 40: 2-Cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina



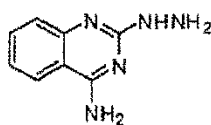
- 20 Preparada como en el ejemplo 38 a partir de 2,4-dicloroquinazolina y dimetilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,42 (s, 6H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H). MS 208 (MH⁺).

Ejemplo 41: N2,N2,N4,N4-Tetrametilquinazolina-2,4-diamina



- 25 Preparada como en el ejemplo 38 a partir de 2,4-dicloroquinazolina y dimetilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,27-3,23 (m, 12H), 7,01-6,97 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H). MS 217 (MH⁺).

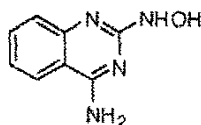
Ejemplo 42: 2-Hidrazinilquinazolin-4-amina



193

5 Una mezcla de 2-cloroquinazolin-4-amina (Ejemplo 38) (100 mg, 0,56 mmol) e hidrazina (0,09 ml, 2,79 mmol) en etanol (5 ml) se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 80°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al aire para dar el compuesto del título (84 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,2 (s a, 2H), 4,6 (s a, 2H), 7,0 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

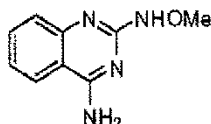
Ejemplo 43: 2-(Hidroxiamino)quinazolin-4-amina



195

10 Preparada como en el ejemplo 42 a partir de 2-cloroquinazolin-4-amina (Ejemplo 38) e hidroxilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44-7,35 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,95-8,76 (m, 2H). MS 177 (MH⁺).

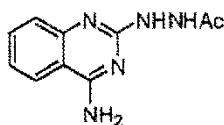
Ejemplo 44: 2-(Metoxiamino)quinazolin-4-amina



197

15 Preparada como en el ejemplo 42 a partir de 2-cloroquinazolin-4-amina (Ejemplo 38) y metoxilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 (s, 3H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,39-12,08 (m, 1H). MS 191 (MH⁺).

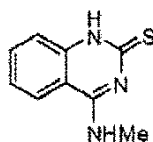
Ejemplo 45: N-(4-Aminoquinazolin-2-il)acetohidrazida



199

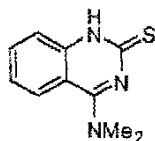
20 Preparada como en el ejemplo 42 a partir de 2-cloroquinazolin-4-amina (Ejemplo 38) y metoxilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,86 (s, 3H), 7,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 8,04-7,99 (m, 2H), 9,63 (s, 1H). MS 218 (MH⁺).

Ejemplo 46: 4-(Metilamino)quinazolina-2(1H)-tiona



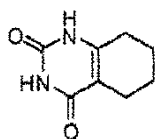
175

25 Una mezcla de 2-cloro-N-metilquinazolin-4-amina (Ejemplo 39) (100 mg, 0,52 mmol), tiourea (47,5 mg, 0,62 mmol) y ácido fórmico (0,02 ml, 0,52 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa diluida de NaOH. El disolvente se separó con vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa eluyendo con acetonitrilo y agua para dar el compuesto del título (18 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 12,32 (s, 1H). MS 192 (MH⁺).

Ejemplo 47: 4-(Dimetilamino)quinazolina-2(1H)-tionea

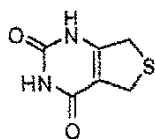
177

Preparada como en el ejemplo 46 a partir de 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (Ejemplo 40) y tiourea. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,31 (s, 6H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 12,35 (s, 1H). MS 206 (MH⁺).

Ejemplo 48: 5,6,7,8-Tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

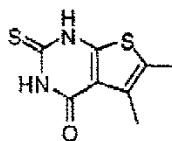
203

Una disolución de 2-oxociclohexanocarbonitrilo (615 mg, 5,0 mmol) y urea (600 mg, 10,0 mmol) en HCl 1,25 N en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a 0°C, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH/H₂O, y se secó con vacío durante la noche para dar el producto en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,67-1,80 (m, 4H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 2H). MS 167 (MH⁺).

Ejemplo 49: 5,7-Dihidrotieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

205

Preparada como en el ejemplo 48 a partir de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,74 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 11,06 (s, 1H), 11,21 (s, 1H). MS 171 (MH⁺).

Ejemplo 50: 5,6-Dimetil-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

9

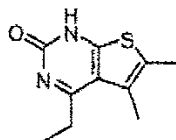
A una suspensión de 4,5-dimetil-2-tioureidotiofeno-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 50a) (37 mg, 0,17 mmol) en EtOH seco (10 ml) se añadió hidróxido sódico (21 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con AcOH al 10% y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente EtOAc en Hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título (8 mg) con 24% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,25 (s, 6H), 12,24 (s, 1H), 13,27 (s, 1H). MS 202 (MH⁺).

Ejemplo 50a: 4,5-dimetil-2-tioureidotiofeno-3-carboxilato de etilo

A una disolución de 2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 50b) (1,21 g, 5,27 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió amoniaco (7 M en MeOH, 1,12 ml, 7,91 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo naranja oscuro se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente EtOAc en Hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título (37,1 mg, 3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 8,43 (s, 2H), 11,38 (s, 1H). MS 259 (MH⁺).

Ejemplo 50b: 2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo

A una mezcla de tiofosgeno (5,10 ml, 7,64 mmol) y carbonato de calcio (1,05 g, 10,54 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (1/2 en volumen, 6 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo (1,05 g, 5,27 mmol) en CHCl_3 (7 ml) a 0°C a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 0°C , se lavó con agua (3 X). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1,21 g, 100%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,28 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz).

Ejemplo 51: 4-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

135

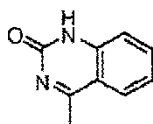
A una disolución de 1-(4,5-dimetil-3-propioniltiofen-2-il)urea (Ejemplo 51a) (15,4 mg, 0,068 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidróxido sódico (8,4 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a t.a. durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con AcOH al 10% y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente MeOH en diclorometano al 0-10%) para dar el compuesto del título (2,7 mg, 19%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,06 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H). MS 209 (MH^+).

Ejemplo 51a: 1-(4,5-Dimetil-3-propioniltiofen-2-il)urea

A una disolución de trifosgeno (68 mg, 0,224 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 1-(2-amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)propan-1-ona (Ejemplo 51b) (111 mg, 0,605 mmol) y DIEA (0,24 ml, 1,344 mmol) en diclorometano seco (3,5 ml) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 minutos, se añadió en una porción una mezcla de amoníaco (7 M en MeOH, 0,086 ml, 0,605 mmol) y DIEA (0,24 ml, 1,344 mmol) en diclorometano seco (2 ml). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y después se lavó con NaHSO_4 al 10%, NaHCO_3 al 5%, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo amarillo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente EtOAc en Hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título (15,4 mg, 30%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,87 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,77 (s, 2H), 11,99 (s, 1H). MS 227 (MH^+).

Ejemplo 51b: 1-(2-Amino-4,5-dimetiltiofen-3-il)propan-1-ona

A una disolución de 3-oxopentanitrilo (971 mg, 10 mmol) en EtOH seco (100 ml) se añadió azufre (2,57 g, 10 mmol), butanona (0,91 ml, 10 mmol) y morfolina (0,88 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo a 90°C durante 6 h, y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción naranja-marrón se concentró. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces: primero por cromatografía en gel de sílice (Gradiente EtOAc en hexanos al 0-25%), y después por HPLC prep (acetónitrilo en agua al 0-90%) para dar el compuesto del título (123 mg, 7%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,78 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 6,81 (s, 2H). MS 184 (MH^+).

Ejemplo 52: 4-Etil-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

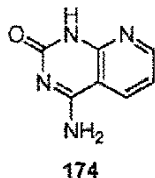
183

A una disolución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter, 4,0 ml, 12,0 mmol) en éter seco (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-aminobenzonitrilo (723 mg, 6,0 mmol) en éter seco (5 ml) a T.a. en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,7 ml, 9,0 mmol). Se añadió THF seco (5 ml) para disolver el precipitado resultante. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y después se neutralizó con disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%. La mezcla acuosa se lavó con EtOAc y la capa acuosa se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (acetónitrilo en agua al 0-90%) para dar el compuesto del título (15,2 mg). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD)

106

δ 2,79 (s, 3H), 7,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H). MS 161 (MH^+).

Ejemplo 53: 4-aminopirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

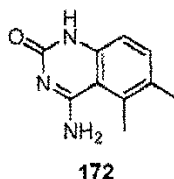


- 5 Una disolución de N-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida (ejemplo 53a) (360 mg, 1,35 mmol) y NaOH (2 N, 1,85 ml) en EtOH (5ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante media hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, y se lavó con EtOH al 20% en agua caliente para dar el producto final la 4-aminopirido[2,3-d]pirimidin-2(1 H)-ona (120mg, 55%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,22 (dd, $J = 4,4$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,66-8,71 (m, 2H), 8,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). MS 162 (MH^+).

Ejemplo 53a: N-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida

- 15 A una disolución de 2-amino-3-cianopiridina (300 mg, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió isocianato de benzoilo (370 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/Hexanos (1:4), y se secó con vacío para dar la N-(3-cianopiridin-2-ilcarbamoil)benzamida en forma de un sólido blanco (360 mg, 54%). MS 266 (MH^+).

Ejemplo 54: 5,6-dimetilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

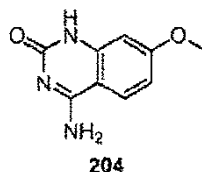


- 20 Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-3,4-dimetilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 54a) en forma de un sólido blanco (90 mg, 66%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 10,51 (s, 1H). MS 189 (MH^+).

Ejemplo 54a: N-(2-ciano-3,4-dimetilfenilcarbamoil)benzamida:

- 25 Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 6-amino-2,3-dimetilbenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanquecino (210 mg, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 7,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 7,6 Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 11,29 (s, 1H), 11,37 (s, 1H). MS 293 (MH^+).

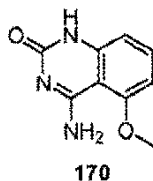
Ejemplo 55: 4-amino-7-metoxiquinazolin-2(1H)-ona



- 30 Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-5-metoxifenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 55a) en forma de un sólido blanco (24 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 2,4$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (a, 2H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 10,61 (s, 1H). MS 191 (MH^+).

Ejemplo 55a: N-(2-ciano-5-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

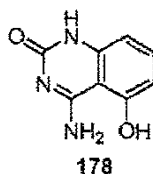
- 35 Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco (99 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,86 (s, 3H), 6,87 (dd, $J = 2,5$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,66 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 11,35 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). MS 295 (MH^+).

Ejemplo 56: 4-amino-5-metoxiquinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-3-metoxifenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 56a) en forma de un sólido amarillo claro (35 mg, 51%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,93 (s, 3H), 6,67 (dd, J = 7,6 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,93-7,97 (a, 1H), 10,69 (s, 1H). MS 191 (MH⁺).

Ejemplo 56a: N-(2-ciano-3-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

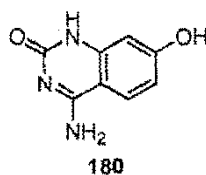
Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido naranja claro (118 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,94 (s, 3H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 11,35 (s, 1H), 11,51 (s, 1H). MS 295 (MH⁺).

Ejemplo 57: 4-amino-5-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-3-hidroxifenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 57a) en forma de un sólido verde (50 mg, 53%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS 177 (MH⁺).

Ejemplo 57a: N-(2-ciano-3-hidroxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 2-amino-6-hidroxibenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanquecino (166 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 8,04-8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 11,24 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 11,42 (s, 1H). MS 281 (MH⁺).

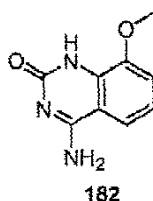
Ejemplo 58: 4-amino-7-hidroxiquinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-5-hidroxifenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 58a) en forma de un sólido gris claro (104 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,51 (s, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (a, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 10,57 (a, 1H). MS 177 (MH⁺).

Ejemplo 58a: N-(2-ciano-5-hidroxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparada como en el ejemplo 53a, pero calentado a reflujo en acetona en lugar de 1,4-dioxano, a partir de 2-amino-4-hidroxibenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo (399mg, 94%). MS 281 (MH⁺).

Ejemplo 59: 4-amino-8-metoxiquinazolin-2(1H)-ona

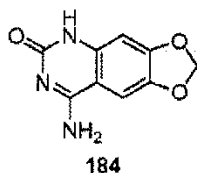


Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(2-ciano-6-metoxifenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 59a) en forma de un sólido blanco oscuro (75 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (a, 2H), 9,73 (s, 1H). MS 191 (MH⁺).

5 **Ejemplo 59a:** N-(2-ciano-6-metoxifenilcarbamoil)benzamida:

Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 2-amino-3-metoxibenzonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido naranja claro (280 mg, 95%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,89 (s, 3H), 7,42 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,32 (s, 1H). MS 295 (MH⁺).

10 **Ejemplo 60:** 8-amino-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolin-6(5H)-ona

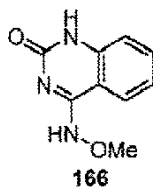


Preparada como en el ejemplo 53 a partir de N-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 60a) en forma de un sólido amarillo claro (80mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,24 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,36 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 9,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H). MS 205 (MH⁺).

15 **Ejemplo 60a:** N-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilcarbamoil)benzamida:

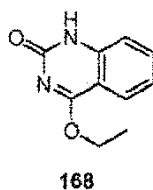
Preparada como en el ejemplo 53a a partir de 6-aminobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido amarillo (157mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,19 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 11,32 (d, J = 12,8 Hz, 2H). MS 309 (MH⁺).

Ejemplo 61: 4-(Metoxiamino)quinazolin-2(1H)-ona



20 A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina (995 mg, 5,0 mmol) en EtOH seco (100 ml), se añadió hidrocloreto de metoxiamina (569 mg, 5,5 mmol) y NaOH (227 mg, 5,5 mmol) en una porción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se puso en el frigorífico a 4°C durante 72 h. Tras completarse, la reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (1x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (CH₃CN en H₂O al 10-90%) para proporcionar la 4-(metoxiamino)quinazolin-2(1H)-ona (556 mg, 36%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,68 (s, 3H), 7,02 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 10,13 (s a, 1H), 10,89 (s a, 1H). MS 192,2 (MH⁺).

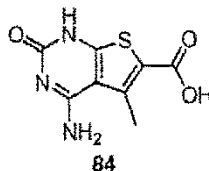
Ejemplo 62: 4-Etoxiquinazolin-2(1H)-ona



30 La purificación por HPLC preparativa (CH₃CN en H₂O al 10-90%) de la reacción bruta del ejemplo 61 también proporcionó la 4-etoxiquinazolin-2(1H)-ona (90 mg, 9%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz,

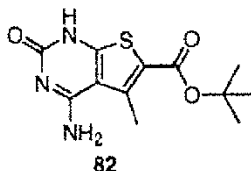
DMSO- d_6) δ 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 8,5, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H). MS 191,1 (MH^+).

Ejemplo 63: ácido 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico



- 5 A una disolución de 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 64a) (10,7 g, 38,03 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml), se añadió ácido trifluoroacético (25 ml, 324,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con CH_2Cl_2 para dar el ácido 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (6,98 g, 82%) en forma de un sólido marrón claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (s, 3H). MS 226,0 (MH^+).

10 **Ejemplo 64: 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de *tert*-butilo**



- 15 A una suspensión de 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 64a) (18 g, 60,52 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió NaOH (75 ml, 2N). La suspensión se volvió transparente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a t.a., la reacción se filtró, y el filtrado se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua. La disolución se neutralizó con ácido acético al 10%. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se calentó en EtOH a 80°C en atmósfera de N_2 durante 20 min. Después de enfriar a t.a., el producto se recogió por filtración y se lavó con EtOH en H_2O al 10% para dar el 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de *tert*-butilo (10,73 g, 63%) en forma de un sólido marrón. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51 (s, 9H), 2,73 (s, 3H), 3,18 (s, 2H). MS 282,2 (MH^+).

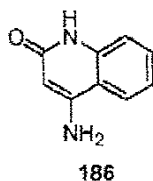
20 Ejemplo 64a: 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo

- A una disolución de 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 64b) (16 g, 67,14 mmol) en dioxano (200 ml), se añadió isocianato de benzoilo (10 g, 67,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche, y tras completarse se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el 5-(3-benzoilureido)-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (21,78 g, 84%) en forma de un sólido marrón. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54 (s, 9H), 3,58 (s, 3H), 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 12,25 (s a, 1H).

Ejemplo 64b: 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 30 A una disolución de 3-oxobutanoato de *tert*-butilo (30 ml, 183,94 mmol) en EtOH seco (360 ml), se añadieron azufre elemental (5,90 g, 183,94 mmol), malononitrilo (12,16 g, 183,94 mmol) y trietilamina (25,6 ml, 183,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C, y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en hexano al 20%) para dar el 5-amino-4-ciano-3-metiltiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (31,2 g, 73%) en forma de un sólido marrón.

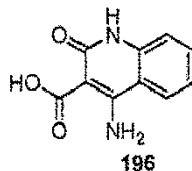
35 **Ejemplo 65: 4-Aminoquinolin-2(1H)-ona**



El ácido 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 64) (0,030 g, 0,15 mmol) se calentó solo a 295°C durante 10 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente para dar la 4-aminoquinolin-2(1H)-ona (0,023 g, 99%) en forma de un sólido amarillo claro, P.f.: > 250°C. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,42 (s, 1H), 6,55 (s, 2H),

7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 10,71 (s, 1H). MS 161 (MH^+).

Ejemplo 66: ácido 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carboxílico



5 El 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo (Ejemplo 66a) (0,6 g, 2,04 mmol) se disolvió en DMF (8 ml) y se calentó a 70°C con un balón de hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% (0,15 g) durante 1 hora. El Pd/C se separó por filtración y se lavó con diclorometano y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió/suspendió en NaOH (2M, 40 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la disolución se lavó con diclorometano. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 1 con HCl 2 M. El precipitado resultante se
10 recogió y se lavó con diclorometano para dar el ácido 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinoline-3-carboxílico (0,050 g, 12%) en forma de un sólido amarillo claro. P.f.: > 250°C. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,95 (s, 1H). MS 205 (MH^+).

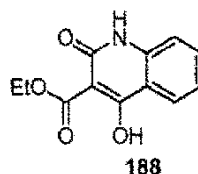
Ejemplo 66a: 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo

15 El 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo (Ejemplo 66b) (0,55 g, 1,75 mmol) se disolvió en DMF (8 ml) y se añadió 4-metoxibencilamina (0,56 ml, 4,31 mmol). La reacción se calentó a 115°C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado resultante se disolvió en 10 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después la mezcla se vertió en agua helada. El precipitado resultante se recogió, se disolvió en diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar
20 ele 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo (600 mg) bruto que se usó como estaba sin más purificación. MS 295 (MH^+).

Ejemplo 66b: 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo

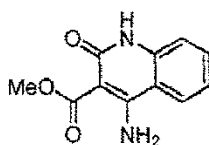
25 Se añadió lentamente malonato de dibencilo (7,75 ml, 31,6 mmol) a una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1,41 g, 35,3 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a -20°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió anhídrido isoatoico (5,0 g, 30,7 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La reacción después se enfrió a -50°C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (10,7 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se vertió en disolución acuosa de NaCl (10%, 750 ml) a 0°C, y el precipitado resultante se separó por filtración. El precipitado se disolvió en diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo, y el sólido resultante se recogió para dar el 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de bencilo (3,56 g, 37% de
30 rendimiento) que se usó sin más purificación. MS 314 (MH^+).

Ejemplo 67: 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo



35 Se añadió lentamente malonato de dietilo (11,4 ml, 75,1 mmol) a una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (3,09 g, 77,3 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a -10°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió anhídrido isoatoico (12,0 g, 73,6 mmol) y la reacción se calentó a 115°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en agua helada (1,4 l) y se acidificó a pH 4 con HCl 2 M. El precipitado resultante se recogió, después se disolvió/suspendió en diclorometano (450 ml). La disolución de diclorometano se separó por filtración y después se evaporó para proporcionar un residuo que se trituró enérgicamente con éter dietílico (150 ml) durante 1 hora. El sólido se recogió
40 para dar el 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (3,63 g, 21%) en forma de un sólido blanco. P.f.: 190°C. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 11,51 (s, 1H), 13,40 (s, 1H). MS 234 (MH^+).

Ejemplo 68: 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo



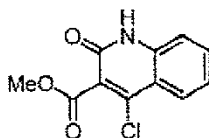
210

El 4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 68a) (0,841 g, 2,49 mmol) se disolvió en TFA (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano, después precipitó por adición de éter dietílico en exceso. El sólido resultante se recogió por filtración, se suspendió en diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico concentrado. El sólido se recogió para dar el 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (0,230 g, 42%) en forma de un sólido blanco. P.f.: 236°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,73 (s, 3H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (s a, 2H), 10,88 (s a, 1H). MS 219 (MH⁺).

Ejemplo 68a: 4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo

El 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 69) (0,928 g, 3,91 mmol) se disolvió en DMF (6 ml), y se añadió 4-metoxibencilamina (1,14 ml, 8,78 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla agitada de 50 ml de hexanos y 100 ml de agua helada. El precipitado resultante se recogió por filtración y después se cromatografió en gel de sílice (MeOH en diclorometano de 0% a 20%) para dar el 4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino (0,841 g, 64%). MS 339 (MH⁺),

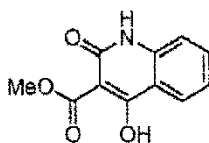
Ejemplo 69: 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo



190

Se añadió lentamente malonato de dimetilo (2,2 ml, 19,2 mmol) a una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,81 g, 20,3 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a -10°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió anhídrido isatoico (3,0 g, 18,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2,5 horas. La reacción después se enfrió a -40°C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (6 ml, 68,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se vertió en 1200 ml de NaCl al 10% a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (1,40 g, 32%) bruto, que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,87 (s, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 12,49 (s, 1H). MS 238 (MH⁺).

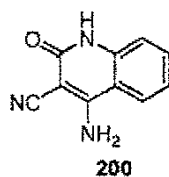
Ejemplo 70: 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo



192

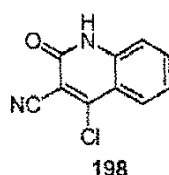
Se añadió lentamente malonato de dimetilo (2,2 ml, 19,2 mmol) a una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,81 g, 20,3 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a -10°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió anhídrido isatoico (3,0 g, 18,4 mmol) y la reacción se calentó a 115°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en agua helada (500 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (2,89 g, 72%) bruto, que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,94 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H), 13,33 (s, 1H). MS 220 (MH⁺).

Ejemplo 71: 4-Amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo



5 El 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo (ejemplo 72) (0,66 g, 3,23 mmol) se suspendió en DMF (7 ml), y se añadió 4-metoxibencilamina (0,94 ml, 7,26 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 1 hora y la DMF se separó a vacío. El residuo se disolvió en TFA (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió diclorometano (10 ml). El producto sólido formado se recogió, se suspendió en agua y la disolución se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración para dar el 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonitrilo (0,150 g, 25%) en forma de un sólido blanco. P.f.: > 250°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,88 (s a, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,23 (s, 1H). MS 186 (MH⁺).

Ejemplo 72: 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo

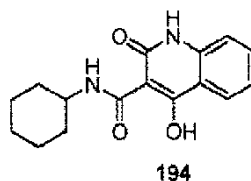


10 El 2,4-dicloroquinolina-3-carbonitrilo (Ejemplo 72a) (0,95 g, 4,26 mmol) y acetato de amonio (0,36 g, 4,67 mmol) se calentaron en ácido acético (20 ml) a 140°C durante 4 horas, después se enfriaron a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua helada (400 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo (0,668 g, 77%) en forma de un sólido amarillo claro. P.f.: > 250°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 12,72 (s, 1H). MS 205 (MH⁺).

Ejemplo 72a: 2,4-dicloroquinolina-3-carbonitrilo

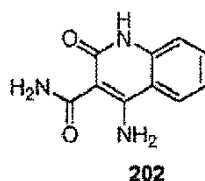
20 La N-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (Ejemplo 73) (1,18 g, 4,12 mmol) se disolvió en oxicloruro de fósforo (15 ml) y se añadió lentamente trietilamina (1,72 ml, 12,4 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 7 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió con cuidado en agua helada (300 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el 2,4-dicloroquinolina-3-carbonitrilo (0,848 g, 92%), que se usó sin más purificación, MS 223 (MH⁺).

Ejemplo 73: N-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



25 El 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo (Ejemplo 70) (2,70 g, 12,3 mmol) se suspendió en tolueno (27 ml), y se añadió ciclohexilamina (1,40 g, 14,1 mmol). La reacción se calentó a 115°C durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (50 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar la N-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (1,22 g, 35%) en forma de un sólido blanquecino. P.f.: 221°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 10,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,83 (s a, 1H). MS 287 (MH⁺).

Ejemplo 74: 4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



35 La N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (Ejemplo 74a) (2,0 g, 3,55 mmol) se disolvió en TFA (15 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El TFA se separó a vacío, y el sólido resultante se agitó en agua durante la noche, después se recogió por filtración para dar

1,8 gramos del producto final bruto. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 9,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 10,85 (s a, 1H), 11,12 (s, 1H). MS 204 (MH $^+$).

Ejemplo 74a: *N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

5 La 4-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (Ejemplo 74b) (4,25 g, 9,18 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), y se añadió 4-metoxibencilamina (2,68 ml, 20,6 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (300 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y después se cromatografió en gel de sílice (MeOH en diclorometano de 0% a 20%) para dar la *N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(4-metoxibencilamino)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (3,65 g, 71%) bruta, que se usó sin más purificación. MS 564 (MH $^+$).

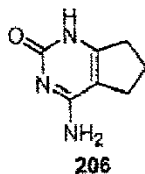
10 **Ejemplo 74b:** 4-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

15 Se añadió trietilamina (5,73 ml, 41,2 mmol) a oxicluro de fósforo (60 ml), seguido de 4-hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (Ejemplo 74c) (6,11 g, 13,7 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió con cuidado en agua helada (1200 ml). La disolución se extrajo con diclorometano (2x200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (18 ml) y se vertió en 200 ml de hexanos en éter dietílico al 30%. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar la 4-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (4,25 g, 67%) bruta que se usó sin más purificación. MS 463 (MH $^+$)

Ejemplo 74c: 4-Hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

20 El 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 67) (3,58 g, 15,4 mmol) y la bis(4-metoxibencil)amina (4,54 g, 17,6 mmol) se suspendieron en tolueno (36 ml) y se calentó a 115°C durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (50 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar la 4-hidroxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (6,45 g, 95%) bruta que se usó sin más purificación.

25 **Ejemplo 75:** 4-Amino-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2(5H)-ona



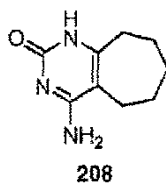
30 Una disolución de *N*-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil)benzamida (ejemplo 75a) (500 mg, 1,96 mmol) y NaOH (2 N, 2,7 ml) en EtOH (20 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente y después EtOH al 20% en agua para dar el producto final la 4-amino-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2(5H)-ona (200 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s a, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,65 (s a, 1H), 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 1,96-1,89 (m, 2H). MS 152 (MH $^+$).

Ejemplo 75a: *N*-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil)benzamida

35 A una disolución de 2-aminociclopent-1-enocarbonitrilo (400 mg, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió isocianato de benzoilo (545 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, y se secó para dar la *N*-(2-cianociclopent-1-enilcarbamoil)benzamida (720 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 11,33 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 3,04-3,0 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H) 1,95-1,90 (m, 2H). MS 256 (MH $^+$).

40 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H) 1,95-1,90 (m, 2H). MS 256 (MH $^+$).

Ejemplo 76: 4-amino-6,7,8,9-tetrahidro-1H-ciclohepta[d]pirimidin-2(5H)-ona

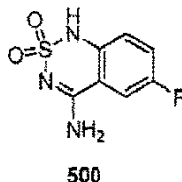


Preparada como en el ejemplo 75 a partir de (Z)-N-(2-cianociclohept-1-enilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 76a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s a, 1H), 6,72 (s a, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H) 1,72-1,66 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H) 1,41-1,36 (m, 2H). MS 180 (MH^+).

Ejemplo 76a: (Z)-N-(2-cianociclohept-1-enilcarbamoil)benzamida:

- 5 Preparada como en el ejemplo 75a a partir de (Z)-2-aminociclohept-1-enocarbonitrilo e isocianato de benzoilo en forma de un sólido blanco. MS 284 (MH^+).

Ejemplo 77: 2,2-dióxido de 6-fluoro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina

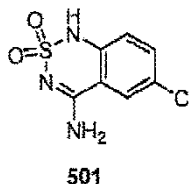


- 10 Una disolución de N-(2-ciano-4-fluorofenil)sulfamida (Ejemplo 77a) (211 mg, 1,0 mmol) en EtOH (1 ml) se trató con NaOH (2,0 N, 1,0 ml, 2,0 mmol), y la disolución resultante se calentó a 100°C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la disolución se neutralizó con AcOH al 10%. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua para dar el 2,2-dióxido de 6-fluoro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01-7,05 (dd, $J = 8,8\text{Hz}, 5,2\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,5 (m, 1H), 7,80-7,83 (dd, $J = 9,6\text{Hz}, 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

- 15 **Ejemplo 77a:** N-(2-Ciano-4-fluorofenil)sulfamida

Una disolución de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo (136 mg, 1 mmol) y cloruro de sulfamoilo (114 mg, 1 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se purificó por HPLC Varian (acetonitrilo/agua al 10%) para dar la N-(2-Ciano-4-fluorofenil)sulfamida en forma de un sólido blanco pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7,18 (m, 2H), 7,56-7,60 (dd $J = 8,8\text{ Hz}, 2,8\text{Hz}$ 2H), 9,44 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 78: 2,2-dióxido de 6-cloro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina**

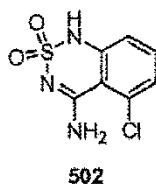


Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-clorofenil)sulfamida (Ejemplo 78a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00-7,03 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,62 (dd, $J = 8,8\text{Hz}, 4\text{Hz}$, 1H), 8,05-8,06 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,27-8,33 (d, $J = 25\text{Hz}$, 1H), 11,19 (s, 1H).

- 25 **Ejemplo 78a:** N-(2-ciano-4-clorofenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-clorobenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7,3 (s, 2H), 7,54-7,56 (d $J = 9,2\text{ Hz}$, 1H), 7,74-7,77 (dd $J = 8,4\text{Hz}, 2\text{ Hz}$, 1H), 9,67 (s, 1H).

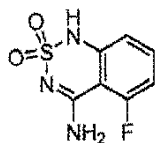
Ejemplo 79: 2,2-dióxido de 5-cloro-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



- 30 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de 5-cloro-(2-ciano-3-clorofenil)sulfamida (Ejemplo 79a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00-7,03 (m, 1H), 7,20-7,23 (dd, $J = 8,4\text{Hz}, 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

Ejemplo 79a: N-(2-Ciano-3-clorofenil)sulfamida

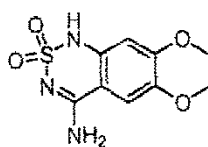
Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-6-clorobenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo.

Ejemplo 80: 2,2-dióxido de 5-fluoro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**503**

Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-3-fluorofenil)sulfamida (Ejemplo 80a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,84-6,97 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

5 **Ejemplo 80a: N-(2-Ciano-3-fluorofenil)sulfamida**

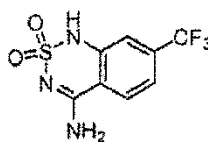
Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo

Ejemplo 81: 2,2-dióxido de 6,7-dimetoxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**504**

10 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4,5-dimetoxifenil)sulfamida (Ejemplo 81a), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,75-3,79 (d, $J = 14,4$, 6H), 6,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,89 (b, 1H), 8,04 (b, 1H), 0,64 (s, 1H).

Ejemplo 81a: N-(2-Ciano-4,5-dimetoxifenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,77-3,80 (d, $J = 14,8$, 6H), 7,05 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 82: 2,2-dióxido de 7-trifluorometil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**505**

15 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-5-trifluorometilfenil)sulfamida (Ejemplo 82a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 (s, 1H), 7,43-7,45 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 8,14-8,16 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 8,41-8,52 (b, 2H), 11,40 (s, 1H).

Ejemplo 82a: N-(2-Ciano-5-trifluorometilfenil)sulfamida

20 Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-4-trifluorometilbenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,74-7,76 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,01-8,03 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,16 (b, 1H).

Ejemplo 83: 2,2-dióxido de 6-fenil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

25 Preparada como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-fenilfenil)sulfamida (Ejemplo 83a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,72-6,70 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6,97-7,0 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,50-7,53 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, 1,6Hz, 1H), 7,83 (b, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,07 (b, 1H), 10,75 (s, 1H).

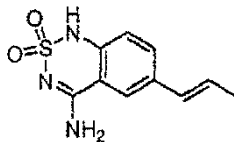
Ejemplo 83a: N-(2-ciano-4-fenilfenil)sulfamida

30 En un vial de microondas de 2 ml, se disolvieron ácido fenilborónico (75 mg, 0,6 mmol), N-(2-ciano-4-bromofenil)sulfamida (Ejemplo 83b) (137 mg, 0,5 mmol), y carbonato de potasio (400 mg, 1,5 mmol) en mezcla de DME/agua (1,5 ml, DME/agua 4:1). La disolución se desgasificó por burbujeo de N_2 gaseoso en la disolución de la reacción durante 5 minutos y se añadió tetrakis-trifenilfosfina-paladio (25 mg, 0,025 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas durante 5 minutos a 150°C. La reacción bruta se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La disolución acuosa se evaporó a vacío para dar la N-(2-ciano-4-fenilfenil)sulfamida.

Ejemplo 83b: N-(2-ciano-4-bromofenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-bromobenzonitrilo y cloruro de sulfamoilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31(s, 2H), 7,48-7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (dd, $J = 9,3$ Hz, 1,2Hz, 1H), 8,05-8,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,67 (s, 1H).

Ejemplo 84: 2,2-dióxido de 6-(E)-prop-1-enil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



507

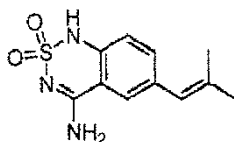
5

Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-(E)-prop-1-enilfenil)sulfamida (Ejemplo 84a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-1,82(d, $J = 5,6$ Hz 3H), 6,29-6,25 (m, 2H), 6,85-6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,5-7,53 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,6Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,96 (b, 2H), 10,95 (b, 1H).

Ejemplo 84a: N-(2-Ciano-4-(E)-prop-1-enilfenil)sulfamida

10 Preparada como en el ejemplo 77a a partir de N-(2-ciano-4-bromofenil)sulfamida (Ejemplo 83b) y ácido (E)-prop-1-enilborónico.

Ejemplo 85: 2,2-dióxido de 6-(2-metilprop-1-enil)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



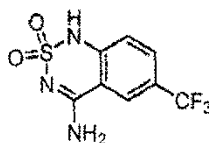
508

15 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-(2-metilprop-1-enil)fenil)sulfamida (Ejemplo 85a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,8-1,85(dd, $J = 22,4$ Hz, 1,2Hz, 6H), 6,18 (s, 1H), 6,84-6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,78 (b, 2H), 10,91 (b, 1H).

Ejemplo 85a: N-(2-Ciano-4-(2-metilprop-1-enil)fenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de N-(2-ciano-4-bromofenil)sulfamida (Ejemplo 83b) y ácido 2-metilprop-1-enilborónico.

20 **Ejemplo 86: 2,2-dióxido de 6-trifluorometil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



509

Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-trifluorofenil)sulfamida (Ejemplo 86a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14-7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,6Hz, 1H), 8,37-8,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,52 (b, 2H), 11,56 (s, 1H).

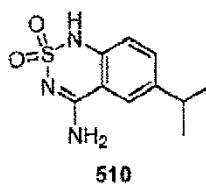
25 Ejemplo 86a: N-(2-Ciano-4-trifluorometilfenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 86b) y cloruro de sulfamoilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53(s, 2H), 7,74-7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01-8,03 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,6Hz, 1H), 8,23-8,233 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 10,16 (b, 1H).

Ejemplo 86b: 2-Amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo

30 En un vial de microondas de 20 ml, se disolvieron 2-bromo-4-(trifluorometil)anilina (238 mg, 1 mmol) y cianuro de cobre (90 mg, 1 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP) (10 ml). La reacción se puso en un reactor de microondas durante 5 minutos a 200°C. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y el precipitado se separó por filtración. La disolución transparente se lavó con agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó con vacío. El residuo se purificó por HPLC Varía (acetonitrilo/agua al 10%) para dar el compuesto del título.

35 **Ejemplo 87: 2,2-dióxido de 6-isopropil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-isopropilfenil)sulfamida (Ejemplo 87a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18-1,2(d, $J = 6,4\text{Hz}$, 6H), 2,85 (m, 1H), 6,91-6,93 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,45 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 2Hz 1H), 7,768-7,773 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8,13 (b, 2H), 10,8 (s, 1H).

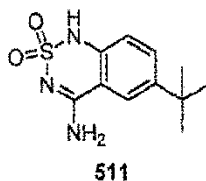
5 Ejemplo 87a: N-(2-Ciano-4-isopropilfenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-isopropilbenzonitrilo (Ejemplo 87b) y cloruro de sulfamoilo.

Ejemplo 87b: 2-Amino-5-isopropilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 86b a partir de 2-bromo-4-isopropilanilina.

Ejemplo 88: 2,2-dióxido de 6-isobutil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



10 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-isobutilfenil)sulfamida (Ejemplo 88a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27(s, 9H), 6,92-6,94 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,58-7,61 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 2,4Hz 1H), 7,84-7,85 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,06 (b, 1H), 8,33 (b, 1H), 10,8 (s, 1H).

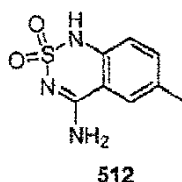
Ejemplo 88a: N-(2-Ciano-4-isobutilfenil)sulfamida

15 Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-isobutilbenzonitrilo (Ejemplo 88b) y cloruro de sulfamoilo.

Ejemplo 88b: 2-Amino-5-isobutilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 86b a partir de 2-bromo-4-isobutilanilina.

Ejemplo 89: 2,2-dióxido de 6-metil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina

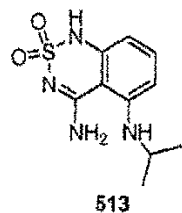


20 Preparado como en el ejemplo 77 a partir de N-(2-ciano-4-metilfenil)sulfamida (Ejemplo 89a). MS 212 (MH^+).

Ejemplo 89a: N-(2-ciano-4-metilfenil)sulfamida

Preparada como en el ejemplo 77a a partir de 2-amino-5-metilbenzonitrilo (Ejemplo 14b) y cloruro de sulfamoilo.

Ejemplo 90: 2,2-dióxido de N⁵-isopropil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



25 Una disolución de 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 90a) (0,14 g, 0,54 mmol) y NaOH (2 N, 0,54 ml) en EtOH (3 ml) se agitó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró con vacío. Se añadió H₂O (1 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó

a pH ~ 3 con AcOH al 10%. El precipitado resultante se extrajo con EtOAc, y después de evaporar los disolventes el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa usando una disolución de DCM/EtOAc (4:1) como eluyente, para dar el 2,2-dióxido de N⁵-isopropil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina (0,02 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,84 (s a, 1H), 5,24 (s a, NH), 6,22-6,19 (m, 2H, NH), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s a, 2H). MS 255 (MH⁺).

Ejemplo 90a: 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo-sulfamida

A una disolución de 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo (Ejemplo 90b) (0,09 g, 0,54 mmol) en DMA (3 ml) se añadió cloruro de sulfamoilo (0,19 g, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc. Los disolventes de las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa usando una disolución de Hexano/EtOAc (3:2) como eluyente, para dar la 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo-sulfamida (0,14 g). MS 255 (MH⁺).

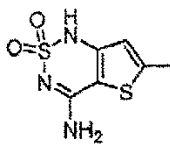
Ejemplo 90b: 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo

A una disolución de 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 90c) (0,21 g, 1,02 mmol) en MeOH (9 ml) se añadió HCl concentrado (2 ml). Después se añadió Fe (0,17 g, 3,07 mmol) se en porciones y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, dilución con H₂O (50 ml) y extracción con DCM (3x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron para dar el 2-amino-6-(isopropilamino)benzonitrilo (0,19 g, 100%) en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS 176 (MH⁺).

Ejemplo 90c: 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrilo

A una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (0,58 g, 3,00 mmol) en DMF (6 ml) se añadió isopropilamina (0,71 g, 12,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante diez minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, dilución con H₂O y extracción con EtOAc, los disolventes de las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage system, columna de gel de sílice de 80 g) usando una disolución de Hexano/EtOAc (3:2) como eluyente, para dar el 2-(isopropilamino)-6-nitrobenzonitrilo (0,22 g, 35%), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 3,85-3,80 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 8,0 Hz, NH), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H).

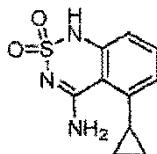
Ejemplo 91: 2,2-dióxido de 6-metil-1H-tieno[3,2-*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



514

Una disolución de 3-amino-5-metiltiofeno-2-carbonitrilo (250 mg, 1,0 eq., 1,81 mmol) y cloruro de sulfamoilo (2,71 mmol, 1,5 eq., 314 mg) en DMA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua (30 ml) y NaOH (1,5 eq., 10 N, 2,71 mmol, 271 μl) y la mezcla se congeló en un baño de hielo seco/acetona y los productos volátiles se separaron en el liofilizador. El sólido resultante se lavó con agua y después se suspendió en EtOH (25 ml, 200 proof). A esta suspensión se añadió NaOH (1 N, 2,5 eq., 4,52 mmol, 4,52 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con HCl (1 N, 2,5 eq., 4,52 mmol, 4,52 ml). El pH se ajustó a ~ 1-2 con HCl 1 N y los productos volátiles se separaron en un rotavapor. El sólido resultante se suspendió en agua (10 ml), se agitó, se separó por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se secó en un horno a vacío para dar el 2,2-dióxido de 6-metil-1H-tieno[3,2-*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina (257 mg) en forma de un polvo blanquecino ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 6,53 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (s a, 2H), 11,34 (s, 1H). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,52 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 6,55 (q, *J* = 0,8 Hz, 1H). MS 218 (MH⁺).

Ejemplo 92: 2,2-dióxido de 5-ciclopropil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



515

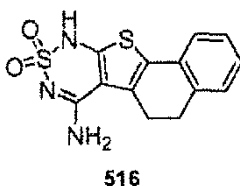
Una disolución de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo (Ejemplo 92a) (1,0 eq., 626 μmol, 99 mg) y cloruro de sulfamoilo (1,5 eq., 939 μmol, 109 mg) en DMA (1 ml) se agitó en un vial de centelleo a temperatura ambiente. Después de 2

horas, se añadieron NaOH (1,5 eq., 939 μ mol, 1N, 939 μ l) y agua (18 ml) y el producto precipitado resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (3 X 5 ml). El precipitado húmedo se disolvió en EtOH (5 ml, 200 proof) y se añadió NaOH (2,5 eq., 1565 μ mol, 1N, 1565 μ l). La reacción se calentó a 80°C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl (2,5 eq., 1565 μ mol, 1 N, 1565 μ l) al vial de reacción. El etanol y la mayor parte del agua se separaron en el rotavapor. El precipitado resultante se suspendió en agua (5 ml), se agitó, se separó por filtración y se lavó con agua (20 ml). El producto se secó en un horno a vacío para dar el 2,2-dióxido de 5-ciclopropil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina (41 mg, 28%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,71 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 2,401 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,37 (t + s a, *J* = 8 Hz, 2H), 8,40 (s a, 1H), 10,80 (s, 1H). ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8 Hz, 1H). MS 238 (MH⁺).

Ejemplo 92a: 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo

Un vial de microondas de 2-5 ml que contenía 2-amino-6-bromobenzonitrilo (1,0 eq., 1,0 mmol, 197 mg), ácido ciclopropilborónico (1,3 eq., 1,3 mmol, 112 mg), y K₃PO₄ (3,5 eq., 3,5 mmol, 743 mg) se lavó con chorro de nitrógeno. A este vial se añadió tolueno (4 ml, Sure-Seal), agua (200 μ l), triciclohexilfosfina (0,018 eq., 18,1 μ mol, 88% pura, 20% en hexanos, 32 μ l), y acetato de paladio (II) (0,05 eq. "Pd," trímero, 0,0167 mmol, 12 mg), todo en atmósfera de nitrógeno. El vial de reacción se lavó con chorro de nitrógeno, se tapó con un septum con borde doblado hacia dentro (*crimp-top*), y se trató en el microondas durante 30 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc (3 ml) y agua (1 ml). Las capas se separaron, la capa de agua se extrajo con EtOAc (2 X 3 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El EtOAc se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 μ m para separar los sólidos finamente divididos y se concentró en un rotavapor. El producto bruto se purificó en gel de sílice (SiliaPrep cartucho de 80 g, elución con gradiente de EtOAc/hexanos al 10% a EtOAc/hexanos al 40%, cargado en disolución de hexanos:DCM 1:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron en un rotavapor para dar el 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo (99 mg, 62,7%) en forma de un sólido amarillo céreo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,668 (m, 2H), 0,979 (m, 2H), 1,978 (m, 1H), 5,882 (s a, 2H), 6,128 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,546 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,129 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 93: 2,2-dióxido de 5,6-[4',5'-dihidronafto[1',2'-b]]-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Una disolución de 2-sulfamoilamino-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 93a) (336 mg, 1,11 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con NaOH (2,0 N, 1,1 ml, 2,22 mmol), y la disolución resultante se calentó a 100°C y se agitó a esa temperatura durante 1,5 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la disolución transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% mientras se agitaba enérgicamente a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente, y EtOH al 20% en agua para dar 105 mg del producto del título en forma de un sólido blanquecino con 31% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,48 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,87-6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, 1H). 7,06-7,10 (m, 2H). MS 306 (MH⁺).

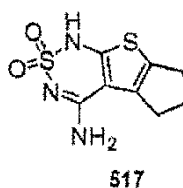
Ejemplo 93a: 2-sulfamoilamino-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrilo

A una disolución de 2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 93b) (250 mg, 1,11 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) se añadió cloruro de sulfamoilo (385 mg, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 1 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto bruto que se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 93b: 2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofeno-3-carbonitrilo

Una disolución de 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (2,2 g, 15,05 mmol), malononitrilo (994 mg, 15,05 mmol), azufre (482 mg, 15,05 mmol), y trietilamina (1,52 g, 15,05 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se cristalizó en EtOAc/Hexanos para dar 2,91 g del producto del título en forma de un sólido marrón con 86% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,59 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,48 (s, 2H).

Ejemplo 94: 2,2-dióxido de 5,6-(dihidro-4'H-ciclopenta-1'H)tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 93 a partir de 2-sulfamoylamino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 94a). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,15 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). MS 244 (MH^+).

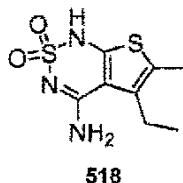
5 Ejemplo 94a: 2-sulfamoylamino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 93a a partir de 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 94b). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 5,46 (s, 1H).

Ejemplo 24b: 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 93b a partir de ciclopentanona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 7,00 (s, 2H).

Ejemplo 95: 2,2-dióxido de 5-etil-6-metil-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 93 a partir de 2-sulfamoylamino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 95a). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,53 (q, 2H), 5,50 (s, 2H). MS 246 (MH^+).

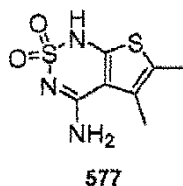
15 Ejemplo 95a: 2-sulfamoylamino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 93a a partir de 2-amino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 95b). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,59 (q, 2H), 5,45 (s, 2H).

Ejemplo 95b: 2-amino-4-etil-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo

20 Preparado como en el ejemplo 93b a partir de pentan-3-ona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 6,84 (s, 2H). MS 167 (MH^+).

Ejemplo 96: 2,2-dióxido de 5,6-dimetil-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



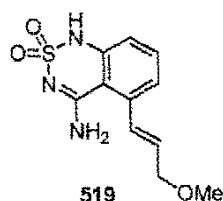
Preparado como en el ejemplo 93 a partir de 2-sulfamoylamino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 96a). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,04 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 5,48 (s, 2H). MS 232 (MH^+).

25 Ejemplo 96a: 2-sulfamoylamino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo

A una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 4b) (1,0 g, 6,57 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió sulfamida (3,87 g, 40,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h, después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos (2:3) para dar 300 mg del producto en forma de un aceite rojo oscuro.

30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,09 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 7,32 (s, 2H), 10,17 (s, 1H).

Ejemplo 97: 2,2-dióxido (E)-5-(3-Metoxiprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Una disolución de (*E*)-2-sulfamoylamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzimidazilo (Ejemplo 97a) (139 mg, 0,5 mmol) en EtOH se trató con NaOH (2,0 N, 0,5 ml, 1,0 mmol), y la disolución resultante se calentó a 100°C, y se agitó a esa temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% mientras se agitaba enérgicamente a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua caliente, y EtOH al 20% en agua para dar el producto del título 2,2-dióxido de (*E*)-5-(3-metoxiprop-1-enil)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina (108 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,29 (s, 3H), 4,06 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 2H), 6,26 (dt, *J* = 16,2, 5,0 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,97 (s a, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 58,4, 72,5, 111,6, 117,0, 122,4, 129,0, 132,5, 134,0, 138,1, 143,7, 162,9. MS 268 (MH⁺).

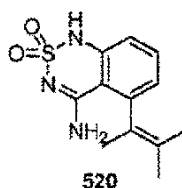
Ejemplo 97a: (*E*)-2-sulfamoylamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzimidazilo

A una disolución de (*E*)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzimidazilo (Ejemplo 97b) (188 mg, 1,0 mmol) en DMA se añadió NH₂SO₂Cl (347 mg, 3,0 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (5X), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el (*E*)-2-sulfamoylamino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzimidazilo en forma de un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 97b: (*E*)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzimidazilo

A una disolución de 2-amino-6-bromobenzimidazilo (1,0 g, 5,0 mmol), (*E*)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaboroano (1,2 g, 6,0 mmol) y K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmol) en DME/H₂O (4:1, 20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (289 mg) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85°C y se agitó a esa temperatura en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (2X), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de separar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 30% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (s, 3H), 4,12 (dd, *J* = 6,0, 1,8 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,42 (dt, *J* = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 58,2, 72,7, 95,4, 113,6, 115,0, 116,6, 128,5, 130,9, 133,4, 140,3, 150,1. MS 189 (MH⁺).

Ejemplo 98: 2,2-dióxido de 5-(3-metilbut-2-en-2-il)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina

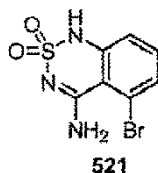


Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzimidazilo (Ejemplo 98a) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 6,70 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 20,8, 21,4, 22,6, 109,4, 116,8, 124,4, 129,7, 132,0, 134,3, 144,1, 144,6, 162,1. MS 266 (MH⁺).

Ejemplo 98a: 2-Amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzimidazilo

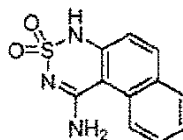
Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-6-bromobenzimidazilo y ácido 3-metil-2-buten-2-ilborónico en forma de un aceite naranja. MS 187 (MH⁺).

Ejemplo 99: 2,2-dióxido de 5-bromo-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-amino-6-bromobenzonitrilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,03-7,07 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,19 (s, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 113,3, 118,0, 121,0, 129,0, 135,0, 145,5, 161,3. MS 275, 277 (MH^+).

Ejemplo 100: 2,2-dióxido de 4H-nafto[2,1-c][1,2,6]tiadiazin-1-amina

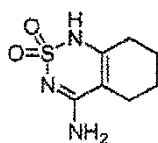


522

5

Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-amino-1-naftonitrilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 11,42 (s, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 106,3, 118,2, 124,9, 125,4, 129,2, 129,8, 130,0, 130,2, 135,9, 143,7, 163,2. MS 248 (MH^+).

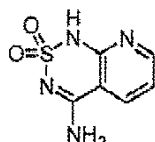
10 Ejemplo 101: 2,2-dióxido de 5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



523

Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-aminociclohex-1-enocarbonitrilo (Ejemplo 10b) en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,54-1,62 (m, 4H), 2,08 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 21,6, 22,5, 28,3, 97,6, 150,3, 163,4. MS 202 (MH^+).

15 Ejemplo 102: 2,2-dióxido de 1H-pirido[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

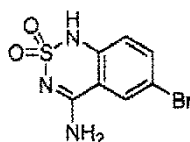


524

20

Una mezcla agitada de 2-aminonicotinonitrilo (238 mg, 2,0 mmol), sulfamida (192 mg, 2,0 mmol), y 1 ml de DBU se calentó a 160°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. La capa acuosa se secó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano al 15% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,95 (s a, 2H), 8,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 12,58 (s a, 1H). MS 199 (MH^+).

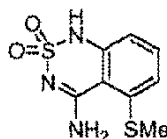
Ejemplo 103: 6-Bromo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



525

25 Preparada como en el ejemplo 97 a partir de 2-amino-5-bromobenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). 7,73-7,70 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,28 (s a, 2H), 11,9 (s, 1H). MS 275, 277 (MH^+).

Ejemplo 104: 2,2-dióxido de 5-(metilto)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



526

Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrilo (Ejemplo 104a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (s, 3H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 6,59 (s a, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H). MS 244 (MH^+).

Ejemplo 194a: 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 1 a partir de 2-amino-6-(metiltio)benzonitrilo (Ejemplo 8b) y cloruro de sulfamoilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,56 (s, 3H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 8,40$ Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

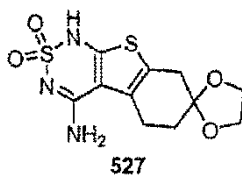
Ejemplo 104b: 2-amino-6-(metiltio)benzonitrilo

- 10 A una disolución de 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 104c) (1,5 g, 7,73 mmol) en EtOH (150 ml)/THF (50 ml)/EtOAc (50 ml) se añadió 200 mg de Pd/C al 10%. La mezcla de reacción se hidrogenó en un agitador durante la noche. Después de filtración, la disolución filtrada se secó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano para dar el compuesto del título (79%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H).

Ejemplo 104c: 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrilo

- 15 A una suspensión de 2,6-dinitrobenzonitrilo (5,0 g, 25,89 mmol) en 100 ml de MeOH anhidro se añadió NaSMe (2,0 g en 100 ml de MeOH) gota a gota mediante embudo de adición en atmósfera de nitrógeno a 0°C . Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después se añadieron 250 ml de agua a la mezcla de reacción, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar el producto del título en forma de un sólido amarillo (93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,64 (s, 3H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,70 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H).

Ejemplo 105: 2,2-dióxido de 5,6-(1',2',3',4'-tetrahidro-2',2'-etilendióxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

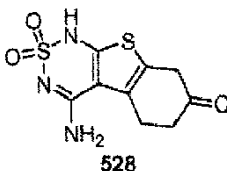


- 25 Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-amino-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carbonitrilo (Ejemplo 105a). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 4H), 5,99 (s a, 2H). MS 316 (MH^+).

Ejemplo 105a: 2-amino-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-carbonitrilo

- 30 Una disolución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (5,0 g, 32,0 mmol), malononitrilo (2,11 g, 32,01 mmol), azufre (1,03 g, 32,0 mmol), y trietilamina (4,5 ml, 32,0 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Después el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se trató con EtOAc. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar el producto del título en forma de un sólido verde claro (44%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,43 ((t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 6,99 (s, 2H). MS 237 (MH^+).

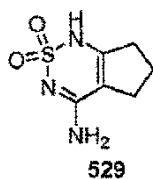
Ejemplo 106: 2,2-dióxido de 5,6-(1',2',3',4'-tetrahidro-2'-óxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



- 35 Una mezcla agitada de 2,2-dióxido de 5,6-(1',2',3',4'-tetrahidro-2'-etilenedióxido-benzo)-1H-tieno[2,3-c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 105) (130 mg, 0,41 mmol), 5 ml de THF y 1 ml de HCl 2 N se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar el producto del título en forma de un sólido rosa. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,57 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 11,81 (s a, 1H). MS 272 (MH^+).

- 40

Ejemplo 107: 2,2-dióxido de 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

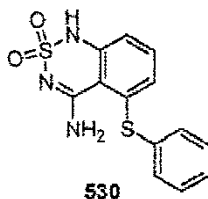


- 5 Una disolución de 2-sulfamoilaminociclopent-1-enocarbonitrilo (Ejemplo 107a) (108 mg, 0,57 mmol) en EtOH se trató con NaOH (2,0 N, 0,5 ml), y la disolución resultante se calentó a 100°C y se agitó a esa temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se neutralizó con cuidado con HCl 2 N mientras se agitaba enérgicamente a 0°C. La disolución de la reacción se secó con vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano al 10% para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,69-1,63 (m, 2H), 2,2 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,3 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H). MS 188 (MH⁺).

Ejemplo 107a: 2-sulfamoilaminociclopent-1-enocarbonitrilo

- 10 A una disolución de 2-aminociclopent-1-enocarbonitrilo (440 mg, 4,07 mmol) en 10 ml de DMA se añadió cloruro de sulfamoilo (941,3 mg, 8,15 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,04-1,97 (m, 2H), 2,61-2,57(m, 2H), 2,9-2,86 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 8,04 (s, 1H).

- 15 **Ejemplo 108**: 2,2-dióxido de 5-(feniltio)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 97 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(feniltio)benzonitrilo (Ejemplo 108a) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,43-6,40 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,75 (s a, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,3-7,26 (m, 2H). MS 306 (MH⁺)

- 20 Ejemplo 108a: 2-sulfamoilamino-6-(feniltio)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 104a a partir de 2-amino-6-(feniltio)benzonitrilo (Ejemplo 108b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,85-6,82 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,47-7,42 (m, 6H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H).

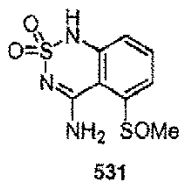
Ejemplo 108b: 2-amino-6-(feniltio)benzonitrilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 104b a partir de 2-nitro-6-(feniltio)benzonitrilo (Ejemplo 108c). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,20 (s a, 2H), 6,32-6,30 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,4-7,34 (m, 5H).

Ejemplo 108c: 2-nitro-6-(feniltio)benzonitrilo

- 30 A una mezcla de 2, 6-dinitrobenzonitrilo (2,0 g, 10,36 mmol) y K₂CO₃ (1,43 g, 10,36 mmol) en 5 ml de DMF anhidra se añadió PhSH (1,14 ml en 5 ml de DMF) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. Después la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto del título.

Ejemplo 109: 2,2-dióxido de 5-(Metilsulfinil)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



- 35 Preparado como en el ejemplo 107 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfinil)benzonitrilo (Ejemplo 109a) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,58 (s, 3H), 6,51 (s a, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H). MS 260 (MH⁺)

Ejemplo 109a: 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfinil)benzonitrilo

La mezcla de 2-sulfamoilamino-6-(metiltio)benzonitrilo (Ejemplo 104a) (48 mg, 0,2 mmol) y MCPBA (69 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (16 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con diclorometano, se secó al aire para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,83 (s, 3H), 7,35 (s a, 2H), 7,72-6,69 (m, 2H), 7,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,87 (s a, 1H).

Ejemplo 110: 2,2-dióxido de 5-(metilsulfonyl)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina

532

Preparado como en el ejemplo 107 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 110a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,30 (s, 3H), 6,95-6,93 (m, 1H), 7,01 (s a, 2H), 7,17-7,17 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H). MS 276 (MH⁺)

Ejemplo 110a: 2-sulfamoilamino-6-(metilsulfonyl)benzonitrilo

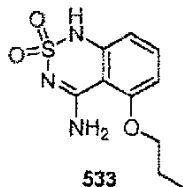
Preparado como en el ejemplo 107a a partir de 2-amino-6-(metilsulfonyl)benzonitrilo (Ejemplo 109b) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,37 (s, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 9,92 (s, 1H).

Ejemplo 110b: 2-amino-6-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 107b a partir de 2-(metilsulfonyl)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 110c). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,26 (s, 3H), 6,63 (s a, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H).

Ejemplo 110c: 2-(metilsulfonyl)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 109a a partir de 2-(metiltio)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 104c) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,48 (s, 3H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H).

Ejemplo 111: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(propiloxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

533

A una suspensión de 2-sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrilo (Ejemplo 111a) (4,73 g, 18,53 mmol) en etanol (65 ml), se añadió disolución acuosa de NaOH (2N, 18,6 ml, 37,06 mmol). La disolución transparente resultante se calentó a reflujo durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución resultante se filtró, el filtrado se enfrió a 0°C y se neutralizó con ácido acético al 10%. El precipitado resultante se recogió por filtración, se suspendió en 50 ml de etanol/agua (1:1) y se calentó a 40°C durante 20 min. El sólido se recogió por filtración para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(propiloxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (4 g, 85%) en forma de un polvo amarillo pálido. P.f.: 229-230°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,81 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). ¹³C RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07, 22,18, 71,41, 100,93, 105,64, 110,21, 135,53, 145,16, 158,47, 161,10. MS 256 (MH⁺).

Ejemplo 111a: 2-Sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrilo

A una disolución de 2-amino-6-propoxibenzonitrilo (Ejemplo 111b) (4,23 g, 24,01 mmol) en dimetilacetamida (20 ml) en atmósfera de N₂ se añadió cloruro de sulfamoilo (5,56 g, 48,02 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Tras completarse, la reacción se inactivó por adición de hielo/agua (250 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el 2-sulfamoilamino-6-propoxibenzonitrilo (4,73 g, 77%) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,76 (sext, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H). MS 256 (MH⁺).

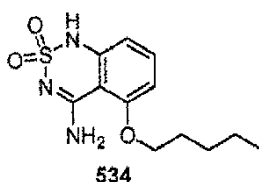
Ejemplo 111b: 2-Amino-6-propoxibenzonitrilo

5 El 2-nitro-6-propoxibenzonitrilo (Ejemplo 111c) (4,95 g, 24,01 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml) y THF (15 ml). Se añadió Pd/C al 10% (255 mg, 2,4 mmol) y la reacción se hidrogenó usando un aparato Parr durante 12 horas a 40 psi. Después de completarse, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar 2-nitro-6-propoxibenzonitrilo (4,3 g, 100%) en forma de un gel marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,83 (sext, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,38 (s a, 2 H), 6,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 111c: 2-Nitro-6-propoxibenzonitrilo

10 A una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (6 g, 31,07 mmol) en DMF seca (45 ml) a 0°C, se añadió una disolución de sodio (815 mg, 35,42 mmol) en n-propanol (23,5 ml) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua (250 ml), y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el 2-nitro-6-propoxibenzonitrilo (4,95 g, 77%) en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,93 (sext, J = 7,5 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 112:** 2,2-dióxido de 4-amino-5-(pentoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrilo (Ejemplo 112a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(pentoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (59 mg, 43%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,80 (quint, J = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H). MS 284 (MH^+).

Ejemplo 112a: 2-Sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 1a a partir de 2-amino-6-pentoxibenzonitrilo para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrilo.

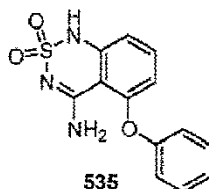
25 **Ejemplo 112b:** 2-Amino-6-(pentiloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(pentiloxi)benzonitrilo para proporcionar el 2-amino-6-(pentiloxi)benzonitrilo. MS 205 (MH^+).

Ejemplo 112c: 2-Nitro-6-(pentiloxi)benzonitrilo

30 Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y pentanol para proporcionar el 2-nitro-6-(pentiloxi)benzonitrilo.

Ejemplo 113: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(fenoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



35 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrilo (Ejemplo 113a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(fenoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (29 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,39 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H). MS 290 (MH^+).

Ejemplo 113a: 2-Sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrilo

40 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-fenoxibenzonitrilo (Ejemplo 113b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-fenoxibenzonitrilo (250 mg, 100%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,6 Hz, 1H). MS 290 (MH^+).

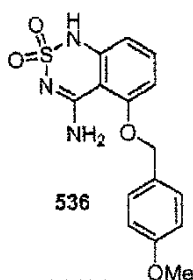
Ejemplo 113b: 2-Amino-6-fenoxibenzonitrilo

- 5 A una disolución de 2-nitro-6-(fenoxi)benzonitrilo (Ejemplo 113c) (1,94 g, 8,08 mmol) en MeOH (164 ml) se añadió lentamente HCl concentrado (7,23 ml) seguido de hierro en polvo (1,58 g, 28,3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida con Hexano:EtOAc 1:1 para dar el 2-amino-6-fenoxibenzonitrilo (384 mg, 22,6%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,40 (m, 2H). MS 210 (MH⁺).

Ejemplo 113c: 2-Nitro-6-fenoxibenzonitrilo

- 10 Una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (2,0 g, 10,5 mmol), fenol (1,42 g, 15,1 mmol) y K₂CO₃ (1,45 g, 10,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a t.a. en atmósfera de N₂ durante 4,5 horas. Después de completarse, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en Hexano:EtOAc para proporcionar el 2-nitro-6-fenoxibenzonitrilo (1,94 g, 77%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,78 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo 114: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(4-metoxibenciloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 15 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenciloxi) benzonitrilo (Ejemplo 114a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(4-metoxi-benciloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (12 mg, 10%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,76 (s, 3H), 6,72 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,1, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 10,89 (s a, 1H), 11,0 (s a, 1H). MS 334 (MH⁺).

Ejemplo 114a: 2-Sulfamoilamino-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo

- 20 A una disolución de isocianato de clorosulfonilo (212 mg, 1,50 mmol) en CH₂Cl₂ (0,55 ml) a 0°C, se añadió ácido fórmico (0,575 ml) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó durante 30 min, y se añadió una disolución de 2-amino-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 114b) (191 mg, 0,75 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C, seguido de Et₃N (0,627 ml, 4,50 mmol). Después de 30 min, la reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua. El pH se ajustó a 7 con HCl concentrado, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetónitrilo en agua al 10-90%) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenciloxi) benzonitrilo (130 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,80 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz 1H), 6,94 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H).

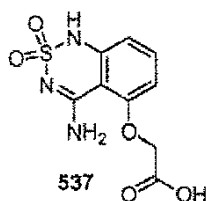
Ejemplo 114b: 2-Amino-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo

- 30 Preparado como en el ejemplo 113b a partir de 2-nitro-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 114c) para proporcionar el 2-amino-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo (451 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,80 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,33 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H).

Ejemplo 114c: 2-Nitro-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo

- 35 Preparado como en el ejemplo 112c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y alcohol 4-metoxibencilico para proporcionar el 2-nitro-6-(4-metoxibenciloxi)benzonitrilo (2,40 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,82 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo 115: 2,2-dióxido de 4-amino-5-ácido oxiacético-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina



Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etilo (Ejemplo 115a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-ácido oxiacético-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina (74,9 mg, 15%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,88 (s, 2H), 6,65 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H),

6,69 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H) 11,02 (s a, 1H), 13,49 (s a, 1H). MS 272 (MH⁺).

Ejemplo 115a: 2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etilo

- 5 Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 2-(3-amino-2-cianofenoxi)acetato de etilo (Ejemplo 5b) para proporcionar el 2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)acetato de etilo (567 mg, 79%) en forma de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,56 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 9,53 (s a, 1H).

Ejemplo 115b: 2-(3-amino-2-cianofenoxi)acetato de etilo

- 10 Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 2-(3-amino-2-nitrofenoxi)acetato de etilo (Ejemplo 115c) para proporcionar el 2-(3-amino-2-cianofenoxi)acetato de etilo (539 mg, 56%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 4,17 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,06 (s a, 2H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

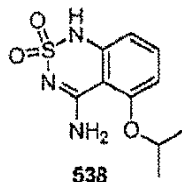
Ejemplo 115c: 2-(3-amino-2-nitrofenoxi)acetato de etilo

- 15 A una disolución de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 115d) (616 mg, 4,33 mmol) y K₂CO₃ (718 mg, 5,20 mmol) en acetona (8 ml), se añadió bromoacetato de etilo (0,576 ml, 5,20 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 4,5 horas. Después de completarse, la reacción se filtró y el filtrado se concentró y se secó para dar el 2-(3-amino-2-nitrofenoxi) etilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,69 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 115d: 2-Hidroxi-6-nitrobenzonitrilo

- 20 A una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (10,0 g, 52,3 mmol) en MeOH (215 ml), se añadió una disolución de Na (1,32 g, 57,5 mmol) en MeOH (23,3 ml). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 2,5 horas, se enfrió a t.a. y el precipitado se recogió por filtración. El residuo resultante se combinó con hidrocloreuro de piridina (15,1 g, 130 mmol), y los sólidos se fundieron a 200°C durante 18 horas. Después de completarse, la reacción se enfrió a t.a., se lavó con salmuera (1 x 300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (6,70 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H).

Ejemplo 116: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(isopropoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



- 30 Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrilo (Ejemplo 116a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(isopropoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (50 mg, 171%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 6H), 4,84 (sept, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 10,94 (s a, 1H). MS 256 (MH⁺).

Ejemplo 116a: 2-Sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrilo

- 35 Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-isopropoxibenzonitrilo (Ejemplo 6b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-isopropoxibenzonitrilo (21 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 4,67 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 116b: 2-Amino-6-isopropoxibenzonitrilo

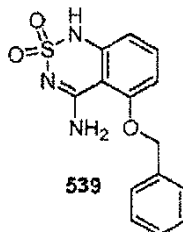
- 40 Preparado de una forma similar al ejemplo 113b a partir de 2-nitro-6-isopropoxibenzonitrilo (Ejemplo 116c) para proporcionar el 2-amino-6-isopropoxibenzonitrilo (201 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 4,64 (sept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 116c: 2-Nitro-6-isopropoxibenzonitrilo

- 45 Preparado de una forma similar al ejemplo 115c a partir de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 115d) y bromuro de isopropilo para proporcionar el 2-nitro-6-isopropoxibenzonitrilo (324 mg, 64%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,43 (d,

$J = 6,2$ Hz, 6H), 4,89 (sept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 117: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(benciloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 5 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(benciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 117a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(benciloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (42 mg, 61%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,32 (s, 2H), 6,65 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 6H). MS 304 (MH^+).

Ejemplo 117a: 2-Sulfamoilamino-6-(benciloxi)benzonitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(benciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 117b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-(benciloxi)benzonitrilo (74 mg, 30%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,22 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

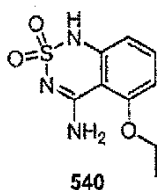
Ejemplo 117b: 2-Amino-6-(benciloxi)benzonitrilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 113b a partir de 2-nitro-6-(benciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 117c) para proporcionar el 2-amino-6-(benciloxi)benzonitrilo (215 mg, 63%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,15 (s, 2H), 6,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H). MS 225 (MH^+).

Ejemplo 117c: 2-Nitro-6-(benciloxi)benzonitrilo

- 20 A una disolución de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 115) (1,0 g, 6,09 mmol) y Cs_2CO_3 (2,16 g, 6,64 mmol) en acetona (14 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,16 g, 6,76 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 1,5 horas, después se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con Hexano:EtOAc 3:2 para proporcionar el 2-nitro-6-(benciloxi)benzonitrilo (500 mg, 32%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 5,40 (s, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,69 (dd, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 118: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 25 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrilo (Ejemplo 118a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-(etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (120 mg, 50%). ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 4,18 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s a, 2H), 7,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,44 (s a, 1H). MS 242 (MH^+).

- 30 Ejemplo 118a: 2-Sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrilo

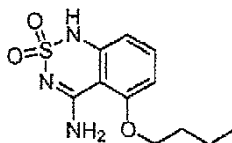
Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-etoxibenzonitrilo (Ejemplo 8b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-etoxibenzonitrilo (161 mg, 67%). MS 242 (MH^+).

Ejemplo 118b: 2-Amino-6-etoxibenzonitrilo

- 35 Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-etoxibenzonitrilo (Ejemplo 8c) para proporcionar el 2-amino-6-etoxibenzonitrilo (162 mg, 100%). MS 163 (MH^+).

Ejemplo 118c: 2-Nitro-6-etoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 115c a partir de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 115d) y bromuro de etilo para proporcionar el 2-nitro-6-etoxibenzonitrilo (192 mg, 50%).

Ejemplo 119: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(butoxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

541

Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrilo (Ejemplo 119a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-butoxi-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (67 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,44 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,81 (quint, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 270 (MH⁺).

Ejemplo 119a: 2-Sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrilo

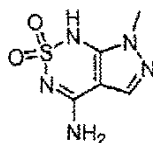
Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-butoxibenzonitrilo (Ejemplo 9b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-butoxibenzonitrilo. MS 270 (MH⁺).

Ejemplo 119b: 2-Amino-6-butoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-butoxibenzonitrilo (Ejemplo 9c) para proporcionar el 2-amino-6-butoxibenzonitrilo (190 mg, 71%). MS 191 (MH⁺).

Ejemplo 119c: 2-nitro-6-butoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 115c a partir de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 115d) y bromuro de butilo para proporcionar el 2-nitro-6-butoxibenzonitrilo.

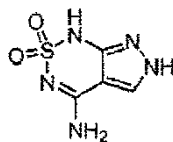
Ejemplo 120: 2,2-dióxido de 4-amino-1-metil-1H-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina

542

Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 5-sulfamoilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Ejemplo 120a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-1-metil-1H-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina (100 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,76 (s, 3H), 7,43 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Ejemplo 120a: 5-sulfamoilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo para proporcionar el 5-sulfamoilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Ejemplo 121: 2,2-dióxido de 4-amino-2H-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina

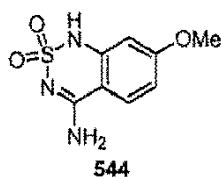
543

Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 3-sulfamoilamino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Ejemplo 11a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-2H-pirazolo[*c*][1,2,6]tiadiazina (90 mg, 48%), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,97 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).

Ejemplo 121a: 3-Sulfamoilamino-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 111a a partir de 3-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo para proporcionar el 3-sulfamoilamino-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Ejemplo 122: 2,2-dióxido de 4-amino-7-metoxi-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 122a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-7-metoxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (49 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,81 (s, 3H), 6,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 10,85 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H). MS 228 (MH⁺).

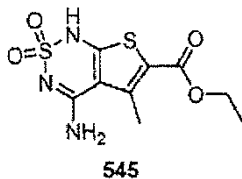
Ejemplo 122a: 2-Sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 122b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-4-metoxibenzonitrilo en forma de cristales blancos (111 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,85 (s, 3H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H). MS 228 (MH⁺).

Ejemplo 122b: 2-amino-4-metoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 2-nitro-4-metoxibenzonitrilo para proporcionar el 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (910 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (s, 3H), 4,73 (s a, 2H), 6,20 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo 123: 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[*c*][1,3,6]tiadiazina-2,2-dióxido-6-carboxilato de etilo



Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 5-sulfamoilamino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 123a) para proporcionar el 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidrotieno[*c*][1,3,6]tiadiazina-2,2-dióxido-6-carboxilato de etilo (1,22 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H). MS 290 (MH⁺).

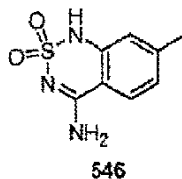
Ejemplo 123a: 5-sulfamoilamino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 5-amino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 123b) para proporcionar el 5-sulfamoilamino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo (1,73 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H).

Ejemplo 123b: 5-amino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 3-oxobutanoato de etilo (3,0 ml, 23,5 mmol), malononitrilo (1,55 g, 23,5 mmol) y azufre (753 mg, 23,5 mmol) en EtOH (39 ml), se añadió Et₃N (3,28 ml, 23,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 horas, después se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (99:1 CH₂Cl₂:EtOAc) para proporcionar el 5-amino-4-ciano-3-metilfeno-2-carboxilato de etilo (2,18 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 124: 2,2-dióxido de 4-amino-7-metil-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-4-metilbenzonitrilo (Ejemplo 124a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-7-metil-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (50 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,40 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H). MS 212 (MH⁺).

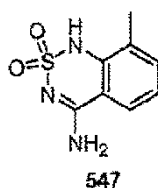
Ejemplo 124a: 2-Sulfamoilamino-4-metilbenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-amino-4-metilbenzonitrilo (Ejemplo 14b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-4-metilbenzonitrilo (205 mg, 82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 6,88 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), MS 212 (MH^+).

Ejemplo 124b: 2-amino-4-metilbenzonitrilo

- 5 Una disolución de 2-bromo-4-metilbenzonitrilo (2,0 g, 10,7 mmol) y CuCN (1,92 g, 21,4 mmol) en NMP (10 ml) se hizo reaccionar en un microondas durante 20 min a 200°C . Tras completarse la reacción se enfrió a 0°C , y se añadió lentamente disolución acuosa de NH_4OH al 15% (215 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, después se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc 3:1) para proporcionar el 2-amino-4-
- 10 metilbenzonitrilo (1,24 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 3H), 5,70 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 125: 2,2-dióxido de 4-amino-8-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

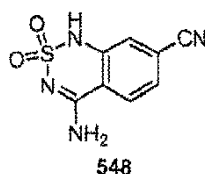


- 15 Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 125a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-8-metil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (9 mg, 8%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,37 (s, 3H), 7,09 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H). MS 212 (MH^+).

Ejemplo 125a: 2-Sulfamoilamino-3-metilbenzonitrilo

- 20 Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-amino-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 15b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-3-metilbenzonitrilo (115 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,34 (s, 3H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (m, 2H). MS 212 (MH^+).

Ejemplo 126: 2,2-dióxido de 4-amino-1H-ciano-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

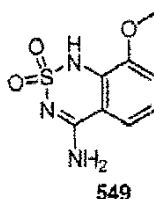


- 25 Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-aminotereftalonitrilo (Ejemplo 126a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-7-ciano-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (40 mg, 16%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,51 (s a, 2H), 11,51 (s, 1H). MS 223 (MH^+).

Ejemplo 126a: 2-aminotereftalonitrilo

- 30 Preparado de una forma similar al ejemplo 124b a partir de 2,5-dibromoanilina para proporcionar el 2-aminotereftalonitrilo (1,14 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,91 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 127: 2,2-dióxido de 4-amino-8-metoxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



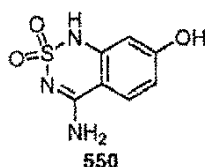
- 35 Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 127a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-8-metoxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (11 mg, 15%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,97 (s, 3H), 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H). MS 228 (MH^+).

Ejemplo 127a: 2-Sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-amino-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 127b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-3-metoxibenzonitrilo (113 mg, 45%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,85 (s, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,09 (s a, 1H). MS 228 (MH $^+$).

5 **Ejemplo 127b:** 2-amino-3-metoxibenzonitrilo

Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo para proporcionar el 2-amino-3-metoxibenzonitrilo (346 mg, 60%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,87 (s, 3H), 6,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H). MS 149 (MH $^+$).

Ejemplo 128: 2,2-dióxido de 4-amino-7-hidroxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

10

Preparado de una forma similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 128a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-7-hidroxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (7 mg, 14%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). MS 214 (MH $^+$).

Ejemplo 128a: 2-Sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrilo

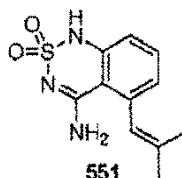
15 Preparado de una forma similar al ejemplo 114a a partir de 2-amino-4-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 18b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-4-hidroxibenzonitrilo (51 mg, 22%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,56 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). MS 214 (MH $^+$).

Ejemplo 128b: 2-amino-4-hidroxibenzonitrilo

20 Preparado de una forma similar al ejemplo 111b a partir de 4-hidroxi-2-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 128c) para proporcionar el 2-amino-4-hidroxibenzonitrilo (286 mg, 100%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,15 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 128c: 4-Hidroxi-2-nitrobenzonitrilo

25 Una mezcla de 4-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (820 mg, 4,6 mmol) e hidrocloreto de piridina (755 mg, 4,6 mmol) se calentó a 200°C en atmósfera de N $_2$ durante 18 horas. Tras completarse, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hexano:EtOAc 1:1) para proporcionar el 4-hidroxi-2-nitrobenzonitrilo (200 mg, 26%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 129: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(2-metilprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina

30

35 A una disolución agitada de 2-sulfamoilamino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 129a) (1,69 g, 6,73 mmol) en EtOH (29,0 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió una disolución acuosa de NaOH (2,0M, 6,73 ml, 13,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con AcOH al 10% (pH~6). La mezcla neutralizada se mantuvo en un baño de hielo durante 30 min. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría y se secó, para dar 1,49 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. El producto se purificó por cristalización en etanol. P.f.: > 260°C. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s ancho, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 7,46 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,96 (s ancho, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,46 (s ancho, 1H), 1,89-1,87 (m, 3H), 1,65-1,63 (m, 3H). ^{13}C -RMN (100MHz, DMSO- d_6) δ 162,1, 143,1, 138,8, 137,6, 132,9, 124,4, 123,3, 115,7, 110,7, 25,8 y 19,2. MS 252 (MH $^+$).

40 **Ejemplo 129a:** 2-Sulfamoilamino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo

Una disolución de 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 129b) (1,24 g; 7,23 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (20,0 ml), en atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de sulfamoilo (1,67 g; 14,45 mmol)

a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la reacción se inactivó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 80 ml), los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera, y se secaron con MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente (Hexanos/EtOAc 1:0 a 1:1), para dar 1,69 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s ancho, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s ancho, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (s ancho, 1H), 1,92-1,95 (m, 3H), 1,76-1,79 (m, 3H).

Ejemplo 129b: 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo

Se añadió lentamente HCl concentrado (65,5 ml) a una disolución de 2-nitro-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 129c) (2,00 g; 9,89 mmol) en EtOH (120,2 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla obtenida se trató con hierro en polvo (5,52 g; 98,91 mmol), añadido en pequeñas porciones a la misma temperatura. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y después se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el EtOH y el pH se ajustó a pH~10 con disolución acuosa de NaOH (2,0M). La mezcla basicada se extrajo con EtOAc (4x100 ml) y los extractos combinados se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (8:2), para dar 1,32 g (77%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19-7,25 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 5,91 (s ancho, 2H), 1,86-1,88 (m, 3H), 1,72-1,74 (m, 3H).

Ejemplo 129c: 2-Nitro-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo

Una suspensión de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo (Ejemplo 129d) (4,80 g; 16,21 mmol), ácido 2-metil-1-propenilborónico (2,43 g; 24,32 mmol), tetrakis(tifenilfosfina)paladio(0) (1,87 g; 1,62 mmol), carbonato de sodio (1,89 g; 17,83 mmol) y agua (33,0 ml) en dimetoxietano (DME) (132,0 ml) se calentó a reflujo durante 4 h, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (250 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (7:3), para dar 2,01 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19-8,23 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 2H), 6,45 (s ancho, 1H), 1,95-1,98 (m, 3H), 1,75-1,79 (m, 3H).

Ejemplo 129d: trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo

A una disolución de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 129e) (2,90 g, 17,67 mmol) en CH₂Cl₂ (90,0 ml), a 0°C y en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (3,58 g, 4,93 ml, 35,34 mmol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (7,48 g, 4,46 ml, 26,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 ml). Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron con anhidro MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (6:4), para dar 5,23 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49-8,53 (m, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H).

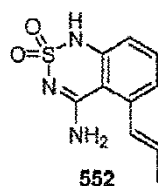
Ejemplo 129e: 2-Hidroxi-6-nitrobenzonitrilo

Se mezclaron 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 129f) (10,73 g, 60,2 mmol) e hidrocloreto de piridina (16,0 g, 138 mmol) entre sí como sólidos en atmósfera de nitrógeno, y después se calentaron en un baño de aceite precalentado a 200°C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (200 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) con agitación enérgica durante 1 hora. Después, el producto precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en agua, para dar 8,2 g, (83%) de 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido marrón. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s ancho, 1H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H).

Ejemplo 129f: 2-Metoxi-6-nitrobenzonitrilo

Una disolución de metóxido sódico obtenida añadiendo sodio (1,68 g, 73,1 mmol) a MeOH anhidro (73 ml), se añadió a 2,6-dinitrobenzonitrilo (13,20 g, 68,4 mmol) en MeOH seco (284 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente a lo largo de 10 min. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, y después el MeOH se separó a vacío. Se añadió diclorometano (400 ml) y los sólidos insolubles se separaron por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄, y se separó a vacío para dar 11,45 g (94%) de 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo, que se usó sin más purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87-7,94 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo 130: 2,2-dióxido de 4-amino-5-((E)-prop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina



A una disolución agitada de (*E*)-2-sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 130a) (0,82 g, 3,45 mmol) en EtOH (15,0 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una disolución acuosa de NaOH (2,0 M, 3,45 ml, 6,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó (pH~6) con AcOH al 10%. La mezcla neutralizada se mantuvo en un baño de hielo durante 30 min. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 0,70 g (86%) del compuesto del título. El producto se purificó por cristalización en etanol. P.f.: > 260°C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 15,6 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 6,23 (dq, J = 15,6 Hz, J = 6,8 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz, 3H). ¹³C-RMN(100MHZ, DMSO-*d*₆) δ 162,2, 142,9, 138,3, 133,2, 131,2, 128,8, 121,7, 115,8, 110,4, y 18,7. MS 238 (MH⁺).

Ejemplo 130a: (*E*)-2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Una disolución de (*E*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 130b) (0,60 g, 3,82 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (15,5 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de sulfamoilo (0,88 g, 7,63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 80 ml), los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera, y se secaron con MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (1:1) para dar 0,83 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s ancho, 1H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,21 (s ancho, 2H), 6,51-6,65 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 3H).

Ejemplo 130b: (*E*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Se añadió lentamente HCl concentrado (34,5 ml) a una disolución de (*E*)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 2c) (0,98 g, 5,21 mmol) en EtOH (63,5 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla obtenida se trató con hierro en polvo (2,91 g, 52,08 mmol), añadido en pequeñas porciones a la misma temperatura. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el EtOH y el pH se ajustó a pH~10 con disolución acuosa de NaOH (2,0M). La mezcla basicada se extrajo con EtOAc (4x100 ml) y los extractos combinados se secaron con anhidro MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (8:2), para dar 0,67 g (81%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,16-7,23 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,35-6,53 (m, 2H), 5,92 (s ancho, 2H), 1,83-1,89 (m, 3H).

Ejemplo 130c: (*E*)-2-Nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Una suspensión de 2-yodo-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 130d) (1,52 g, 5,53 mmol), tetrakis(tifenilfosfina)paladio(0) (0,64 g, 0,55 mmol), ácido trans-1-propen-1-ilborónico (0,95 g, 11,06 mmol), carbonato de sodio (0,65 g, 6,08 mmol) y agua (10,0 ml) en dimetoxietano (DME) (40,0 ml) se calentó a reflujo durante 15 h, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc (7:3), para dar 0,98 g (94%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16-8,24 (m, 2H), 7,83-7,89 (m, 1H), 6,71-6,84 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 3H).

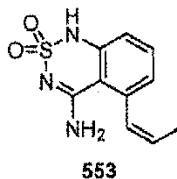
Ejemplo 130d: 2-Yodo-6-nitrobenzonitrilo

Se añadió 2-amino-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 130e) (4,32 g, 26,5 mmol) en pequeñas porciones a una suspensión de nitrito sódico (2,19 g, 31,7 mmol) en H₂SO₄ concentrado (43 ml) y ácido acético (43 ml) a 45°C. La reacción se calentó a 45°C durante 1 h y después se añadió en pequeñas porciones a una disolución de yoduro potásico (7,47 g, 45,0 mmol) en H₂SO₄ (1 M, 43 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió agua helada a la reacción y el producto precipitado se recogió por filtración. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂, para dar el 2-yodo-6-nitrobenzonitrilo (3,86 g, 53%) en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46-8,52 (m, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H).

Ejemplo 130e: 2-amino-6-nitrobenzonitrilo

Se añadió HCl concentrado (39 ml) a una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (11,3 g, 58,5 mmol) en MeOH (235 ml) y 1,4-dioxano (145 ml) a 70°C. Se retiró el calentamiento externo y se añadió lentamente en porciones hierro en polvo (11,44 g, 205 mmol) a una velocidad que mantenía una temperatura de 70°C. Después de completarse la adición de hierro, la reacción se calentó a reflujo durante 30 min adicionales, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). Los sólidos se separaron por filtración y se extrajeron dos veces con EtOAc hirviendo (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el 2-amino-6-nitrobenzonitrilo (6,5 g, 68%) en forma de un sólido rojo, que se usó sin más purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48-7,54 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,74 (s ancho, 2H).

10 **Ejemplo 131: 2,2-dióxido de 4-amino-5-((*Z*)-prop-1-enil)-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina**



Preparado como en el ejemplo 129 a partir de (*Z*)-2-sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 131a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-((*Z*)-prop-1-enil)-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina (28,2 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s ancho, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 5,88-5,99 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 3H).

Ejemplo 131a: (*Z*)-2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de (*Z*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 3b) en la cantidad de 32,7 mg (92%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s ancho, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 6,50-6,57 (m, 1H), 5,99-6,09 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 3H).

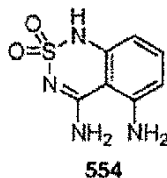
20 Ejemplo 131b: (*Z*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Se añadió HCl concentrado (1,54 ml) a una suspensión de (*Z*)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 3c) (0,35 g, 1,86 mmol) en MeOH (30 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición en porciones de hierro en polvo (0,73 g, 13,0 mmol). La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a pH~10 con disolución acuosa de NaOH al 50%. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), los extractos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente DCM en hexanos de 0% a 100%, para dar 0,24 g (80%) de (*Z*)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24-7,30 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 1H), 5,98 (s ancho, 2H), 5,89-5,97 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 3H). MS 159 (MH⁺).

30 Ejemplo 131c: (*Z*)-2-Nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129c a partir de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo ejemplo (129d) y ácido cis-1-propen-1-ilborónico. El producto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de disolventes de DCM en hexanos de 0% a 100%, para dar 0,80 g (97%) de (*Z*)-2-nitro-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (97%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25-8,30 (m, 1H), 7,90-7,98 (m, 2H), 6,25-6,70 (m, 1H), 6,17-6,28 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 3H).

Ejemplo 132: 2,2-dióxido de 4,5-diamino-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina



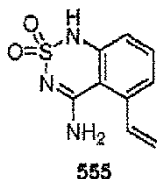
Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-aminobenzonitrilo (Ejemplo 132a) en la cantidad de 95,3 mg (84%) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s ancho, 1H), 7,80 (s ancho, 2H), 7,09-7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (s ancho, 2H).

Ejemplo 132a: 2-Sulfamoilamino-6-aminobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2,6-diaminobenzonitrilo (Ejemplo 132b) en la cantidad de 129,4 mg (60%) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (s ancho, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s ancho, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 5,95 (s ancho, 2H).

Ejemplo 132b: 2,6-Diamonobenzonitrilo

Se añadió HCl concentrado (44,3 ml) a una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (12,9 g, 67,1 mmol) en MeOH (269 ml) y 1,4-dioxano (166 ml) a 70°C. Se retiró el calentamiento externo y se añadió lentamente en porciones hierro en polvo (13,1 g, 235 mmol) a una velocidad que mantenía una temperatura de 70°C. Después de completar la adición de hierro, la reacción se calentó a reflujo durante 30 min adicionales, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). Los sólidos se separaron por filtración y se extrajeron dos veces con EtOAc hirviendo (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto obtenido se purificó por cromatografía de fase inversa (CH₃CN en H₂O al 0-100%) para dar el compuesto del título (1,0 g, 11%), que se usó sin más purificación. MS 134 (MH⁺).

10 Ejemplo 133: 2,2-dióxido de 4-amino-5-vinil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina

Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrilo (Ejemplo 133a) en la cantidad de 30,0 mg (48%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s ancho, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 17,6, 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 11,2, 1,2 Hz, 1H).

15

Ejemplo 133a: 2-Sulfamoilamino-6-vinilbenzonitrilo

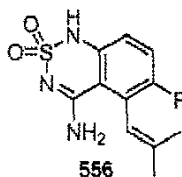
Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-vinilbenzonitrilo (Ejemplo 133b) en la cantidad de 63,0 mg (81%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s ancho, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,23 (s ancho, 2H), 6,93 (dd, J = 17,2, 10,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

20 Ejemplo 133b: 2-amino-6-vinilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 2-nitro-6-vinilbenzonitrilo (Ejemplo 133c) en la cantidad de 123,9 mg (71%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 17,2, 11,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s ancho, 2H), 5,92 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H).

25 Ejemplo 133c: 2-Nitro-6-vinilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129c a partir del trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo ejemplo (129d) en la cantidad de 0,61 g (86%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26-8,34 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H).

Ejemplo 134: 2,2-dióxido de 4-amino-6-fluoro-5-(2-metilprop-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina

30

Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 3-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-6-sulfamoilaminobenzonitrilo (Ejemplo 134a) en la cantidad de 125,0 mg (86%) en forma de un sólido blanco. P.f.: >250°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,51 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 10,95 (s ancho, 1H). MS 270 (M⁺).

35 Ejemplo 134a: 3-Fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-6-sulfamoilaminobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 6-amino-3-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 134b) en la cantidad de 156,0 mg (88%), en forma de un sólido blanco. MS 270 (MH⁺).

Ejemplo 134b: 6-amino-3-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 3-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 134c) en la cantidad de 0,38 g, (84%) en forma de un sólido blanco. MS 191 (MH⁺).

40

Ejemplo 134c: 3-Fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrilo

Se suspendieron 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 134d) (0,62 g, 2,53 mmol), ácido 2-metilprop-1-enilborónico (0,50 g, 5,05 mmol), acetato de paladio(II) (0,023 g, 0,102 mmol), K_3PO_4 (1,61 g, 7,58 mmol), y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,083 g, 0,202 mmol) en THF anhidro (16 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70°C durante 4,5 h. Se separó el disolvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de acetato de etilo en hexanos de 0% a 100%, para dar el 3-fluoro-2-(2-metilprop-1-enil)-6-nitrobenzonitrilo 0,44 g (78%) en forma de un sólido amarillo. MS 221 (M^+).

Ejemplo 134d: 2-Bromo-3-fluoro-6-nitrobenzonitrilo

Se añadió trietilamina (2,53 ml, 18,2 mmol) a una suspensión de 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzamida (Ejemplo 6e) (1,60 g, 6,08 mmol) en $POCl_3$ (32 ml), y la mezcla se calentó a 75°C durante 1,5 h. La mezcla se vertió con cuidado en una mezcla de hielo y agua (400 ml) y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de disolventes de EtOAc en hexanos de 0% a 100%, para dar el 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzonitrilo 0,95 g, (64%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 134e: 2-Bromo-3-fluoro-6-nitrobenzamida

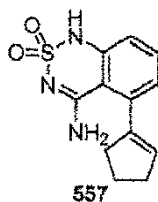
El ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico (Ejemplo 134f) (24,83 g, 94,0 mmol, (mezcla de dos regioisómeros) se disolvió en THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió DMF anhidra (0,75 ml) y la mezcla obtenida se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (12,3 ml, 141 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min, y a temperatura ambiente durante 2 h más. La reacción se evaporó a sequedad, se suspendió en THF anhidro (100 ml) y se añadió lentamente a hidróxido amónico concentrado (350 ml) a 0°C. Después de agitar durante 45 minutos a 0°C la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 100 ml), y los extractos orgánicos se descartaron. En este punto el regioisómero deseado existía como un precipitado insoluble en la capa acuosa, que se recogió por filtración para dar 10,3 g (42%) de 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzamida que se usó sin más purificación. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,27 (dd, J = 8,8,4,4 Hz, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,66 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 134f: ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico

En un matraz de tres bocas, de 1 litro, equipado con un embudo de adición y un termómetro se cargaron ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (Ejemplo 134g) (28,23 g, 0,13 mol) y H_2SO_4 concentrado (200 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió HNO_3 (70%, 16,0 ml) gota a gota a lo largo de 30 min, manteniendo la temperatura entre 0 y 10°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo triturado manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con $MgSO_4$. El filtrado se evaporó para dar 27,27 g (77%) de una mezcla de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-nitrobenzoico y ácido 2-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzoico (1:0,4) en forma de un sólido marrón. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 10,0, 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 134g: ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico

En un matraz de tres bocas, de 1 litro, equipado con un embudo de adición y un termómetro se cargaron ácido 2-amino-3-fluorobenzoico (20,0 g, 0,13 mol) y acetonitrilo (160 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió HBr (47%, 160 ml) gota a gota a lo largo de 10 min. A la disolución resultante se añadió gota a gota una disolución de $NaNO_2$ (10,0 g, 0,14 mol) en agua (20,0 ml) a lo largo de 1 h. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, y se añadió bromuro de cobre(I) (22,0 g, 0,15 mol) en porciones a lo largo de 30 min. Se continuó agitando a 70°C en un baño de aceite durante 1 h. Después de enfriar a 0°C, se añadieron 700 ml de agua se y el precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó con vacío para dar 28,23 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 135: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(ciclopenten-1-il)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina

Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 135a) en la cantidad de 36,0 mg (33%) en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,97 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 8,25 (s ancho, 1H), 11,02 (s ancho, 1H). MS 264 (M^+).

Ejemplo 135a: 2-Sulfamoilamino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrilo

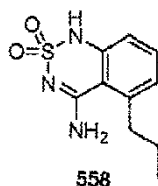
Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 135b) en la cantidad de 156,0 mg (88%), en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 135b: 2-amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 2-(ciclopenten-1-il)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 135c) en la cantidad de 0,44 g, (84%) en forma de un sólido blanco. MS 185 (MH⁺).

Ejemplo 135c: 2-(Ciclopenten-1-il)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129c a partir de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo (Ejemplo 129d) en la cantidad de 0,62 g (84%) en forma de un sólido blanco.

10 **Ejemplo 136: 2,2-dióxido de 4-amino-5-*n*-propil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina**

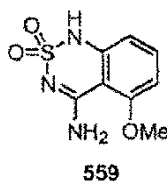
- 15 Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-*n*-propilbenzonitrilo (Ejemplo 136a) en la cantidad de 144,3 mg (66%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,73 (s ancho, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 136a: 2-Sulfamoilamino-6-*n*-propilbenzonitrilo

- 20 Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-*n*-propilbenzonitrilo (Ejemplo 136b) en la cantidad de 238,4 mg (91%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s ancho, 1H), 7,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39- 7,44 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 2,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,60 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 136b: 2-amino-6-*n*-propilbenzonitrilo

- 25 Se agitaron el (Z)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 131b) (0,45 g, 2,82 mmol) y Pd/C al 10% (0,17 g) en EtOH (15 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se separó por filtración y la capa orgánica se concentró con vacío para dar 0,43 g (96%) de 2-amino-6-*n*-propilbenzonitrilo en forma de un aceite amarillo, que se usó sin más purificación. MS 161 (MH⁺).

Ejemplo 137: 2,2-dióxido de 4-amino-5-metoxi-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina

- 30 Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 137a) en la cantidad de 138,9 mg (93%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (s ancho, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplo 137a: 2-Sulfamoilamino-6-metoxibenzonitrilo

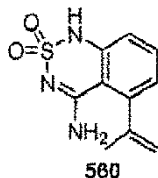
- 35 Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 137b) en la cantidad de 175,9 mg (84%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s ancho, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s ancho, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 137b: 2-amino-6-metoxibenzonitrilo

Una disolución de 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (1,01 g, 5,69 mmol), ciclohexeno (2,84 g, 3,51 ml, 34,58 mmol) y Pd/C al 10% (0,58 g) en EtOH (25 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó, para dar el compuesto del título 0,83 g (98%). El producto obtenido se usó en la siguiente etapa

sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31- 6,35 (m, 1H), 6,17-6,21 (m, 1H), 5,97 (s ancho, 2H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 138: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(prop-1-en-2-il)-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina



- 5 Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo (Ejemplo 138a) en la cantidad de 63,8 mg (82%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 7,44- 7,52 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,82 (s ancho, 1H), 5,16-5,19 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 138a: 2-Sulfamoilamino-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo (Ejemplo 138b) en la cantidad de 80,5 mg (100%), en forma de un sólido amarillo, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s ancho, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,25 (s ancho, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 5,34-5,40 (m, 1H), 5,10-5,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).

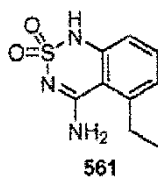
Ejemplo 138b: 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 2-nitro-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo (Ejemplo 138c) en la cantidad de 303,4 mg (83%), en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18-7,25 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 5,97 (s ancho, 2H), 5,24-5,27 (m, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 3H)

Ejemplo 138c: 2-Nitro-6-(prop-1-en-2-il)benzocnitrilo

- 20 Una suspensión de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo (Ejemplo 129d) (0,93 g, 3,15 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (0,70 g, 4,73 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) (0,26 g, 0,32 mmol), carbonato de cesio (3,08 g, 9,45 mmol) y agua (5,6 ml) en TF (56 ml) se calentó a reflujo durante 25 min, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con HCl diluido (1,5M), salmuera y se secaron con MgSO_4 anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos a hexanos/EtOAc
- 25 (7:3), para dar 0,30 g (49%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,29 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 5,47-5,52 (m, 1H), 5,20-5,23 (m, 1H), 2,12-2,15 (m, 3H).

Ejemplo 139: 2,2-dióxido de 4-amino-5-etil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina



- 30 Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-vinilbenzocnitrilo (Ejemplo 139a) en la cantidad de 84,2 mg (80%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s ancho, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 7,24- 7,52 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 139a: 2-Sulfamoilamino-6-vinilbenzocnitrilo

- 35 Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-etilbenzocnitrilo (Ejemplo 139b) en la cantidad de 280,3 mg (98%), en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 (s ancho, 1H), 7,52-7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,19 7,24 (m, 1H), 7,19 (s ancho, 2H), 2,75 (q, J = 8,0, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 139b: 2-amino-6-etilbenzocnitrilo

- Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 2-etil-6-nitrobenzocnitrilo (Ejemplo 139c) en la cantidad de 0,46 g (74%), en forma de un sólido naranja. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (s ancho, 2H), 2,60 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

- 40 Ejemplo 139c: 2- Etil-6-nitrobenzocnitrilo

Una suspensión de 2-etil-6-nitroanilina (Ejemplo 139d) (1,96 g, 11,80 mmol) en una disolución de HCl (3,0 M, 24,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de enfriar a 0-5°C, se añadió una disolución de NaNO₂ (1,63 g, 23,6 mmol) en agua (12,25 ml) a lo largo de un periodo de 10 min. La mezcla obtenida se agitó a 0-5°C durante 30 min, y la disolución homogénea obtenida se transfirió a una disolución de CuCN (2,63 g, 29,5 mmol) y KCN (5,06 g, 77,8 mmol) en agua (60 ml) y EtOH (31,0 ml). La mezcla resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 min, y después se calentó a 70°C durante otros 30 min para completar la reacción. La mezcla fría se filtró y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaOH (0,5 M) y salmuera, y se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 30%, para dar 0,66 g (33%) del compuesto del título en forma de un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18-8,24 (m, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 2,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 139d: 2-Etil-6-nitroanilina

Una disolución de N-(2-etil-6-nitrofenil)acetamida (Ejemplo 139e) (0,62 g, 2,98 mmol) en EtOH (21 ml) y HCl concentrado (13 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se evaporó el EtOH, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y el pH se ajustó a pH~8 con NaOH (disolución acuosa 2,0 M). La disolución neutralizada se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para dar 0,32 g (64%) de 2-etil-6-nitroanilina en forma de un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82-7,87 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,16 (s ancho, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 2,55 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H),

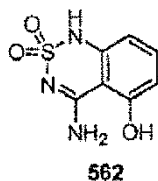
Ejemplo 139e: N-(2-etil-6-nitrofenil)acetamida

Una disolución de ácido nítrico (4,2 ml) en ácido acético glacial (5,2 ml) se añadió gota a gota a una disolución de N-(2-etilfenil)acetamida (Ejemplo 139f) (1,00 g, 6,13 mmol) en AcOH (22 ml) y anhídrido acético (18 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó con Na₂CO₃ (pH~8). La mezcla neutralizada se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC para dar 0,62 g (48%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s ancho, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,64 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 139f: N-(2-etilfenil)acetamida

Se añadió 2-etilanilina (9,70 g, 80,0 mmol) a una mezcla de AcOH glacial (30 ml) y anhídrido acético (20 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 3h. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla hirviendo de agua y EtOH (20 ml cada uno). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después se enfrió (0-5°C) durante la noche. Se evaporó el EtOH y el resto de la mezcla se diluyó con agua (100 ml). La mezcla obtenida se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en CH₂Cl₂ al 5%, para dar 5,50 g (42%) del compuesto del título en forma de un sólido rosa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s ancho, 1H), 7,05-7,40 (m, 4H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 140: 2,2-dióxido de 4-amino-5-hidroxi-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoi-amino-6-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 140a) en la cantidad de 50,6 mg (20%) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (s ancho, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 140a: 2-Sulfamoi-amino-6-hidroxibenzonitrilo

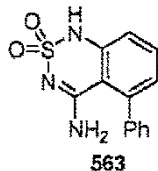
Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 140b) en la cantidad de 0,25 g (99%), en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s ancho, 1H), 9,25 (s ancho, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H).

Ejemplo 140b: 2-amino-6-hidroxibenzonitrilo

Una disolución de 2-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 129f) (1,11 g, 6,76 mmol) en EtOH (120 ml) se hidrogenó sobre una cantidad catalítica de Pd/C al 10% (0,15 g) a temperatura ambiente en hidrógeno (1 atm). Después de 2 h, la mezcla se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc (150 ml). Los extractos combinados se evaporaron, para dar

1,11 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido marrón. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,39 (s ancho, 1H), 7,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,12-6,17 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 5,77 (s ancho, 2H).

Ejemplo 141: 2,2-dióxido de 4-amino-5-fenil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina



5

Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-fenilbenzonitrilo (Ejemplo 141a) en la cantidad de 114,7 mg (90%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (s ancho, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 5,61 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 141a: 2-Sulfamoilamino-6-fenilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 3-aminobifenil-2-carbonitrilo (Ejemplo 141b) en la cantidad de 142,3 mg (94%), en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (s ancho, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,29 (s ancho, 2H).

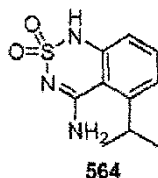
Ejemplo 141b: 3-aminobifenil-2-carbonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 129b a partir de 3-nitrobifenil-2-carbonitrilo (Ejemplo 141c) en la cantidad de 117,0 mg (80%), en forma de un sólido blanco. MS 195 (MH^+).

Ejemplo 141c: 3-Nitrobifenil-2-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129c a partir de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-nitrofenilo (Ejemplo 129d) y ácido fenilborónico.

20 **Ejemplo 142: 2,2-dióxido de 4-amino-5-isopropil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina**



25 Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-isopropilbenzonitrilo (Ejemplo 142a) en la cantidad de 53,7 mg (49%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,74 (s ancho, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 3,71 (hep, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

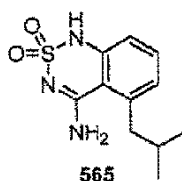
Ejemplo 142a: 2-Sulfamoilamino-6-isopropilbenzonitrilo

30 Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-isopropilbenzonitrilo (Ejemplo 142b) en la cantidad de 112,0 mg (97%), en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,35 (s ancho, 1H), 7,60 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (s ancho, 2H), 3,20 (hep, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 142b: 2-amino-6-isopropilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 136b a partir de 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 138b) en la cantidad de 112,0 mg (97%), en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,87 (s ancho, 2H), 3,03 (hep, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

35 **Ejemplo 143: 2,2-dióxido de 4-amino-5-isobutil-1H-benzo[c][1,2,3]tiadiazina**



Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-isobutilbenzonitrilo (Ejemplo 143a) en la cantidad de 32,5 mg (63%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s ancho, 1H), 8,08 (s ancho, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 1H), 2,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,81 (m, 1H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

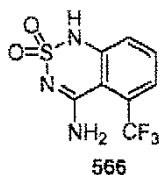
Ejemplo 143a: 2-Sulfamoilamino-6-isobutilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-isobutilbenzonitrilo (Ejemplo 143b) en la cantidad de 52,0 mg (91%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s ancho, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s ancho, 2H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 143b: 2-amino-6-isobutilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 136b a partir de 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 129b) en la cantidad de 76,4 mg (98%), en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s ancho, 2H), 2,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78-1,92 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 144: 2,2-dióxido de 4-amino-5-trifluorometil-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-6-trifluorometilbenzonitrilo (Ejemplo 144a) en la cantidad de 114,8 mg (96%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s ancho, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,68 (s ancho, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,10-3,60 (s ancho, 1H),

Ejemplo 144a: 2-Sulfamoilamino-6-trifluorometilbenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-6-trifluorometilbenzonitrilo (Ejemplo 144b) en la cantidad de 138,5 mg (82%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s ancho, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,42 (s ancho, 2H).

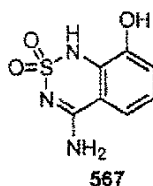
Ejemplo 144b: 2-amino-6-trifluorobenzonitrilo

El 2-(4-metoxibencilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 144c) (3,49 g, 11,4 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (TFA) (35 ml) a 0°C, y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El TFA se separó a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con NaOH 1 M. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se separó con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para dar 2,12 g (99%) de 2-amino-6-(trifluorometil)benzonitrilo en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,60 (s a, 2H).

Ejemplo 144c: 2-(4-Metoxibencilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrilo

Se suspendieron 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzonitrilo (2,44 g, 12,9 mmol) y 4-metoxibencilamina (7,09 g, 51,7 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se calentaron en un microondas a 180°C durante 30 min. El 1,4-dioxano se separó a vacío, y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para dar 3,71 g de 2-(4-metoxibencilamino)-6-(trifluorometil)benzonitrilo (94%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,71 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,48 (m, 1H).

Ejemplo 145: 2,2-dióxido de 4-amino-8-hidroxi-1H-benzo[*c*][1,2,3]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 129 a partir de 2-sulfamoilamino-3-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 145a) en la cantidad de 53,9 mg (66%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s ancho, 2H), 8,04 (s ancho, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

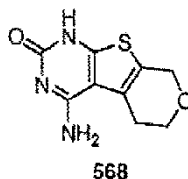
5 Ejemplo 145a: 2-Sulfamoilamino-3-hidroxibenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129a a partir de 2-amino-3-hidroxibenzonitrilo (Ejemplo 145b) en la cantidad de 83,5 mg (39%), en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s ancho, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 7,14-7,27 (m, 3H), 6,71 (s ancho, 2H).

Ejemplo 145b: 2-amino-3-hidroxibenzonitrilo

- 10 A una disolución de 2-amino-3-metoxibenzonitrilo (Ejemplo 127b) (0,98 g, 6,59 mmol) en CH_2Cl_2 (25,0 ml), se añadió gota a gota una disolución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (1,0M, 19,8 ml, 19,77 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a -78°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se hizo básica con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (pH~8) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El compuesto del título se obtuvo en una cantidad de 0,80 g (91%) en forma de un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s ancho, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,34 (s ancho, 2H).

Ejemplo 146: 4-amino-5,6-(5',7'-dihidro-4'H-[2',3'-c]pirano)tieno[2,3-d]-pirimidina-2(1H)-ona



- 20 Una disolución de N-(3-ciano-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 146a) (500 mg, 1,53 mmol) y NaOH (2 N, 2,1 ml) en EtOH (40 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C . El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después EtOH al 20% en agua para dar el producto final (280 mg, 82%) en forma de un sólido blanquecino, que se secó con vacío durante la noche. P.f.: $> 260^\circ\text{C}$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,23 (s a, 2H), 11,56 (s a, 1H). MS 224 (MH^+).

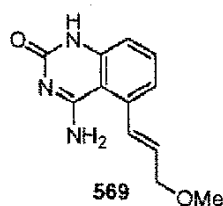
Ejemplo 146a: N-(3-ciano-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)benzamida

- 30 A una disolución de 2-amino-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carbonitrilo (Ejemplo 146b) (400 mg, 2,22 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió isocianato de benzoilo (327 mg, 2,22 mmol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, y se secó al aire para dar el compuesto del título (577 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 11,60 (s a, 1H), 12,13 (s a, 1H).

Ejemplo 146b: 2-amino-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carbonitrilo

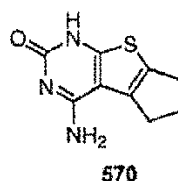
- 35 A una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (820 mg, 8,19 mmol), malononitrilo (541 mg, 8,19 mmol) y azufre (263 mg, 8,19 mmol) en etanol (50 ml) se añadió trietilamina (1,14 ml, 8,19 mmol). La mezcla de reacción después se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol, y se secó al aire para dar el compuesto del título (1,15 g, 78%) en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43-2,40 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,09 (s, 2H). MS 181 (MH^+).

Ejemplo 147: (E)-4-amino-5-(3-metoxiprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona



Preparado como en el ejemplo 146 a partir de (E)-2-amino-6-(3-metoxiprop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 97a) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,28 (s, 3H), 4,02 (dd, *J* = 6,0, 1,2 Hz, 2H), 6,13 (dt, *J* = 16,0,3,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 11,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 58,0, 72,9, 111,4, 115,5, 121,9, 129,9, 131,2, 134,7, 140,2, 142,7, 150,6, 164,1.

Ejemplo 148: 2,2-dióxido de 4-amino-5,6-(2',3'-dihidro-1'H-ciclopenta[b])-tieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Preparado como en el ejemplo 4 a partir de N-(3-ciano-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 148a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,33 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 7,51 (br-s, 2H), 11,56 (br-s, 1H). MS 208 (MH⁺).

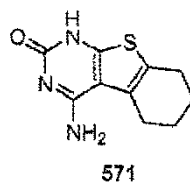
Ejemplo 148a: N-(3-ciano-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 4a a partir de 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 148b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,34 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,01 (d, 2H), 11,56 (s, 1H), 12,06 (s, 1H)

Ejemplo 148b: 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 5b a partir de ciclopentanona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 7,00 (s, 2H) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,23 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 7,00 (s, 2H).

Ejemplo 149: 2,2-dióxido de 4-amino-5,6-(1',2',3',4'-tetrahydrobenzo[b])-tieno[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

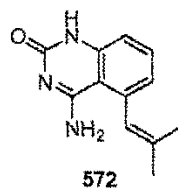


Preparado como en el ejemplo 4 a partir de N-(3-ciano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 149a). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,73 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,72 (t, 2H). MS 222 (MH⁺).

Ejemplo 149a: N-(3-ciano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 4a a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo (Ejemplo 5b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,75 (m, 4H), 2,51 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,66 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 11,57 (s, 1H), 12,06 (s, 1H).

Ejemplo 150: 4-amino-5-(2-metilprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona



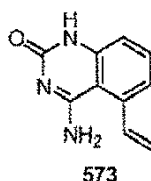
Una suspensión de N-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 150a) (0,133 g, 0,416 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con una disolución de NaOH (2 M, 0,416 ml, 0,832 mmol) a temperatura ambiente. La

mezcla obtenida se calentó a 90°C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con AcOH al 10%. El producto precipitado se recogió por filtración para dar 69,0 mg (77%) de 4-amino-5-(2-metilprop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,67 (s ancho, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 10,72 (s ancho, 1H). MS 216 (MH⁺).

Ejemplo 150a: N'-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida

Se añadió isocianato de benzoilo (88,1 mg, 0,60 mmol) a una disolución de 2-amino-6-(2-metilprop-1-enil)benzocarbonitrilo (Ejemplo 129b) (75,2 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano anhidro en atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de disolventes de MeOH en CH₂Cl₂ de 0% a 15%, para dar 125,0 mg (86%) de N-(2-ciano-3-(2-metilprop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Ejemplo 151: 4-amino-5-vinilquinazolin-2(1H)-ona

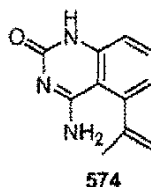


Preparado como en el ejemplo 150 a partir de N-(2-ciano-3-vinilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 151a) en la cantidad de 20,0 mg (33%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,53 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 6,50 (s ancho, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,0 (s ancho, 1H), 10,75 (s ancho, 1H). MS 188 (MH⁺).

Ejemplo 151a: N-(2-ciano-3-vinilfenilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 150a a partir de 2-amino-6-vinilbenzocarbonitrilo (Ejemplo 133b) en la cantidad de 99,3 mg (83%), en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 152: 4-amino-5-(prop-1-en-2-il)quinazolin-2(1H)-ona

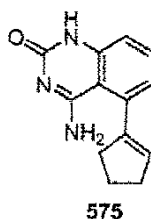


Preparado como en el ejemplo 150 a partir de N-(2-Ciano-3-(prop-1-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 152a) en la cantidad de 30,0 mg (47%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,07 (s, 3H), 5,14 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,67 (s ancho, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 10,81 (s ancho, 1H). MS 202 (MH⁺).

Ejemplo 152a: N-(2-Ciano-3-(prop-1-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 150a a partir de 2-amino-6-(prop-1-en-2-il)benzocarbonitrilo (Ejemplo 138b) en la cantidad de 96,0 mg (72%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,15 (s, 3H), 5,23 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Ejemplo 153: 4-amino-5-ciclopentenilquinazolin-2(1H)-ona



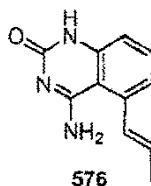
Preparado como en el ejemplo 150 a partir de N-(Ciano-3-ciclopentenilfenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 153a) en la cantidad de 60,0 mg (75%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,01 (m, 2H), 2,55 (m,

2H), 2,61 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (s ancho, 1H), 10,76 (s, 1H). MS 228 (MH⁺).

Ejemplo 153a: N-(Ciano-3-ciclopentenilfenilcarbamoil)benzamida

- 5 Preparado como en el ejemplo 150a a partir de 2-amino-6-(ciclopenten-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 135b) en la cantidad de 117,0 mg (93%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,99 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 11,34 (s a, 1H), 11,51 (s, 1H).

Ejemplo 154: (E)-4-amino-5-(prop-1-enil)quinazolin-2(1H)-ona

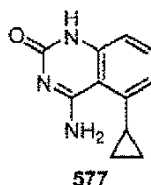


- 10 Preparado como en el ejemplo 150 a partir de (E)-N-(2-ciano-3-(prop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 154a) en la cantidad de 13,0 mg (8%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,91 (m, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,9 (s ancho, 1H), 10,70 (s, 1H). MS 202 (MH⁺).

Ejemplo 154a: (E)-N-(2-Ciano-3-(prop-1-enil)fenilcarbamoil)benzamida,

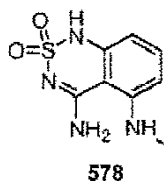
- 15 Preparado como en el ejemplo 150a a partir de (E)-2-amino-6-(prop-1-enil)benzonitrilo (Ejemplo 130b) en la cantidad de 0,22 g (88%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,34 (s ancho, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50-5,18 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 3H).

Ejemplo 155: 4-amino-5-ciclopropilquinazolin-2(1H)ona



- 20 Una disolución de 2-amino-6-ciclopropilbenzonitrilo (Ejemplo 92a) (1,0 eq., 1,0 mmol, 158 mg) e isocianato de benzoilo (90% puro, 1,0 eq., 1,0 mmol, 1,171 g/ml, 140 μl) en dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, los productos volátiles se separaron en un rotavapor. La N-benzoil-urea bruta resultante se suspendió en EtOH (10 ml, 200 proof) y se añadió NaOH (2,5 eq., 2,5 mmol, 1 N, 2,50 ml). La reacción se calentó a 75°C con agitación durante 7 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se acidificó con disolución de ácido cítrico/agua al 10% y se valoró con cuidado a pH 7-8 con disolución saturada de NaHCO₃. El producto precipitado se recogió por filtración a vacío, lavando con agua. El residuo se suspendió en EtOH (3 ml, 200 proof) y se añadió HCl (12,1 N, 3 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml), se filtró (0,45 μm frita de PTFE), y el filtrado se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó más por TLC preparativa (1000 μm, MeOH/DCM 10/90) y se trituró con metanol a temperatura ambiente. La reacción da 25 mg (12,4%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,802 (m, 2H), 1,086 (m, 2H), 2,345 (m, 1H), 6,922 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,000 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,253 (s a, 1H), 7,397 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,022 (s a, 1H), 10,644 (s, 1H). MS 202 (MH⁺).
- 25
- 30

- 35 **Ejemplo 156: 2,2-dióxido de N⁵-metil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina**



Preparado como en el ejemplo 90 a partir de 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 156a) para dar el 2,2-dióxido de N⁵-metil-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina (27,7 mg, 45%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ

2,67 (d, J = 2 Hz, 3H), 5,91 (s a, NH), 6,21-6,17 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (s a, 2H), 10,6 (s a, NH). MS 227 (MH⁺),

Ejemplo 156a: 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo-sulfamida

5 Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo (Ejemplo 156b) para dar la 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo-sulfamida (65 mg, 30%). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 2,88 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 4,23 (s a, NH), 4,66 (s a, NH), 4,87 (s a, 2H), 6,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 227 (MH⁺).

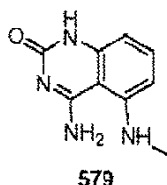
Ejemplo 156b: 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 90b a partir de 2-metilamino-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 156b) para dar el 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo (0,30 g, 85%) en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 2,87 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 4,25 (s a, 2H), 4,47 (s a, NH), 5,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H). Ms 148 (MH⁺).

Ejemplo 156c: 2-metilamino-6-nitrobenzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y metilamina para dar el 2-metilamino-6-nitrobenzonitrilo (0,42 g, 79%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,75 (d, J = 4,8 Hz, NH), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 157: 4-amino-5-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona

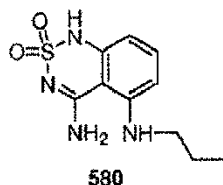


20 Una disolución de N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 157a) (0,05 g, 0,17 mmol) y NaOH (2N, 0,17 ml) en EtOH (6 ml) se agitó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante media hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a vacío. Se añadió H₂O (1 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó a pH~4 con AcOH al 10%. El precipitado resultante se filtró y se secó con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina con una disolución de DCM/MeOH (9:1) como eluyente, para dar la 4-amino-5-(metilamino)quinazolin-2(1H)-ona (18,2 mg, 56%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,76 (s, 3H), 6,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (s a, NH), 9,66 (s a, NH), 10,13 (s a, 2H). MS 191 (MH⁺).

Ejemplo 157a: N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)benzamida

30 A una disolución de 2-amino-6-(metilamino)benzonitrilo (ejemplo 156b) (0,14 g, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (3ml) se añadió isocianato de benzoilo (0,17 g, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado obtenido se filtró y se secó con vacío para dar la N-(2-ciano-3-(metilamino)fenilcarbamoil)benzamida (57 mg, 20%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 6,26 (d, J = 4,8 Hz, NH), 6,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 11,23 (s, NH), 11,30 (s, NH). MS 295 (MH⁺).

Ejemplo 158: 2,2-dióxido de N⁵-propil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



35 Preparado como en el ejemplo 90 a partir de 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo sulfamida (Ejemplo 158a) para dar el 2,2-dióxido de N⁵-propil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina (183 mg, 74%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57-1,63 (m, 2H), 2,48 (q, J = 7,2, 2H), 5,85-5,88 (m, NH), 6,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,87 (s a, 2H), 10,65 (s a, NH). MS 255 (MH⁺).

40 **Ejemplo 158a:** 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo-sulfamida

Preparado como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo (Ejemplo 158b) para dar la 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo-sulfamida (254 mg, 43%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,48-1,57 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 6, J = 5,6$, 2H), 5,86-5,89 (m, NH), 6,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,29 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 9,06 (s, NH). MS 255 (MH^+).

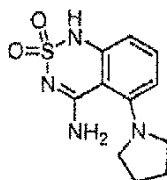
5 Ejemplo 158b: 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 90b a partir de 2-propilamino-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 158c) para dar el 2-amino-6-(propilamino)benzonitrilo (0,41 g, 91%) en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación más. MS 175 (MH^+).

Ejemplo 158c: 2-propilamino-6-nitrobenzonitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y propilamina, 2-propilamino-6-nitrobenzonitrilo (0,53 g, 86%). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 3,22 (q, $J = 5,6, J = 6,4$, 2H), 6,60-6,63 (m, NH), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 159: 2,2-dióxido de 5-(pirrolidin-1-il)-1H-benzo[e][1,2,6]tiadiazina-4-amina



581

- 15 Preparado como en el ejemplo 90 a partir de 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo-sulfamida (ejemplo 159a) para dar el 2,2-dióxido de 5-(pirrolidin-1-il)-1H-benzo[e][1,2,6]tiadiazina-4-amina (14,2 mg, 11%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,88-1,86 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, a, 4H), 6,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H, NH2), 8,14 (s, 1H, NH2), 10,79 (s, 1NH). MS 267 (MH^+).

Ejemplo 159a: 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo-sulfamida

- 20 Preparado como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 159b) para dar la 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo-sulfamida (0,34 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,94-1,91 (m, 4H), 3,48-3,45 (m, 4H), 6,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H, NH2), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,9 (s, 1NH). MS 267 (MH^+).

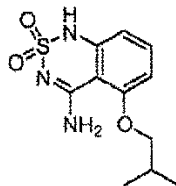
Ejemplo 159b: 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 90b a partir de 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo (ejemplo 159c) para dar el 2-amino-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo (0,48 g, 85%) en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación más. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,91-1,88 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 4H), 5,61 (s, 2H, NH2), 5,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 188 (MH^+).

Ejemplo 159c: 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo

- 30 Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y pirrolidina para dar el 2-nitro-6-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación más. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,97-1,94 (m, 4H), 3,60-3,57 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), MS 218 (MH^+).

Ejemplo 160: 2,2-dióxido de 4-amino-5-isobutoxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



582

- 35 Preparado de la misma manera que el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrilo (ejemplo 160a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-isobutoxi-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina (65 mg, 50%). ^1H RMN(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 2,06 (sept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (s a, 2H), 7,56 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 9,46 (s, 1H). MS 270 (MH^+).

Ejemplo 160a: 2-Sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrilo

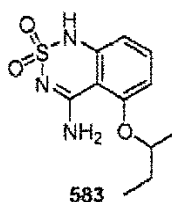
Preparado de una manera similar al ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo (ejemplo 160b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-isobutoxibenzonitrilo (130 mg, 50%). MS 191 (MH⁺-NH₂SO₂).

Ejemplo 160b: 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo

- 5 Preparado de una manera similar al ejemplo 111b a partir de 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 160c) para proporcionar el 2-amino-6-isobutoxibenzonitrilo. MS 191 (MH⁺).

Ejemplo 160c: 2-Isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo

- 10 Preparado de una manera similar al ejemplo 160c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo e isobutanol para proporcionar el 2-isobutoxi-6-nitrobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,11 (sept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 161: 2,2-dióxido de 4-amino-5-*sec*-butoxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

- 15 Preparado de una manera similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo (ejemplo 161a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-5-*sec*-butoxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (57 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,67 (m, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,57 (sext, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (s a, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H). MS 270 (MH⁺).

Ejemplo 161a: 2-Sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo

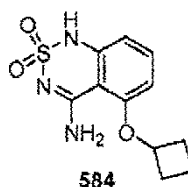
- 20 Preparado de una manera similar al ejemplo 1a a partir de 2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo (ejemplo 20b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo. MS 191 (MH⁺-NH₂SO₂).

Ejemplo 161b: 2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo

Preparado de una manera similar al ejemplo 111b a partir de 2-*sec*-butoxi-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 161c) para proporcionar el 2-amino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo. MS 191 (MH⁺).

Ejemplo 161c: 2-*sec*-Butoxi-6-nitrobenzonitrilo

- 25 Preparado de una manera similar al ejemplo 161c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y *sec*-butanol para proporcionar el 2-*sec*-butoxi-6-nitrobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 4,76 (sext, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H).

Ejemplo 162: 2,2-dióxido de 4-amino-ciclobutoxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

- 30 Preparado de una manera similar al ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (ejemplo 162a) para proporcionar el 2,2-dióxido de 4-amino-ciclobutoxi-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (19,4 mg, 10%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,67 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 10,92 (s a). MS 268 (MH⁺).

- 35 **Ejemplo 162a:** 2-Sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrilo

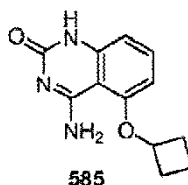
Preparado de una manera similar al ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (ejemplo 162b) para proporcionar el 2-sulfamoilamino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (231 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 4,83 (pent, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1 H), 7,54 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,46 (s a, 1H). MS 268 (MH⁺).

Ejemplo 162b: 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrilo

Preparado de una manera similar al ejemplo 111b a partir de 2-ciclobutoxi-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 162c) para proporcionar el 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (174 mg, 70%) en forma de agujas blancas. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,65 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,72 (pent, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,00 (s a, 2H), 6,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS 189 (MH^+).

Ejemplo 162c: 2-Ciclobutoxi-6-nitrobenzonitrilo

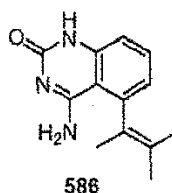
Preparado de una manera similar al ejemplo 111c a partir de 2,6 dinitrobenzonitrilo y ciclobutanol para proporcionar el 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (298 mg, 34%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 4,98 (pent, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 163: 4-amino-5-ciclobutoxiquinazolin-2(1H)-ona

Preparado de una manera similar al ejemplo 111 a partir de N-(2-ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida (ejemplo 163a) para proporcionar la 4-amino-5-ciclobutoxiquinazolin-2(1H)-ona (19,4 mg, 76%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 4,87 (pent, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 10,65 (s a, 1H). MS 232 (MH^+).

Ejemplo 163a: N-(2-Ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida

A una disolución de 2-amino-6-ciclobutoxibenzonitrilo (ejemplo 162b) (30 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió isocianato de benzoilo (23 mg, 0,16 mmol). La reacción se agitó a t.a. en atmósfera de N_2 durante 19 horas. Tras completarse, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (2x), agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el N-(2-ciano-3-ciclobutoxifenilcarbamoil)benzamida (38 mg, 71%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 4,71 (pent, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 11,35 (s, 1H).

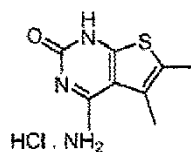
Ejemplo 164: 4-amino-5-(3-metilbut-2-en-2-il)quinazolin-2(1H)-ona

Preparado de una manera similar al ejemplo 146 a partir de 1N-(2-ciano-3-(3-metilbut-2-en-2-il)fenilcarbamoil)benzamida (ejemplo 164a) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 6,65 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 6,69 (s a, 2H), 7,04 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 10,74 (s, 1H). MS 230 (MH^+).

Ejemplo 164a: N-(2-ciano-3-(3-metilbut-2-en-2-il) fenilo carbamoil) benzamida

Preparado de una manera similar al ejemplo 146a a partir de 2-amino-6-(3-metilbut-2-en-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 98a) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,62-7,69 (m, 3H), 8,01-8,04 (m, 2H), 8,12-8,15 (m, 1H), 11,32 (s, 1H), 11,49 (s, 1H). MS 334 (MH^+).

Ejemplo 165: Síntesis mejorada del hidrocloreto de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d] pirimidina-2(1H)-ona



587

Este ejemplo describe un método mejorado para preparar la sal de HCl del compuesto 1. Específicamente, el método mejorado implica un protocolo de lavado particular y la formación de la sal de HCl como etapa final. Cuando se compara con el método general para preparar la sal de HCl, este método proporciona material significativamente más puro con mejor solubilidad y facilidad de manipulación.

A una disolución de 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (Ejemplo 165a) (1082 g, 5,54 moles) en agua (8,1 l) se añadió una disolución en etanol de HCl (1,25 N en etanol 200 proof). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos para dar una disolución transparente. (En algunos casos se debe añadir H₂O: HCl 1,25 N en etanol 1:1 adicional para obtener una disolución transparente). La disolución se filtró mientras estaba caliente y el filtrado se enfrió a 0°C mientras se agitaba. El precipitado resultante se recogió por filtración, y se lavó con acetona (3 x 5,4 l) y heptano (3 x 5,4 l). Los sólidos se pusieron en bandejas secas y se secaron con vacío durante la noche para dar el hidrocloruro de la 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona en forma de un polvo blanquecino (1176 g, 92% de rendimiento). > 99% puro determinado por HPLC. P.f.: > 260°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,30 (s, 6H), 8,56 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 12,92 (s a, 2H). ¹³C RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2, 13,3, 106,5, 125,5, 125,7, 146,1, 154,9, 155,3. MS 196,2 (MH⁺). Pureza as determined by HPLC, 99,64%.

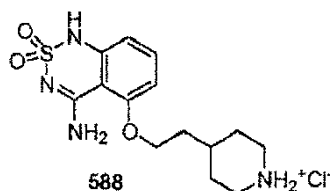
Ejemplo 165a: 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona.

Se añadió etanol a un matraz de tres bocas de 50 litros (30,8 l) y se inició la agitación. Se añadió N-(3-ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 165b) (933 g, 3,12 mol) seguido de la adición de NaOH (2 N, 4,5 l) La mezcla de reacción se calentó a reflujo (~77°C) y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Después la disolución se enfrió a 65°C y se trató con carbón (233 g). Después de agitar durante 30 minutos la disolución caliente se filtró y el filtrado se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El filtrado se neutralizó con cuidado con HCl 4 N con agitación enérgica, y después se enfrió más de -5°C a 5°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 14 l), DMF (1 x 18,7 l), acetona (3 x 14 l) y agua (3 x 14 l). Los sólidos se pusieron en bandejas de secado y se secaron con vacío durante la noche para dar la 4-amino-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (573 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino. P.f.: > 260°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (s a, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS 196(MH⁺). Pureza as determined by HPLC, 99,64%

Ejemplo 165b: N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida

A una disolución de 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carbonitrilo (1680 g, 11,04 mol) en 1,4-dioxano (42 l) se añadió isocianato de benzoilo (1624 g, 11,04 mol). La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano (3 x 1,71) y heptano (3 x 1,7 l), y se secó con vacío durante la noche para dar la N-(3-Ciano-4,5-dimetiltiofen-2-ilcarbamoil)benzamida en forma de un sólido blanco (2800 g, 84,7% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 11,57 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H). MS 300 (MH⁺).

Ejemplo 166: cloruro de 4-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidinio



588

Se disolvió 4-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 166a) (20 mg, 0,047 mmol) en una disolución de HCl en EtOH (1 ml, 1,25 M). La reacción se agitó a reflujo en atmósfera de N₂. Tras completarse, el precipitado se recogió por filtración con vacío para proporcionar el producto deseado (17 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,38 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 10,99 (s a, 1H). MS 325 (MH⁺).

Ejemplo 166a: 4-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 4-(2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 166b) con 15% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (qd, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,79 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H).

Ejemplo 166b: 4-(2-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)etil) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 166c) con 72% de rendimiento en forma de un jarabe transparente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,71 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,57 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,45 (s a, 1H).

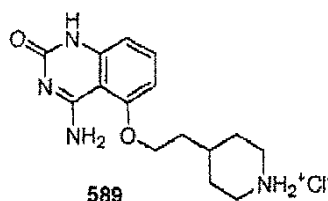
Ejemplo 166c: 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 166d) con 36% en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,68 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,98 (s a, 2H), 6,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 166d: 4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una suspensión de 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (769 μl , 3,50 mmol) y NaH (118 mg, 3,50 mmol, dispersión en aceite mineral al 60%) en DMF seca (5 ml) a 0°C , se añadió una disolución de 2,6-dinitrobenzocitrilo (614 mg, 3,18 mmol) en DMF seca (4 ml). La reacción se agitó en atmósfera de N_2 , calentando a t.a. Tras completarse, la reacción se inactivó con H_2O (50 ml), y el precipitado se recogió por filtración con vacío para proporcionar el 4-(2-(2-ciano-3-nitrofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (955 mg, 80%) en forma de un sólido marrón ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,73 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,92 (m, 2H).

Ejemplo 167: cloruro de 4-(2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidinio



Preparado como en el ejemplo 166 a partir de 4-(2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 167a) con 92% de rendimiento en forma de un sólido blanco, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,83 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 11,99 (s a, 1H). MS 289 (MH $^+$).

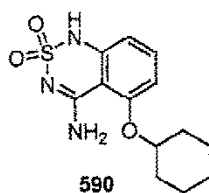
Ejemplo 167a: 4-(2-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-5-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 4-(2-(3-(3-benzoilureido)-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 167b) con 31% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (qd, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,79 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,73 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 10,73 (s a, 1H).

Ejemplo 167b: 4-(2-(3-(3-benzoilureido)-2-cianofenoxi)etil) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 146a a partir de 4-(2-(3-amino-2-cianofenoxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 167c) con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 2,71 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (tt, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 11,35 (s a, 1H), 11,49 (s a, 1H).

Ejemplo 168: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(ciclohexiloxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-hexiloxibenzonitrilo (Ejemplo 168a) con 63% de rendimiento en forma de un sólido blanco cristalino. P.f.: 215-216°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30-1,71 (m, 8H), 1,99 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (br d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 10,95 (s a, 1H). MS 296 (MH⁺).

Ejemplo 168a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclohexiloxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-ciclohexiloxibenzonitrilo (Ejemplo 168b) con 91% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H).

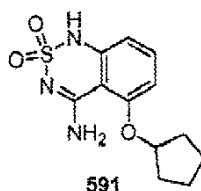
Ejemplo 168b: 2-amino-6-ciclohexiloxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-ciclohexiloxibenzonitrilo para proporcionar el 2-amino-6-ciclohexiloxibenzonitrilo (420 mg, 27%) en forma de un jarabe verde. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (m, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 5,94 (s a, 2H), 6,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H). MS 215 (MH⁺).

Ejemplo 168c: 2-Nitro-6-ciclohexiloxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2-nitro-6-ciclohexiloxibenzonitrilo y ciclohexanol con 100% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,89 (m, 2H).

Ejemplo 169: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(ciclopentoxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-pentoxibenzonitrilo (Ejemplo 169a) con 38% de rendimiento en forma de agujas blanquecinas P.f.: >260°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,67 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 282 (MH⁺).

Ejemplo 169a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclopentoxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-ciclopentoxibenzonitrilo (Ejemplo 169b) con 100% de rendimiento en forma de un jarabe marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H).

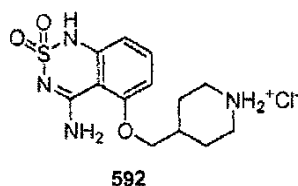
Ejemplo 169b: 2-amino-6-ciclopentoxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-ciclopentoxibenzonitrilo (Ejemplo 169c) con 84% de rendimiento en forma de un jarabe verde. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 5,94 (s a, 2H), 6,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 169c: 2-Nitro-6-ciclopentoxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y ciclopentanol con 78% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (m, 2H).

Ejemplo 170: cloruro de 4-(2-(4-amino-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidinio



Preparado como en el ejemplo 166 a partir de 4-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 170a) con 89% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,49 (m, 2H), 1,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,89 (q, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,09 (s a, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 11,01 (s, 1H). MS 272 (MH⁺).

Ejemplo 170a: 4-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 4-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 170b) en 91% en forma de un sólido blanco. MS 355 (MH⁺ - C(CH₃)₃).

Ejemplo 170b: 4-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 170c) con 56% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,20 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,76 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

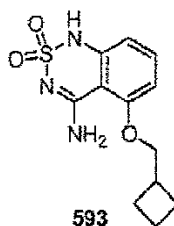
Ejemplo 170c: 4-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 170d) con 74% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,18 (qd, *J* = 12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,74 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 6,00 (s a, 2H), 6,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 170d: 4-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 73% en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,24 (qd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,78 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 4,00 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Ejemplo 171: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(ciclobutilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo (Ejemplo 171a) con 21% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,88 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,86 (sept, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H). MS 282 (MH⁺).

Ejemplo 171a: 2-Sulfamoilamino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo

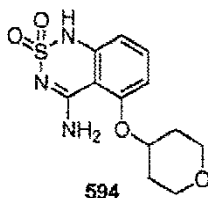
Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo (Ejemplo 171b) con 94% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,94 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 2,86 (sept, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31, (s a, 2H), 7,60 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H).

Ejemplo 171b: 2-amino-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo (Ejemplo 171c) con 41% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. MS 203 (MH⁺).

Ejemplo 171c: 2-Nitro-6-ciclobutilmetoxibenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y ciclobutilmetanol con 68% en forma de un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

5 Ejemplo 172: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 172a) con 69% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,77 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,51 (td, $J = 11,6, 2,1$ Hz, 2H), 3,85 (dt, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,83 (sept, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 298 (MH^+).

Ejemplo 172a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo

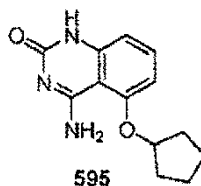
Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 172b) con 58% en forma de un sólido naranja claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,53 (ddd, $J = 11,6, 8,3, 3,1$ Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,80 (sept, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,56 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H).

Ejemplo 172b: 2-amino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 172c) con 49% en forma de un jarabe naranja. MS 219 (MH^+).

Ejemplo 172c: 2-Nitro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y tetrahidro-2H-piran-4-ol con 100% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,98 (sept, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,90 (m, 3H).

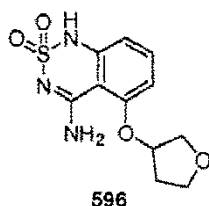
Ejemplo 173: 4-amino-5-(ciclopentiloxi)quinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 111 a partir de N-(2-ciano-3-(ciclopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 173a) con 45% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 10,65 (s a, 1H).

Ejemplo 173a: N-(2-Ciano-3-(ciclopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 146a a partir de 2-amino-6-ciclopentoxibenzonitrilo (Ejemplo 173b) con 70% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,63 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,67 (tt, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 11,37 (s a, 1H), 11,54 (s a, 1H).

Ejemplo 174: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



5 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 174a) con 33% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,07 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,74 (td, $J = 8,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 10,97 (s a, 1H). MS 284 (MH^+).

Ejemplo 174a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 174b) con 40% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,99 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 3,77 (td, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 10,2, 4,4$ Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,58 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 9,49 (s a, 1H).

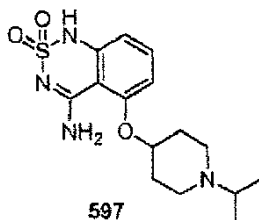
Ejemplo 174b: 2-amino-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 174c) con 97% de rendimiento en forma de un jarabe marrón claro. MS 205 (MH^+).

Ejemplo 174c: 2-Nitro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y tetrahydrofuran-3-ol con 50% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,81 (td, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,98 (dd, $J = 10,8, 4,5$ Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 175: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 175b) en 12% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 10,79 (s a, 1H). MS 339 (MH^+).

25 Ejemplo 175a: 2-Sulfamoilamino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 175b). El producto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

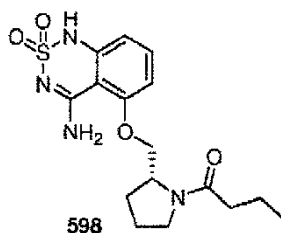
Ejemplo 175b: 2-amino-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo

30 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 175c) con 80% de rendimiento en forma de un jarabe marrón. MS 260 (MH^+).

Ejemplo 175c: 2-Nitro-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-6-benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 1-isopropilpiperidin-4-ol con 90% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (m, 2H).

35 **Ejemplo 176: 2,2-dióxido de (R)-4-amino-5-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina**



5 A una disolución de (*R*)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (84 mg, 0,29 mmol) (Ejemplo 176a) en acetonitrilo (9 ml), se añadió cloruro de sulfamoilo (70 mg, 0,60 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 20 h, y tras completarse se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1 ml), y se añadió disolución acuosa de NaOH 2 N (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, y tras completarse se enfrió a t.a., se neutralizó con HCl 1 N y se agitó a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración con vacío para proporcionar el producto deseado (38 mg, 35%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,54 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,94 (m, 4H), 2,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). MS 367 (MH⁺).

Ejemplo 176a: (*R*)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 176b) con 77% de rendimiento. MS 274 (MH⁺).

Ejemplo 176b: (*R*)-2-(1-Butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

15 A una suspensión de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (140 mg, 0,49 mmol) (Ejemplo 176c) en THF (3 ml) se añadieron Et₃N (143 μl, 1,03 mmol) y cloruro de butirilo (56 μl, 0,54 mmol). La reacción se agitó durante 72 h a t.a. en atmósfera de N₂. Tras completarse, la reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el (*R*)-2-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (127 mg, 82%) en forma de un jarabe amarillo. MS 318 (MH⁺).

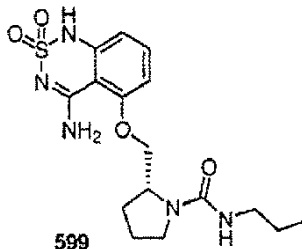
20 Ejemplo 176c: cloruro de (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio

Preparado como en el ejemplo 166 a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 176d) con 71% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,92 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,50 (dd, *J* = 7,1, 6,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 9,36 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H).

25 Ejemplo 176d: (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y (*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con 87% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

30 **Ejemplo 177:** (*R*)-2-((4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida



35 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 177a) con 57% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,90 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 382 (MH⁺).

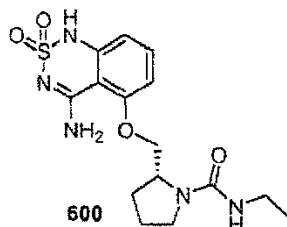
Ejemplo 177a: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 177b) con 14% de rendimiento. MS 303 (MH⁺).

Ejemplo 177b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 176c) e isocianato de propilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. MS 333 (MH⁺).

5 **Ejemplo 178:** (*R*)-2-((4-amino-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida



10 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 178a) con 60% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,90 (m, 4H), 3,08 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 368 (MH⁺).

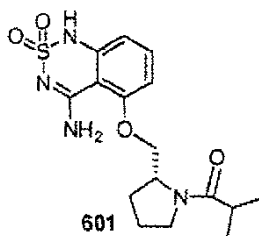
Ejemplo 178a: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 178b) con 62% de rendimiento. MS 289 (MH⁺).

15 **Ejemplo 178b:** (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 176c) e isocianato de etilo con 95% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. MS 319 (MH⁺).

Ejemplo 179: 2,2-dióxido de (*R*)-4-amino-5-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



20 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-amino-6-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 179b) con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,94 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H), MS 367 (MH⁺).

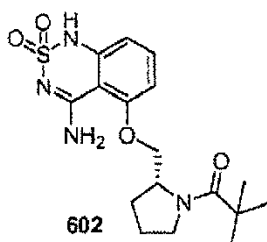
Ejemplo 179a: (*R*)-2-amino-6-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((1-isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 179b) con 80% de rendimiento en forma de un jarabe claro. MS 288 (MH⁺).

Ejemplo 179b: (*R*)-2-((1-Isobutirilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

30 Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio y cloruro de isobutirilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (dd, *J* = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,93 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,66 (sept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 7,79 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H).

Ejemplo 180: 2,2-dióxido de (*R*)-4-amino-5-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-amino-6-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 180a) con 64% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (s, 9H), 1,92 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 10,95 (s a, 1H). MS 381 (MH $^+$).

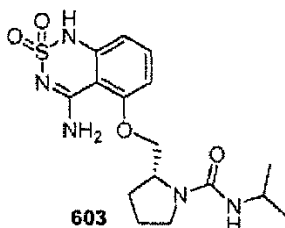
Ejemplo 180a: (*R*)-2-amino-6-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((1-pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 180bW) con 91% de rendimiento en forma de un jarabe claro. MS 302 (MH $^+$).

Ejemplo 180b: (*R*)-2-((1-Pivaloilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio y cloruro de pivaloilo con 99%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (s, 9H), 1,91 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 7,81 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (m, 2H).

Ejemplo 181: (*R*)-2-((4-amino-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida



15 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 181a) con 23% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,87 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H). MS 382 (MH $^+$).

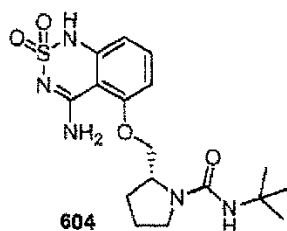
Ejemplo 181a: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida

25 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 181b) con 86% de rendimiento en forma de un jarabe claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H), 1,89 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,00 (s a, 2H), 6,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 181b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-isopropilpirrolidina-1-carboxamida

30 Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 176c) e isocianato de isopropilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,91 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,89 (m, 3H).

Ejemplo 182: (*R*)-2-((4-amino-1H-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-*N*-*tert*-butilpirrolidina-1-carboxamida



5 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-terc-butilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 182a) con 56% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 396 (MH $^+$).

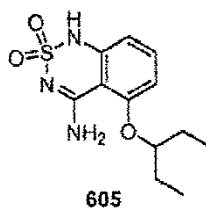
Ejemplo 182a: (*R*)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-*N*-terc-butilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-terc-butilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 182b) con 96% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 317 (MH $^+$).

Ejemplo 182b: (*R*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)-*N*-terc-butilpirrolidina-1-carboxamida

10 Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 176c) e isocianato de *terc*-butilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,57 (s, 9H), 1,86 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,23 (dd, $J = 16,0, 6,3$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 9,7, 2,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H).

Ejemplo 183: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(pentan-3-iloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



15 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 183a) con 48,7% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,73 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,38 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 284 (MH $^+$).

20 Ejemplo 183a: 2-Sulfamoilamino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo IIIa a partir de 2-amino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 183b) con 68,1% de rendimiento. MS 284 (MH $^+$).

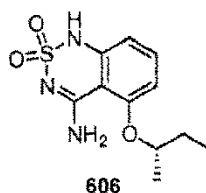
Ejemplo 183b: 2-amino-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo:

25 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 183c) con 100% de rendimiento. MS 205 (MH $^+$).

Ejemplo 183c: 2-Nitro-6-(pentan-3-iloxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de pentan-3-ol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 86,5% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,70 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,88 (m, 2H).

30 **Ejemplo 184:** 2,2-dióxido de (*S*)-4-amino-5-(*sec*-butoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de (*S*)-2-sulfamoilamino-6-*sec*-butoxibenzonitrilo (Ejemplo 184a) con 43,2% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,69 (m, 2H),

4,72 (m, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,38 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 270 (MH⁺).

Ejemplo 184a: (S)-2-Sulfamoilamino-6-sec-butoxibenzonitrilo:

- 5 Preparado como en el ejemplo IIIa a partir de (S)-2-amino-6-sec-butoxibenzonitrilo (Ejemplo 184b) con 69,1% de rendimiento. MS 270 (MH⁺).

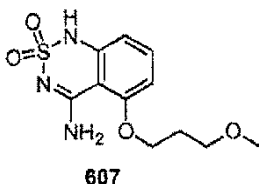
Ejemplo 184b: (S)-2-amino-6-sec-butoxibenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (S)-2-sec-butoxi-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 184c) con 100% de rendimiento. MS 191(MH⁺).

Ejemplo 184c: (S)-2-sec-Butoxi-6-nitrobenzonitrilo:

- 10 Preparado como en el ejemplo 111c a partir de (S)-butan-2-ol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 85,2% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,69 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 1H).

Ejemplo 185: 2,2-dióxido de (S)-4-amino-5-(metoxipropoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 15 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 185a) con 69,3% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,03 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,50 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 286 (MH⁺).

Ejemplo 185a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrilo:

- 20 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrilo (Ejemplo 185b) con 69,7% de rendimiento. MS 286 (MH⁺).

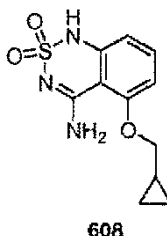
Ejemplo 185b: 2-amino-6-(3-metoxipropoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-(3-metoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 185c) con 100% de rendimiento. MS 207 (MH⁺).

- 25 **Ejemplo 185c:** 2-(3-Metoxipropoxi)-6-nitrobenzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 3-metoxipropan-1-ol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 63,6% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 186: 2,2-dióxido de (S)-4-amino-5-(ciclopropilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 30 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 186a) con 49,4% de rendimiento. P.F.: 246-247°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,39 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,60 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,99 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,41 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 268 (MH⁺).

- 35 **Ejemplo 186a:** 2-Sulfamoilamino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 186b) con 87,5% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,18 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (s a, 2H), 7,37 (t, 8,0 Hz, 1H). MS 268 (MH $^+$).

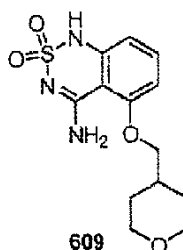
Ejemplo 186b: 2-amino-6-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo:

- 5 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-(ciclopropilmetoxi)-6-benzonitrilo (Ejemplo 186c) con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,35 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,98 (s a, 2H), 6,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, 8,8 Hz, 1H) MS 189 (MH $^+$).

Ejemplo 186c: 2-(Ciclopropilmetoxi)-6-benzonitrilo:

- 10 Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y ciclopropilmetanol con 90%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,9 (m, 2H).

Ejemplo 187: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 15 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzonitrilo (Ejemplo 187a) con 92% de rendimiento en forma de un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (m, 4H), 1,63 (m a, 4H), 3,31 (m a, 2H), 3,86 (m a, 2H), 4,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (a, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,90 (a, 1H). MS 312 (MH $^+$).

Ejemplo 187a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzonitrilo

- 20 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 187b) con 51% de rendimiento en forma de un sólido naranja. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (m, 2H), 1,66 (a, 2H), 2,01 (a, 1H), 3,32 (a, 2H), 3,87 (m a, 2H), 3,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,44 (s a, 1H).

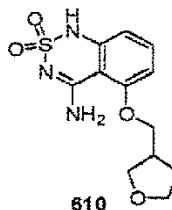
Ejemplo 187b: 2-amino-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 187c) con 80% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,97 (a, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 6,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 187c: 2-Nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo:

- 30 A una disolución de tetrahidropiran-4-metanol (782 mg, 6,73 mmol) en THF (25 ml), se añadió lentamente nBuLi 1,38 M (4,13 ml, 5,70mmol) en hexano a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Tras una hora se añadió una disolución de 2,6-dinitrobenzonitrilo (1,00 g, 5,18 mmol) en THF (25 ml). La reacción se agitó en atmósfera de N_2 durante la noche a t.a., y después se inactivó agua (100 ml). El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el 2-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzonitrilo (1,13g, 83%) en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 (m, 2H), 2,06 (a, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,11 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H).

- 35 **Ejemplo 188:** 2,2-dióxido de 4-amino-5-(metoxitetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(metoxitetrahydrofuran-3-il)benzonitrilo (Ejemplo 188a) con 26% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 (m, 1H), 1,99 (m,

1H), 2,73 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H), MS 298 (M H⁺).

Ejemplo 188a: 2-Sulfamoilamino-6-(metoxitetrahydrofuran-3-il)benzonitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 188b) con 14% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,62 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,42 (s, 1H).

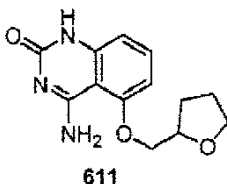
Ejemplo 188b: 2-amino-6-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)benzonitrilo:

10 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 188c) con 99% de rendimiento en forma de un aceite marrón dorado. MS 219 (MH⁺).

Ejemplo 188c: 2-Nitro-6-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 3-hidroxiimetiltetrahydrofurano con 48% de rendimiento en forma de un sólido naranja-rojo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,68 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H).

15 **Ejemplo 189:** 4-amino-5-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-2(1H)-ona



20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de *N*-(2-ciano-3-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 189a) con 39% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 1,65 (m a, 1H), 1,85 (m a, 2H), 1,99 (m a, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 189a: *N*-(2-Ciano-3-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenilcarbamoil)benzamida

Preparado como en el ejemplo 146a a partir de 2-amino-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 189b) con 45% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 1,98-1,74 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67-7,51 (m, 4H).

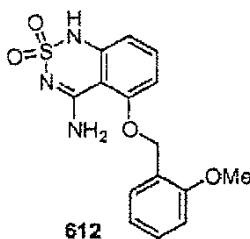
25 **Ejemplo 189b:** 2-amino-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 189c) con 92% de rendimiento en forma de un aceite transparente azul claro. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,97-1,68 (m, 4H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

30 **Ejemplo 189c:** 2-Nitro-6-((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y alcohol de tetrahydrofurilo con 68% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,10-1,70 (m, 7H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H).

Ejemplo 190: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(2-metoxibenciloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



35 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibenciloxi) benzonitrilo (Ejemplo 190a) con 85% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,81 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d,

$J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 334 (MH^+).

Ejemplo 190a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-metoxibenciloxi) benzonitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 190b) con 23% de rendimiento. 1H RMN (400 MHz, d -DMSO) δ 3,80 (s, 3H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 11,20 (s, 1H).

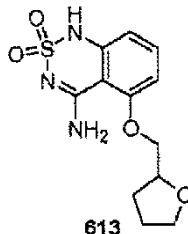
Ejemplo 190b: 2-amino-6-(2-metoxibenciloxi)benzonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(2-metoxibenciloxi)benzonitrilo (ejemplo 190c) con 56% de rendimiento. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 3,79 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,30-6,26 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,54 (s, 1H).

Ejemplo 190c: 2-Nitro-6-(2-metoxibenciloxi)benzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y alcohol de 2-metoxibencilo con 58% de rendimiento. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 3,82 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H).

Ejemplo 191: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(metoxitetrahidrofuran-2-il)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina

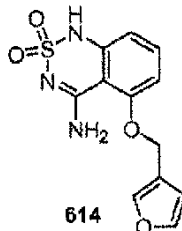


20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(metoxitetrahidrofuran-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 191a) con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,65 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 191a: 2-Sulfamoilamino-6-(metoxitetrahidrofuran-2-il)benzonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 189b) con 79% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,02-1,68 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 192: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(furan-3-ilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



30 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 192a) con 45% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,11 (s, 2H), 6,54 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 294 (MH^+).

Ejemplo 192a: 2-Sulfamoilamino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo

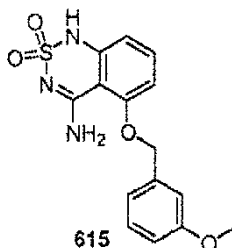
35 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 192b) con 57% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, d -DMSO) δ 5,04 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,1$, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 10,91 (s, 1H),

Ejemplo 192b: 2-amino-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 192c) con 21% de rendimiento en forma de un aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 4,92 (s, 2H), 6,31-6,26 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H),

5 **Ejemplo 192c:** 2-Nitro-6-(furan-3-ilmetoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 3-furanometanol con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 5,27 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 4H).

Ejemplo 193: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(3-metoxibenciloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

- 10 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxibenciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 193a) con 54% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,74 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 334 (MH⁺).

Ejemplo 193a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-metoxibenciloxi)benzonitrilo

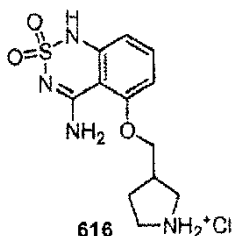
- 15 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(3-metoxibenciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 193b) con 17% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 334 (MH⁺).

Ejemplo 193b: 2-amino-6-(3-metoxibenciloxi)benzonitrilo

- 20 A una mezcla de 2-nitro-6-(3-metoxibenciloxi)benzonitrilo (Ejemplo 193c) (480 mg, 1,69 mmol) en 5:1 acetona:agua (9 ml) se añadió zinc (552 mg, 8,44 mmol) y cloruro amónico (911 mg, 16,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (55:45 EtOAc:Hexano) para proporcionar el 2-amino-6-(benciloxi)benzonitrilo (337 mg, 78%). ^1H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,73 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 193c: 2-(3-Metoxibenciloxi)-6-nitrobenzonitrilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y alcohol de 3-metoxibencilo con 83% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, *d*-DMSO) δ 3,75 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,93-7,87 (m, 2H).

Ejemplo 194: cloruro de 4-(2-(4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)pirrolidinio

- 30 Preparado como en el ejemplo 166 a partir de 3-(2-(4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 194a) con 27% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 3H), 3,79 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H).

- 35 **Ejemplo 194a:** 3-(2-(4-amino-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 3-((2-ciano-3-(sulfamoilmetil)fenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 194b) con 94% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,66 (m a, 1H), 1,97 (m a, 1H), 2,78 (m a, 1H), 3,48-3,20 (m a, 4H), 4,12 (a, m 2H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

5 **Ejemplo 194b:** 3-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 194c) con 47% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,70 (a, 1H), 1,97 (a, 1H), 2,63 (a, 1H), 3,47-2,98 (m a, 4H), 4,08 (m a, 2H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (t, $J = 8,0$, 1H), 9,48 (s a, 1H).

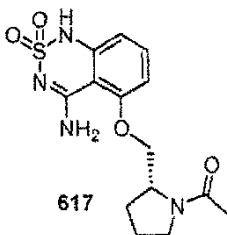
10 **Ejemplo 194c:** 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de ((2-ciano-3-nitorfenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 194d) con 100% de rendimiento en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,37 (s, 9H), 1,69 (a, 1H), 1,96 (a, 1H), 2,59 (a, 1H), 3,07 (a, 1H), 3,23 (a, 1H), 3,35 (a, 1H), 3,40 (a, 1H), 3,96 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

15 **Ejemplo 194d:** ((2-ciano-3-nitorfenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 69% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. MS 347 (MH $^+$).

Ejemplo 195: 2,2-dióxido de (*R*)-4-amino-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



20 Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*R*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 195a) con 31% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,90 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 9,7, 6,1$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 9,8, 5,7$ Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). MS 339 (MH $^+$).

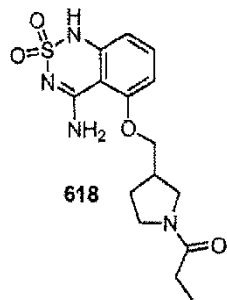
Ejemplo 195a: (*R*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 111b a partir de (*R*)-2-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 195b) con 77% de rendimiento en forma de un jarabe claro. MS 260 (MH $^+$).

Ejemplo 195b: (*R*)-2-((1-Acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 176b a partir de cloruro de (*R*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio y cloruro de acetilo con 100% de rendimiento en forma de un jarabe amarillo. MS 290 (MH $^+$).

30 **Ejemplo 196: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(metoxi-3-pirolidina-1-propionil)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina**



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 196a) con 29% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,21 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,86

(m, 1H), 3,63-3,23 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ejemplo 196a: 2-Sulfamoilamino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 196b) con 27% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 353 (MH^+).

Ejemplo 196b: 2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 196c) con 100% de rendimiento en forma de un aceite transparente. MS 274 (MH^+).

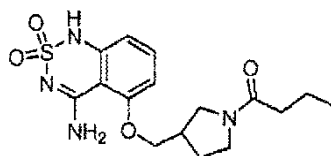
Ejemplo 196c: 2-Nitro-6-((1-propionilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo:

10 Preparado como en el ejemplo 176b a partir de hidrocloreto de 2-nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 196d) y cloruro de propionilo con 51% en forma de un sólido amarillo. MS 304 (MH^+).

Ejemplo 196d: hidrocloreto de 2-nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 166 a partir de ((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 194d) con 100% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. MS 248 (MH^+).

15 **Ejemplo 197: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(metoxi-3-pirolidina-1-butiril)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina**



619

20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrilo (Ejemplo 197a) con 73% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,48 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,64-3,23 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).

Ejemplo 197a: 2-Sulfamoilamino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxibenzonitrilo:

25 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 197b) con 19% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,48 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,13-1,64 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,75-2,53 (m, 2H), 3,65-3,18 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 9,45 (m, 1H),

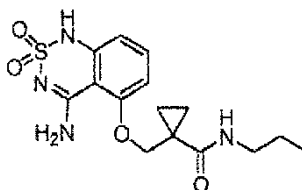
Ejemplo 197b: 2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 197c) con 100% de rendimiento en forma de un aceite marrón. MS 288 (MH^+).

30 **Ejemplo 197c:** 2-Nitro-6-((1-butirilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo:

Preparado como en el ejemplo 176b a partir de hidrocloreto de 2-nitro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 196d) y cloruro de butirilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido naranja. MS 318 (MH^+).

Ejemplo 198: 2,2-dióxido de (E)-4-amino-5-(1-(propilcarbamoil)ciclopropilmetoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



620

35 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 1-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-*N*-propilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 198a) con 94% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H -RMN (400

MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,76 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,01 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 (hex, J = 6,8 Hz, 2H), 1,12-1,18 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS 353 (MH⁺).

Ejemplo 198a: 1-((2-Ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida

5 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 1-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 198b) y cloruro de sulfamoilo con 78% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s ancho, 1H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,26 (s ancho, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 1,08-1,14 (m, 2H), 0,83-0,88 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 198b:** 1-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilciclopropanocarboxamida

Una disolución de 1-(hidroximetil)-N-propilciclopropanocarboxamida (Ejemplo 198c) (0,67 g, 4,25 mmol) en THF anhidro (10 ml) se trató con NaH (0,17 g, 4,25 mmol, suspensión en aceite mineral al 60%) a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 10 min y a t.a. a lo largo de 30 min. Después, se añadió una disolución de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (0,53 g, 3,86 mmol) en THF (5,0 ml) y la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla fría se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente de hexanos → hexanos/EtOAc (4:6), para dar 0,75 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (s ancho, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 6,8 Hz, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H), 0,78-0,86 (m, 5H).

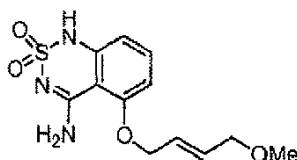
Ejemplo 198c: 1-(Hidroximetil)-N-propilciclopropanocarboxamida

A una disolución de 1-(propilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de etilo (Ejemplo 198d) (1,65 g, 8,27 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió NaBH₄ (0,97 g, 25,64 mmol) a t.a. La mezcla obtenida se agitó a t.a. a lo largo de 2 días, se inactivó con HCl 1,5 M y se concentró a presión reducida. La mezcla concentrada se extrajo con EtOAc (4x70 ml), los extractos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando el gradiente de disolventes hexanos → hexanos/EtOAc (1:9), para proporcionar 1,14 g (88%) del producto en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (s ancho, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,05 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,41 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,55-0,60 (m, 2H).

Ejemplo 198d: 1-(propilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de etilo

A una disolución de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (Wheeler, T. N.; Ray, J. A. *Synthetic Communications* 1988, 18(2), 141) (1,52 g, 9,62 mmol) y n-propilamina (0,63 g, 10,58 mmol) en DMF anhidra (65 ml) a t.a., se añadieron NaHCO₃ (4,04 g, 48,11 mmol), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,21 g, 11,54 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,77 g, 11,54 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a t.a. durante la noche, la mezcla se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó para dar 1,65 g (86%) del producto obtenido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s ancho, 1H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,07 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,43 (hex, J = 6,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 4H), 1,17 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 199: 2,2-dióxido de (E)-4-amino-5-(4-metoxibut-2-eniloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



621

45 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrilo (Ejemplo 199a) con 91% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88-6,02 (m, 2H), 4,75-4,81 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). MS 298 (MH⁺).

Ejemplo 199a: 2-Sulfamoilamino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de (*E*)-2-amino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrilo (Ejemplo 199b) con 93% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s ancho, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (s ancho, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84-6,00 (m, 2H), 4,68-4,76 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

5 Ejemplo 199b: (*E*)-2-amino-6-(4-metoxibut-2-eniloxi)benzonitrilo

A una disolución de (*E*)-2-(4-metoxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 199c) (0,25 g, 1,00 mmol) en una mezcla de AcOH, EtOH y agua (33 ml, 1:1:1) se añadió hierro en polvo (0,56 g, 10,00 mmol) a t.a. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 20 min, después se calentó a 50°C durante 15 min más, y se dejó enfriar. La suspensión se concentró a presión reducida; el residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando gradiente de hexanos → hexanos/EtOAc (1:1), para dar 0,19 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s ancho, 2H), 5,82-5,96 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

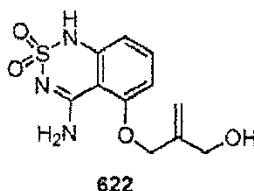
15 Ejemplo 199c: (*E*)-2-(4-Metoxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrilo

A una disolución de (*E*)-2-(4-hidroxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 199d) (0,50 g, 2,13 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (2,18 g, 10,65 mmol) en CH₂Cl₂ (15,0 ml) a t.a., se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,58 g, 10,65 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a t.a., la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, HCl 1,5 M, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando el gradiente de disolventes de hexanos → hexanos/EtOAc (3:7), para dar 0,25 g (72%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84-7,92 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 5,82-6,03 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

Ejemplo 199d: (*E*)-2-(4-Hidroxibut-2-eniloxi)-6-nitrobenzonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 166d a partir de (*E*)-but-2-eno-1,4-diol (Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 627 con 30% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83-7,94 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 5,78-5,89 (m, 1H), 4,80-89 (m, 3H), 3,94-4,02 (m, 2H).

Ejemplo 200: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(2-(hidroximetil)aliloxi)-1*H*-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



30 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de acetato de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)alilo (Ejemplo 200a) con 44% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,03 (d, J = 5,2 Hz, 2H). MS 284 (MH⁺).

35 Ejemplo 200a: acetato de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)alilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)alilo (Ejemplo 200b) con 87% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s ancho, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s ancho, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,05 (s, 3H)..

40 Ejemplo 200b: acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)alilo

Preparado como en el ejemplo 199b a partir de acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)alilo (Ejemplo 200c) con 76% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s ancho, 2H), 5,34-5,38 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 1H), 4,61 (s, 4H), 2,05 (s, 3H).

45 Ejemplo 200c: acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)alilo

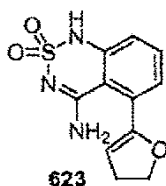
A una disolución de 2-(2-(hidroximetil)aliloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 200d) (0,40 g, 1,73 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,73 mmol) y piridina (0,68 g, 8,64 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) a 0°C, se añadió Ac₂O

- (0,53 g, 5,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 10 min, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1,5 M, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando el gradiente de disolventes de hexanos → hexanos/EtOAc (3:7), para proporcionar 0,40 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,43-5,46 (m, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 200d: 2-(2-(Hidroximetil)aliloxi)-6-nitrobenzonitrilo

- Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 2-metilenpropano-1,3-diol con 55% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,23-5,29 (m, 2H), 5,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 201: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(4,5-dihidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



- Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 201a) con 31% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,75-2,81 (m, 2H), 4,43 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,35-5,36 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 8,2-8,4 (s ancho, 1H), 11,09 (s, 1H). MS 266 (MH⁺).

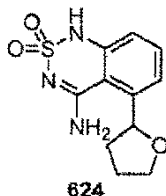
Ejemplo 201a: 2-Sulfamoilamino-6-(4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo

- Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 201b) con 19% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,82-2,88 (m, 2H), 4,45 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 5,89 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 266 (MH⁺).

Ejemplo 201b: 2-amino-6-(4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo

- El 2-amino-6-bromobenzonitrilo (0,75 g, 3,81 mmol), (4,5-dihidrofuran-2-il)trimetilestannano (Menez, P.; Fargeas, V.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35(42), 7767) (1,02 g, 4,38 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,33 g, 0,28 mmol) se calentaron a reflujo en tolueno (10,0 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Se añadieron cloruro amónico saturado (12 ml) e hidróxido amónico (4 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en sílice usando EtOAc/hexanos al 35% para dar 0,48 g (68%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 2,78-2,83 (m, 2H), 4,40 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,76 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 187 (MH⁺).

Ejemplo 202: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



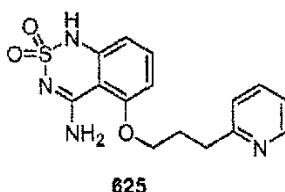
- Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(tetrahidrofuran-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 202a) con 52% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,94-2,05 (m, 3H), 2,21-2,28 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,9-8,5 (broad, 2H), 10,94 (s, 1H). MS 268 (MH⁺).

Ejemplo 202a: 2-Sulfamoilamino-6-(tetrahidrofuran-2-il)benzonitrilo

- El 2-amino-6-(4,5-dihidrofuran-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 202b) (0,24 g, 1,28 mmol), Pd/C al 10% (0,24 g), y formiato amónico (2,40 g, 38,1 mmol) se calentaron a reflujo en MeOH (25 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Los sólidos insolubles se separaron por filtración y se descartaron y el disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con disolución saturada de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró

- 5 con vacío. El residuo se disolvió en DMA anhidro (2,0 ml) y se trató con cloruro de sulfamoilo (0,11 g, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, se inactivó con agua (5,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto obtenido se purificó prep-TLC en gel de sílice usando EtOAc/hexanos al 65% para dar 45,0 mg (13%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 1,71-1,78 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 5,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,6-6,8 (broad, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,62-7,63 (m, 2H), 8,22 (s ancho, 1H). MS 268 (MH⁺).

Ejemplo 203: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(3-(piridin-2-il)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



- 10 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo (Ejemplo 203a) con 58% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,37 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 10,94 (s ancho, 1H). MS 333 (MH⁺).

15 Ejemplo 203a: 2-Sulfamoilamino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo (Ejemplo 203b) con 97% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,15 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 9,49 (s ancho, 1H). MS 333 (MH⁺).

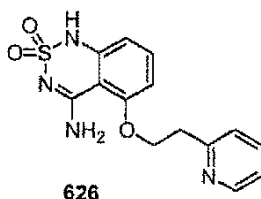
20 Ejemplo 203b: 2-amino-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 199b a partir de 2-nitro-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo (Ejemplo 203c) con 85% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,12 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H). MS 254 (MH⁺).

25 Ejemplo 203c: 2-Nitro-6-(3-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 187c a partir de 3-(piridin-2-il)propan-1-ol 2,6-dinitrobenzonitrilo con 86% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,21 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS 284 (MH⁺).

30 **Ejemplo 204: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(2-(piridin-2-il)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina**



- 35 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrilo (Ejemplo 204a) con 22% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,33-8,52 (m, 3H), 10,91 (s, 1H). MS 319 (MH⁺).

Ejemplo 204a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrilo

- 40 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrilo (Ejemplo 204b) con 67% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 319 (MH⁺).

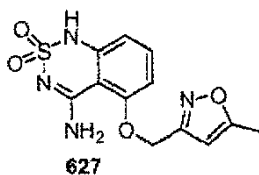
Ejemplo 204b: 2-amino-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 2b a partir de 2-nitro-6-(2-(piridin-2-il)propoxi)benzonitrilo (Ejemplo 221c) con 60% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). MS 240 (MH^+).

5 **Ejemplo 204c:** 2-Nitro-6-(2-(piridin-2-il)etoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 187c a partir de 2-(piridin-2-il)etanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 82% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,27 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H). MS 270 (MH^+).

Ejemplo 205: 2,2-dióxido de 4-amino-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



10 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 205a) con 83% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). MS 309 (MH^+).

15 **Ejemplo 205a:** 2-Sulfamoilamino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 222b) con 85% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,59 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,53 (s, 1H). MS 309 (MH^+).

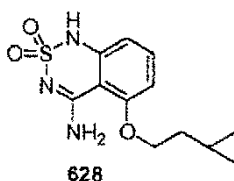
20 **Ejemplo 205b:** 2-amino-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 199b a partir de 2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 205c) con 52% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,31-6,33 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 230 (MH^+).

Ejemplo 205c: 2-((5-Metilisoxazol-3-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 187c a partir de (5-metilisoxazol-3-il)metanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 86% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 2H). MS 260 (MH^+).

Ejemplo 206: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(2-ciclopropiletoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



30 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrilo (Ejemplo 206a) con 94% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,11-0,15 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 0,77-0,81 (m, 1H), 1,73 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Ejemplo 206a: 2-Sulfamoilamino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrilo

35 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrilo (Ejemplo 206b) con 80% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,13-0,17 (m, 2H), 0,41-0,46 (m, 2H), 0,82-0,87 (m, 1H), 1,64 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,56 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,44 (s, 1H). MS 282 (MH^+).

Ejemplo 206b: 2-amino-6-(2-ciclopropiletoxi)benzonitrilo

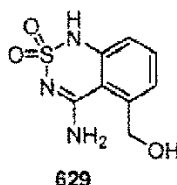
40 Preparado como en el ejemplo 199b a partir de 2-(2-ciclopropiletoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 206c) con 90% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,13-0,16 (m, 2H), 0,40-0,45 (m, 2H),

0,81-0,85 (m, 1H), 1,61 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 203 (MH^+).

Ejemplo 206c: 2-(2-Ciclopropiletoxi)-6-nitrobenzonitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 187c a partir de 2-ciclopropiletanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 85% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15-0,20 (m, 2H), 0,43-0,47 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 1H), 1,69 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H). MS 233 (MH^+).

Ejemplo 207: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(hidroximetil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



10 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de acetato de 2-ciano-3-(sulfamoilamino)encilo (Ejemplo 207a) con 53% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,60 (s, 2H), 6,62-6,63 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,86 (s ancho, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 228 (MH^+).

Ejemplo 207a: acetato de 2-ciano-3-(sulfamoilamino)encilo

15 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de acetato de 3-amino-2-cianobencilo (Ejemplo 207b) con 90% de rendimiento en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 2,09 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,76 (s ancho, 2H), 7,38 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 8,40 (s ancho, 1H). MS 270 (MH^+).

Ejemplo 207b: acetato de 3-amino-2-cianobencilo

20 Preparado como en el ejemplo 199b a partir de acetato de 2-ciano-3-nitrobencilo (Ejemplo 207c) con 84% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 2,10 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 191 (MH^+).

Ejemplo 207c: acetato de 2-ciano-3-nitrobencilo

25 Se añadió anhídrido acético (0,84 ml, 8,87 mmol) a una disolución de 2-(hidroximetil)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 207d) (0,31 g, 1,77 mmol), piridina (0,86 ml, 10,6 mmol), y DMAP (0,22 g, 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), y se agitó durante 24 h a t.a. La mezcla se lavó una vez con AcOH (1 M, 20 ml), se secó con $MgSO_4$, se concentró y se purificó por cromatografía en sílice usando CH_2Cl_2 , para dar el compuesto del título en una cantidad de 0,36 g (92%) en forma de un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,12 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 207d: 2-(Hidroximetil)-6-nitrobenzonitrilo

30 Se añadió borohidruro sódico (92,0 mg, 2,43 mmol) a una disolución de 2-formil-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 207e) (0,86 g, 4,88 mmol) en MeOH (38 ml) y THF (38 ml) a $-8^\circ C$, y se agitó a esa temperatura durante no más de 30 min. La reacción se inactivó con HCl (6 M, 4,88 ml), seguido de adición de agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto obtenido se purificó por cromatografía en sílice usando el gradiente de disolventes de $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH$ (8:2) para dar el compuesto del título en una cantidad de 0,32 g, (37%), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

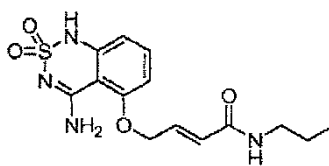
35 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,87 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 0,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 207e: 2-Formil-6-nitrobenzonitrilo

40 Se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (13,56 ml, 102 mmol) a una disolución de 2-metil-6-nitrobenzonitrilo (15,0 g, 92,5 mmol) en DMF anhidra (60 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a $130^\circ C$ durante 15 h. Se añadió agua helada (300 ml) y el precipitado oscuro resultante se recogió por filtración y se secó con vacío. Se añadieron tampón de fosfato (pH 7, 350 ml) y después $NaIO_4$ (40 g, 187 mmol) a una disolución del precipitado oscuro en THF (350 ml) y se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con $MgSO_4$. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice usando el gradiente de disolventes de hexanos \rightarrow EtOAc, para dar 3,07 g (19%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

45 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 10,25 (s, 1H).

Ejemplo 208: 2,2-dióxido de (E)-4-amino-5-(4-oxo-4-(propilamino)but-2-enilo)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



630

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de (*E*)-4-(2-ciano-3-(sulfamoylamino)fenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida (Ejemplo 208a) con 19% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (hex, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,17 (m, 4H), 5,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,2-7,5 (s ancho, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 95-10,5 (s ancho, 1H). MS 339 (MH⁺).

Ejemplo 208a: (*E*)-4-(2-Ciano-3-(sulfamoylamino)fenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de (*E*)-4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida (Ejemplo 208b) con 87% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (hex, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,15 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s ancho, 2H), 7,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 9,52 (s ancho, 1H). MS 339 (MH⁺).

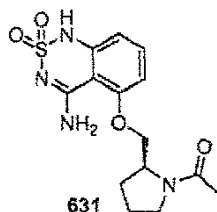
Ejemplo 208b: (*E*)-4-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida

Preparado como en el ejemplo 199b a partir de (*E*)-4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida (Ejemplo 208c) con 73% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (hex, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,77-4,79 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,11-6,20 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11-8,14 (m, 1H). MS 260 (MH⁺).

Ejemplo 208c: (*E*)-4-(2-Ciano-3-nitrofenoxi)-*N*-propilbut-2-enamida

La (*E*)-4-bromo-*N*-propilbut-2-enamida (Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A. *Pesticide Science* 198718(4) 229) (0,14 g, 0,70 mmol), 2-hidroxi-6-nitrobenzonitrilo (0,14 g, 0,88 mmol), carbonato de potasio (0,39 g, 2,81 mmol), y 18-corona-6 (0,11 g, 0,42 mmol) se calentaron a reflujo en acetona (6 ml) durante 2 h, y después se vertió en agua helada (45 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración para dar 0,16 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (hex, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,16 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 2H), 8,11-8,14 (m, 1H).

Ejemplo 209: 2,2-dióxido de (*S*)-4-amino-5-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



631

Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (*S*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 209a) con 10% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,93 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 10,0,6,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). MS 339 (MH⁺).

Ejemplo 209a: (*S*)-2-amino-6-((1-acetilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

A una suspensión de cloruro de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (130 mg, 0,46 mmol) (Ejemplo 209b) en THF (5 ml) se añadieron Et₃N (135 μl, 0,97 mmol) y cloruro de acetilo (36 μl, 0,50 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 18 h, se filtró y se diluyó con EtOH (20 ml). La disolución resultante se hidrogenó (20 Bar) usando Pd/C al 10% como catalizador. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 51%) en forma de un jarabe claro. MS 260 (MH⁺).

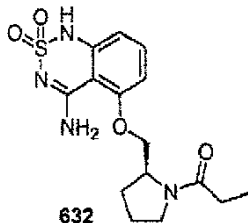
Ejemplo 209b: cloruro de (*S*)-2-((2-Ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio

Preparado como en el ejemplo 166 a partir de (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 209c) con 81% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. MS 248 (MH⁺-HCl).

Ejemplo 209c: (*S*)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 89% de rendimiento en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (s, 9H), 1,81 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,93 (m, 2H).

Ejemplo 210: 2,2-dióxido de (S)-4-amino-5-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



5

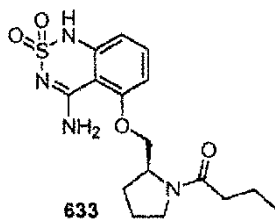
Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (S)-2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 210a) con 17% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H), 1,95 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,11 (dd, $J = 10,0,6,4$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 9,8, 5,0$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 10,95 (s a, 1H). MS 353 (MH $^+$).

10

Ejemplo 210a: (S)-2-amino-6-((1-propionilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 209a a partir de cloruro de (S)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 210b) y cloruro de propionilo con 90% de rendimiento en forma de un jarabe claro. MS 274 (MH $^+$).

Ejemplo 211: 2,2-dióxido de (S)-4-amino-5-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



15

Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (S)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 211a) con 78% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 1,94 (m, 4H), 2,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 10,93 (s a, 1H). MS 367 (MH $^+$).

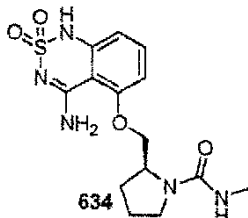
20

Ejemplo 211a: (S)-2-amino-6-((1-butirilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 209a a partir de cloruro de (S)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 209b) y cloruro de butirilo con 90% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 288 (MH $^+$).

Ejemplo 212: (S)-2-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida

25



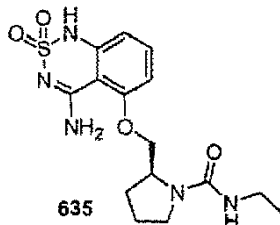
Preparado como en el ejemplo 176 a partir de (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 212a) con 30% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 (m, 4H), 2,60 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 354 (MH $^+$).

30

Ejemplo 212a: (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 209a a partir de cloruro de (S)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 209b) e isocianato de metilo con 53% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 275 (MH⁺).

Ejemplo 213: (S)-2-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-N-etilpirrolidina-1-carboxamida



5

Preparado como en el ejemplo 276 a partir de (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-etilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 213a) con 68% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,03 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,90 (m, 4H), 3,08 (quint, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 368 (MH⁺).

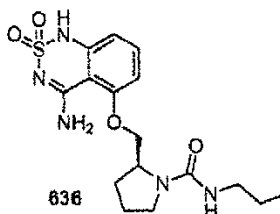
10

Ejemplo 213a: (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-etilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 209a a partir de cloruro de (S)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 209bW) e isocianato de etilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 289 (MH⁺).

Ejemplo 214: (S)-2-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-2,2-dióxido-5-iloxi)metil)-N-propilpirrolidina-1-carboxamida

15



Preparado como en el ejemplo 276 a partir de (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpirrolidina-1-carboxamida (Ejemplo 214a) con 37% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,43 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,92 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 382 (MH⁺).

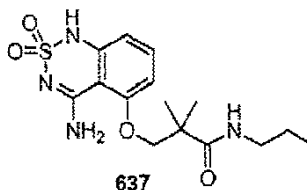
20

Ejemplo 214a: (S)-2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpirrolidina-1-carboxamida

Preparado como en el ejemplo 209a a partir de cloruro de (S)-2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)pirrolidinio (Ejemplo 209b) e isocianato de propilo con 100% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 303 (MH⁺).

Ejemplo 215: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

25



A una disolución agitada de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (18,52 g, 52,55 mmol) (Ejemplo 215a) en EtOH (150 ml) se añadió disolución de NaOH (2,0 N, 52,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 2 h hasta completarse la reacción por TLC. La disolución se enfrió a 0°C y se neutralizó con cuidado con ácido acético al 10% y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto se purificó más por recristalización en EtOH/H₂O (1:4), se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13,5 g, 73%). P.f.: 225-226°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 3,01 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 355 (MH⁺).

30

Ejemplo 215a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

35

5 A una disolución de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida (16,5 g, 59,92 mmol) (Ejemplo 215b) en DMA (50 ml) se añadió cloruro de sulfamoilo (13,85 g, 119,84 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h y después se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (18,52 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 3,01 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H). MS 355 (MH⁺).

Ejemplo 215b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida

10 Método A: A una disolución de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida (305 mg, 1,0 mmol) (Ejemplo 215c) en EtOAc (20,0 ml) se añadió Pd/C al 10% (50 mg). La suspensión se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche, el Pd/C se separó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 50% para dar el compuesto del título (267 mg, 97%) en forma de un sólido blanco. MS 276 (MH⁺).

15 Método B: A una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida (20,2 g, 0,127 mol) (Ejemplo 215d) en THF seco (500 ml) se añadió con cuidado NaH (al 60% en aceite mineral, 7,64 g, 0,191 mol) en porciones pequeñas a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A esta disolución se añadió lentamente a temperatura ambiente 2-amino-6-fluorobenzonitrilo (17,3 g, 0,127 mol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se cristalizó en EtOAc/Hexano para dar el compuesto en forma de un sólido blanco (16,5 g, 48%). MS 276 (MH⁺).

Ejemplo 215c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida

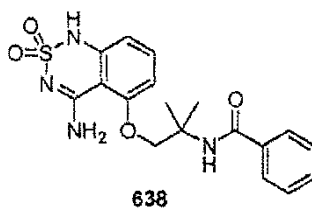
25 A una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida (1,59 g, 10,0 mmol) (Ejemplo 215d) en THF seco (30 ml) se añadió con cuidado NaH (al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10,0 mmol) en pequeñas porciones a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. A esta disolución se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (1,93 g, 10,0 mmol), y la disolución de la reacción se agitó a 0°C - t.a. en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 60% para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,21 g, 72%). MS 306 (MH⁺).

Ejemplo 215d: 3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-propilpropanamida

35 Método A: Una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2,64 g, 20 mmol) y *n*-propilamina (1,81 g, 30 mmol) se calentó a 190°C con microondas durante 10 h. El exceso de amina se separó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,18 g, 100%). MS 160 (MH⁺).

40 Método B: A una disolución de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (20,0 g, 0,169 mol), propilamina (15,3 ml, 0,186 mol), y HOBt (25,1 g, 0,186 mol) en diclorometano seco (500 ml) se añadió EDCI (35,6 g, 0,186 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (8X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, se diluyeron con HCl, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (19,2 g, 71%). MS 160 (MH⁺).

Ejemplo 216: *N*-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)benzamida



45 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de *N*-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Ejemplo 216a) con 93% de rendimiento en forma de un sólido blanco. P.f.: 235-236°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,47 (s, 6H), 4,38 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 389 (MH⁺).

Ejemplo 216a: *N*-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

Preparada como en el ejemplo 215a a partir de *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Ejemplo 216b) con 98% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 389 (MH⁺).

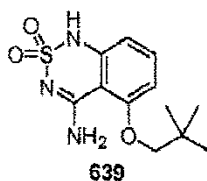
Ejemplo 216b: *N*-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

5 Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de *N*-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida (Ejemplo 216c) con 96% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 310 (MH⁺).

Ejemplo 216c: *N*-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)benzamida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de *N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5896) y 2,6-dinitrobenzocianuro con 91% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. MS 340 (MH⁺).

10 **Ejemplo 217: 2,2-dióxido de 5-(neopentiloxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(neopentiloxi)benzocianuro (Ejemplo 217a) con 73% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DM SO-*d*₆) δ 1,01 (s, 9H), 3,86 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). MS 284 (MH⁺).

15 Ejemplo 217a: 2-sulfamoilamino-6-(neopentiloxi)benzocianuro

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(neopentiloxi)benzocianuro (Ejemplo 217b) con 92% de rendimiento. MS 284 (MH⁺).

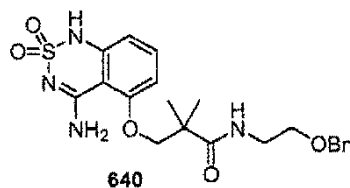
Ejemplo 217b: 2-amino-6-(neopentiloxi)benzocianuro

20 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(neopentiloxi)-6-nitrobenzocianuro (Ejemplo 217c) con 96% de rendimiento. MS 205 (MH⁺).

Ejemplo 217c: 2-(neopentiloxi)-6-nitrobenzocianuro

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2,2-dimetilpropan-1-ol y 2,6-dinitrobenzocianuro con 80% de rendimiento. MS 235 (MH⁺).

25 **Ejemplo 218: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-*N*-(2''-(benciloxi)etil)-2,2'-dimetilpropanamida**



30 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-*N*-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 218a) con 92% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 6H), 3,26 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 447 (MH⁺).

Ejemplo 218a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-*N*-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 218b) con 100% de rendimiento. MS 447 (MH⁺).

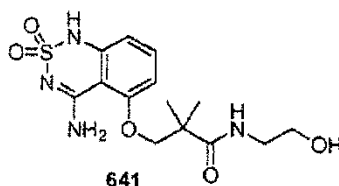
35 Ejemplo 218b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-*N*-(2-(benciloxi)etil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215b (Método B) a partir de *N*-(2-(benciloxi)etil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 218c) y 2-amino-6-fluorobenzocianuro con 82% de rendimiento. MS 368 (MH⁺).

Ejemplo 218c: *N*-(2-(benciloxi)etil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

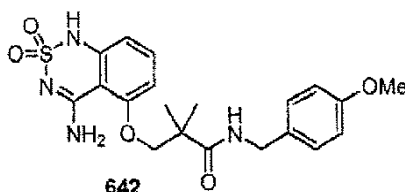
A una disolución de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (2,36 g, 20 mmol), 2-(benciloxi)etanamina (3,02 g, 20 mmol), y HOBt (2,71 g, 20 mmol) en diclorometano seco (100 ml) se añadió EDCI (3,82 g, 20 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, HCl diluido, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 40% para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,89 g) con 97% de rendimiento. MS 252 (MH⁺).

Ejemplo 219: **3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(2''-hidroxietil)-2',2'-dimetilpropanamida**



A una disolución de 3-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2,2-dióxido-N-(2''-(benciloxi)etil)-2',2'-dimetilpropanamida (Ejemplo 218, 112 mg, 0,25 mmol) en EtOAc/EtOH/THF (1:1:1, 20,0 ml) se añadió Pd/C al 10% (50 mg). Y la suspensión se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. El Pd/C se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por recristalización en EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81 mg) con 90% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 6H), 3,11 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 357 (MH⁺).

Ejemplo 220: **3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(4''-metoxibencil)-2',2'-dimetilpropanamida**



Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 220a) con 92% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H). MS 433 (MH⁺).

Ejemplo 220a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 220b) con 100% de rendimiento. MS 433 (MH⁺).

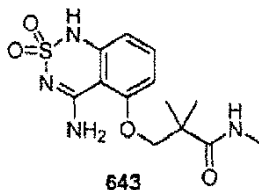
Ejemplo 220b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida

A una disolución de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (1,15 g, 3,0 mmol) (Ejemplo 220c) en diglima (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de SnCl₂·2H₂O (2,03 g, 9,0 mmol) en HCl concentrado (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción después se agitó a 0°C durante 1 h más. La disolución de la reacción se neutralizó con NaOH 2 N a 0°C, y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 50% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,91 g) con 86% de rendimiento. MS 354 (MH⁺).

Ejemplo 220c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de 3-hidroxi-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 220d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 95% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. MS 384 (MH⁺).

Ejemplo 220d: 3-hidroxi-N-(4-metoxibencil)-2,2-dimetilpropanamida Preparada como en el ejemplo 4c a partir de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico y 4-metoxibencilamina con 97% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 238 (MH⁺).

Ejemplo 221: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N,2,2'-trimetilpropanamida

Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Ejemplo 221a) con 62% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (s, 6H), 2,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 327 (MH^+).

Ejemplo 221a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Ejemplo 221b) con 69% de rendimiento. MS 327 (MH^+).

Ejemplo 221b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

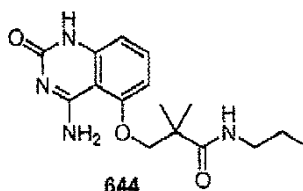
Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Ejemplo 221c) con 95% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 248 (MH^+).

Ejemplo 221c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de 3-hidroxi-N,2,2-trimetilpropanamida (Ejemplo 221d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 77% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. MS 378 (MH^+).

Ejemplo 221d: 3-hidroxi-N,2,2-trimetilpropanamida

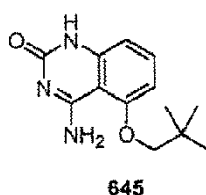
Preparada como en el ejemplo 215d a partir de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo y metilamina con 51% de rendimiento. MS 132 (MH^+).

Ejemplo 222: 3-(4-amino-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-5-iloxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida

Una disolución de N-(2-ciano-3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)-fenilcarbamoil)benzamida (ejemplo 222a) (141 mg, 0,3 mmol) y NaOH (2 N, 0,3 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción transparente se filtró y el filtrado se neutralizó con cuidado con AcOH al 10% con agitación enérgica a 0°C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después EtOH al 20% en agua para dar el producto final (81 mg) con 76% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,33-1,41 (m, 2H), 3,01 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,60 (s, 1H). MS 319 (MH^+).

Ejemplo 222a: N-(2-ciano-3-(2,2-dimetil-3-oxo-3-(propilamino)propoxi)fenilcarbamoil)benzamida

Preparada como en el ejemplo 146a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetil-N-propilpropanamida (Ejemplo 215b, Método A) e isocianato de benzoilo con 85% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 423 (MH^+).

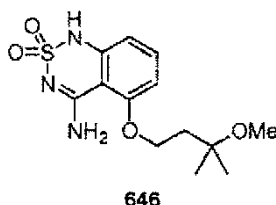
Ejemplo 223: 4-amino-5-(neopentiloxi)quinazolin-2(1H)-ona

Preparada como en el ejemplo 222 a partir de N-(2-ciano-3-(neopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida (Ejemplo 223a) con 90% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 11,22 (s, 1H). MS 248 (MH^+).

Ejemplo 223a: N-(2-ciano-3-(neopentiloxi)fenilcarbamoil)benzamida

- 5 Preparado como en el ejemplo 146a a partir de 2-amino-6-(neopentiloxi)-benzonitrilo (Ejemplo 217b) e isocianato de benzoilo con 96% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 352 (MH^+).

Ejemplo 224: 2,2-dióxido de 5-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin4-amina



- 10 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 224a) con 52% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (s, 6H), 1,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 4,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,57 (d, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 (s, 6H), 1,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 4,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). MS 314 (MH^+).

Ejemplo 224a: 2-sulfamoilamino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)benzonitrilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)benzonitrilo (Ejemplo 224b) con 95% de rendimiento. MS 314 (MH^+).

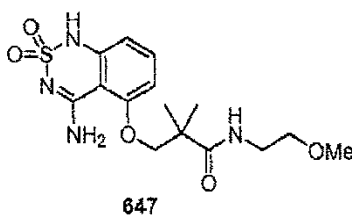
Ejemplo 224b: 2-amino-6-(3-metoxi-3-metilbutoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 224c) con 62% de rendimiento. MS 235 (MH^+).

- 20 **Ejemplo 224c:** 2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 3-metoxi-3-metilbutan-1-ol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 52% de rendimiento. MS 265 (MH^+).

Ejemplo 225: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-(2'-metoxietil)-2,2'-dimetilpropanamida



- 25 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 225a) con 12% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 371 (MH^+).
- 30

Ejemplo 225a: 3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 225b) con 41% de rendimiento. MS 371 (MH^+).

Ejemplo 225b: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

- 35 Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 225c) con 91% de rendimiento. MS 292 (MH^+).

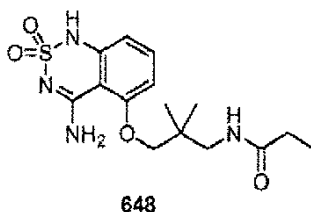
Ejemplo 225c: 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-N-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 225d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 55% de rendimiento. MS 322 (MH⁺).

Ejemplo 225d: 3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-2,2-dimetilpropanamida

5 Preparado como en el ejemplo 215d (Método A) a partir de metilo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoate y 2-metoxietanamina con 100% de rendimiento. MS 176 (MH⁺).

Ejemplo 226: *N*-(3-(4-amino)-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropil)propionamida



10 Preparada como en el ejemplo 215a a partir de *N*-(3-(3-amino-2-cianofenoxy)-2,2-dimetilpropil)propionamida (Ejemplo 226a) y cloruro de sulfamoilo con 17% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,93-0,96 (m, 9H), 2,06-2,11 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 8,35 (s a, 1H), 10,91 (s a, 1H). MS 355 (MH⁺).

Ejemplo 226a: *N*-(3-(3-amino-2-cianofenoxy)-2,2-dimetilpropil)propionamida

Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de *N*-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida (Ejemplo 226b) en 100% de rendimiento. MS 276 (MH⁺).

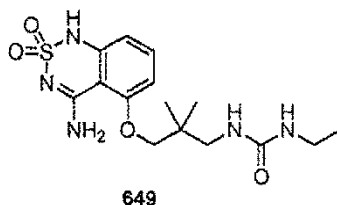
15 **Ejemplo 226b:** *N*-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)propionamida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de *N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)propionamida (Ejemplo 226c) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 68% de rendimiento. MS 306 (MH⁺).

Ejemplo 226c: *N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)propionamida

20 Preparada de acuerdo con la bibliografía (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5896) a partir de 2-amino-2-metilpropan-1-ol y cloruro de benzoilo con 84% de rendimiento en forma de un sólido blanco. MS 160 (MH⁺).

Ejemplo 227: 1-(3-(4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropil)-3'-etilurea



25 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cyanofenoxy)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea (Ejemplo 227a) con 55% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,88-0,96 (m, 9H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 5,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 10,89 (s, 1H). MS 370 (MH⁺).

Ejemplo 227a: 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cyanofenoxy)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea

30 Preparada como en el ejemplo 215a a partir de 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxy)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea (Ejemplo 227b) con 100% de rendimiento. MS 370 (MH⁺).

Ejemplo 227b: 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxy)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea

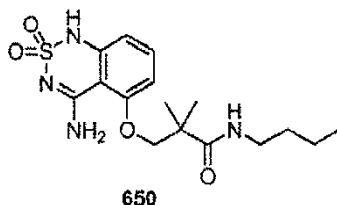
Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 1-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea (Ejemplo 227c) con 90% de rendimiento. MS 291 (MH⁺).

35 **Ejemplo 227c:** 1-(3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-etilurea

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de 1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)urea (Ejemplo 227d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 47% de rendimiento. MS 321 (MH⁺).

Ejemplo 227d: 1-etil-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)urea

5 A una disolución de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,03 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se añadió gota a gota isocianato de etilo (0,71 g, 10 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se separó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,74 g, 100%). MS 175 (MH⁺).

Ejemplo 228: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-N-butil-2',2'-dimetilpropanamida

10 Preparada como en el ejemplo 215 y 1a a partir de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-butil-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 228a) y cloruro de sulfamoilo con 14% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,14-1,22 (m, 8H), 1,33- 1,37 (m, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 369 (MH⁺).

Ejemplo 228a: 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-N-butil-2,2-dimetilpropanamida.

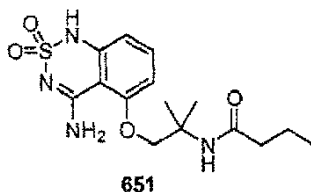
15 Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de N-butil-3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 228b) con 89% de rendimiento. MS 290 (MH⁺).

Ejemplo 228b: N-butil-3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropanamida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de N-butil-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida (Ejemplo 228c) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 66% de rendimiento. MS 320 (MH⁺).

Ejemplo 228c: N-butil-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

20 Preparada como en el ejemplo 215d (Método A) a partir de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo y n-butilamina con 100% de rendimiento. MS 174 (MH⁺).

Ejemplo 229: N-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)butiramida

25 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de N-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Ejemplo 229a) e hidróxido sódico con 54% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,43- 1,44 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 355 (MH⁺).

Ejemplo 229a: N-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida

30 Preparada como en el ejemplo 215a a partir de N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Ejemplo 229b) y cloruro de sulfamoilo con 100% de rendimiento. MS 355 (MH⁺).

Ejemplo 229b: N-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida

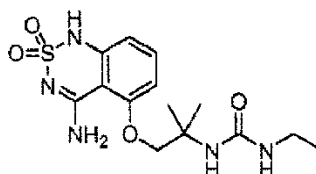
Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida (Ejemplo 229c) con 100% de rendimiento. MS 276 (MH⁺).

35 **Ejemplo 229c:** N-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)butiramida

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)butiramida (Ejemplo 229d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 72% de rendimiento. MS 306 (MH⁺).

Ejemplo 229d: N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)butiramida

Preparada de acuerdo con la bibliografía (Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5896) a partir de 2-amino-2-metilpropan-1-ol y cloruro de butirilo con 32% de rendimiento. MS 160 (MH⁺).

Ejemplo 230: 1-(1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilpropan-2'-il)-3'-etilurea

652

5 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de 1-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea (Ejemplo 230a) con 37% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H), 2,90-2,93 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,63 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). MS 356 (MH⁺).

10 **Ejemplo 230a:** 1-(1-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea

Preparada como en el ejemplo 215a a partir de 1-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea (Ejemplo 230b) y cloruro de sulfamoilo con 100% de rendimiento. MS 356 (MH⁺).

Ejemplo 230b: 1-(1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea

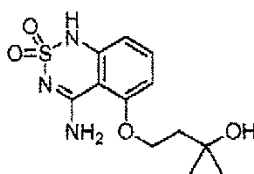
15 Preparada como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 1-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea (Ejemplo 230c) con 86% de rendimiento. MS 277 (MH⁺).

Ejemplo 230c: 1-(1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-etilurea

Preparada como en el ejemplo 215c a partir de 1-etil-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea (Ejemplo 230d) y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 65% de rendimiento. MS 307 (MH⁺).

Ejemplo 230d: 1-etil-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea

20 Preparada como en el ejemplo 227d a partir de 2-amino-2-metilpropan-1-ol e isocianato de etilo con 94% de rendimiento. MS 161 (MH⁺).

Ejemplo 231: 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2'-metilbutan-2'-ol

653

25 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de acetato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilbutan-2-ilo (Ejemplo 231a) con 20% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15 (s, 6H), 1,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). MS 300 (MH⁺).

Ejemplo 231a: acetato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilbutan-2-ilo

30 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de acetato de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilbutan-2-ilo (Ejemplo 231b) y cloruro de sulfamoilo con 100% de rendimiento. MS 342 (MH⁺).

Ejemplo 231b: acetato de 4-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilbutan-2-ilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de acetato de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilbutan-2-ilo (Ejemplo 231c). MS 263 (MH⁺).

Ejemplo 231c: acetato de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilbutan-2-ilo

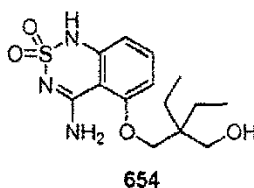
35 A una disolución de 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 231d) (250 mg, 1 mmol), trietilamina (3 equiv.), y DMAP (0,1 equiv.) en diclorometano seco (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,5 equiv.) a

0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a 0°C - temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 20% para dar el compuesto del título (137 mg, 47%). MS 293 (MH⁺).

5 **Ejemplo 231d:** 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 3-metilbutano-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 81% de rendimiento. MS 251 (MH⁺).

Ejemplo 232: 2-((4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)-2'-etilbutan-1'-ol



- 10 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de acetato de 2-etil-2-(2-metil-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)butilo (Ejemplo 232a) con 20% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,73-0,80 (m, 6H), 1,21-1,37 (m, 4H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,92 (s a, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 10,91 (s a, 1H). MS 328 (MH⁺).

Ejemplo 232a: acetato de 2-((2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)metil)-2-etilbutilo

- 15 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-2-etilbutilo (Ejemplo 232b) y cloruro de sulfamoilo con 90% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,37-1,43 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,54 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

Ejemplo 232b: acetato de 2-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-2-etilbutilo

- 20 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-2-etilbutilo (Ejemplo 232c) con 91% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS 291 (MH⁺).

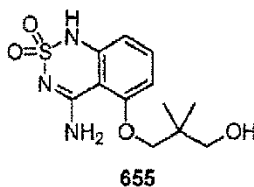
Ejemplo 232c: acetato de 2-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-2-etilbutilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 231c a partir de 2-(2-etil-2-(hidroximetil)butoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 232d) y cloruro de acetilo con 82% de rendimiento. MS 321 (MH⁺).

Ejemplo 232d: 2-(2-etil-2-(hidroximetil)butoxi)-6-nitrobenzonitrilo

- 30 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2,2-dietilpropano-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 86% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,34 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H).

Ejemplo 233: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropan-1'-ol



- 35 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoil-amino)fenoxi)-2,2-dimetilpropilo (Ejemplo 233a) con 30% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,94 (s, 6H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 300 (MH⁺).

Ejemplo 233a: acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2,2-dimetilpropilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropilo (Ejemplo 233b) y cloruro de sulfamoilo con 60% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H),

3,85 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 233b: acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropilo

5 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropilo (Ejemplo 233c) con 77% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

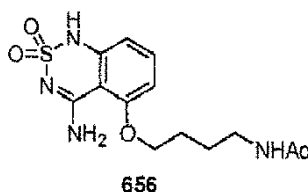
Ejemplo 233c: acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2-dimetilpropilo

10 Preparado como en el ejemplo 231c a partir de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo (Ejemplo 233d) y cloruro de acetilo con 66% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 (s, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H).

Ejemplo 233d: 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzocarbonitrilo con 73% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (s, 6H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H).

15 **Ejemplo 234:** N-(4-(4-amino-2,2-dióxido-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)butil)-acetamida



20 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de N-(4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butil)acetamida (Ejemplo 234a) con 30% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48-1,51 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 5H), 3,03-3,08 (m, 2H), 4,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 327 (MH $^+$).

Ejemplo 234a: N-(4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butil)acetamida

25 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de N-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)butil)acetamida (Ejemplo 234b) y cloruro de sulfamoilo con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,51-1,54 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

Ejemplo 234b: N-(4-(3-amino-2-cianofenoxi)butil)acetamida

30 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de N-(4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butil)acetamida (Ejemplo 234c) con 85% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,54 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 234c: N-(4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butil)acetamida

35 A una disolución de 2-(4-aminobutoxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo (Ejemplo 234d) (235 mg, 1,0 mmol), trietilamina (3 equiv.), y DMAP (0,1 equiv.) en diclorometano seco (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,5 equiv.) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se agitó a 0°C - t.a. durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 50% para dar el compuesto del título (158 mg, 57%). MS 278 (MH $^+$).

Ejemplo 234d: 2-(4-aminobutoxi)-6-nitrobenzocarbonitrilo

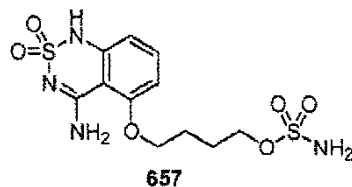
40 Una disolución de 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 234e) (671 mg, 2 mmol) en DCM/TFA (1:1, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (698 mg, 100%). MS 236 (MH $^+$).

Ejemplo 234e: 4-(2-ciano-3-nitrofenoxi)butilcarbamato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 4-hidroxibutilcarbamato de *tert*-butilo y 2,6-dinitrobenzocarbonitrilo con 7% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (s, 9H), 1,52-1,55 (m,

2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 4,24 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,86 (s a, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H).

Ejemplo 235: sulfamato de 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)butilo



- 5 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butilo (Ejemplo 235a) con 31% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,74-1,79 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 4,07 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 365 (MH^+).

Ejemplo 235a: sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(4-(terc-butildimetilsililo)butoxi)benzocianuro (Ejemplo 235b) y cloruro de sulfamoilo con 63% de rendimiento. MS 382 ($\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$).

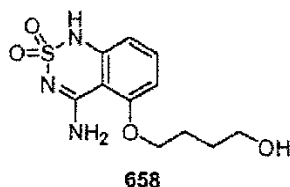
Ejemplo 235b: 2-amino-6-(4-(terc-butildimetilsililo)butoxi)benzocianuro

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(4-(terc-butildimetilsililo)butoxi)-6-nitrobenzocianuro (Ejemplo 235c) con 76% de rendimiento. MS 321 (MH^+).

- 15 Ejemplo 235c: 2-(4-(terc-butildimetilsililo)butoxi)-6-nitrobenzocianuro

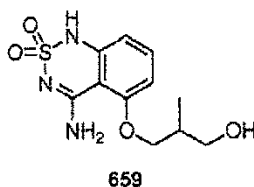
Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 4-(terc-butildimetilsililo)butan-1-ol y 2,6-dinitrobenzocianuro con 25% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,01 (s, 6H), 0,81-0,83 (m, 9H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 236: 4-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilo)butan-1'-ol**



Preparado como en el ejemplo 215 a partir de sulfamato de 4-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)butilo (Ejemplo 235a) con 2% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,69-1,73 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,61-6,63 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 7,45 (m, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 286 (MH^+).

- 25 **Ejemplo 237: 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilo)2-metilpropan-1'-ol**



- 30 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilpropilo (Ejemplo 237a) con 41% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). MS 286 (MH^+).

Ejemplo 237a: acetato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2-metilpropilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropilo (Ejemplo 237b) y cloruro de sulfamoilo con 78% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,01 (s, 3H),

2,23-2,27 (m, 1H), 3,99-4,07 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplo 237b: acetato de 3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2-metilpropilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropilo (Ejemplo 237c) en 73% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,19-2,24 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

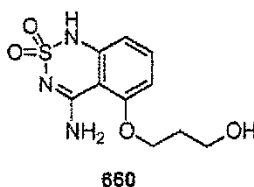
Ejemplo 237c: acetato de 3-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2-metilpropilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 231c a partir de 2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 237d) y cloruro de acetilo con 41% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28-2,33 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H).

Ejemplo 237d: 2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2-metilpropano-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 37% de rendimiento. MS 237 (MH $^+$).

- 15 **Ejemplo 238:** 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxy)propan-1'-ol



- 20 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de sulfamato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)propilo (Ejemplo 238a) con 6% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,92-1,97 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 4,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,79 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 272 (MH $^+$).

Ejemplo 238a: sulfamato de 3-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)propilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(3-hidroxi)propoxi)benzonitrilo (Ejemplo 238b) y cloruro de sulfamoilo con 30% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,11-2,14 (m, 2H), 4,16-4,21 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

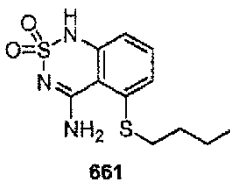
- 25 **Ejemplo 238b:** 2-amino-6-(3-hidroxi)propoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(3-hidroxi)propoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 238c) con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,85 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,54 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 238c: 2-(3-hidroxi)propoxi)-6-nitrobenzonitrilo

- 30 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de propano-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 61% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,89-1,93 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,61 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H).

Ejemplo 239: 2,2-dióxido de 5-(butiltio)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



- 35 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(butiltio)benzonitrilo (Ejemplo 239a) con 12% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,12 (s a, 2H), 11,02 (s a, 1H). MS 286 (MH $^+$).

Ejemplo 239a: 2-sulfamoilamino-6-(butiltio)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(butiltio)benzocitrilo (Ejemplo 239b) con 76% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,50 (s, 1H).

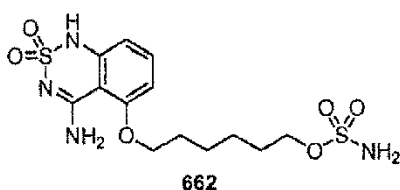
Ejemplo 239b: 2-amino-6-(butiltio)benzocitrilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-nitro-6-(butiltio)benzocitrilo (Ejemplo 239c) con 87% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,43 (s a, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 239c: 2-nitro-6-(butiltio)benzocitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de butano-1-tiol y 2,6-dinitrobenzocitrilo con 90% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 1H).

Ejemplo 240: sulfamato de 6-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexilo



- 15 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de sulfamato de 6-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)hexilo (Ejemplo 240a) con 46% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03-1,05 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,56 (s, 1H). MS 393 (MH^+).

Ejemplo 240a: sulfamato de 6-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)hexilo

- 20 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(6-hidroxi-hexiloxi)benzocitrilo (Ejemplo 240b) y cloruro de sulfamoilo con 20% de rendimiento. MS 393 (MH^+).

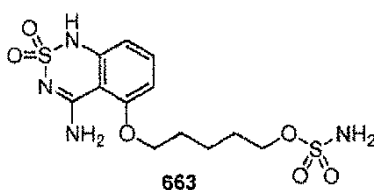
Ejemplo 240b: 2-amino-6-(6-hidroxi-hexiloxi)benzocitrilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(6-hidroxi-hexiloxi)-6-nitrobenzocitrilo (Ejemplo 240c) con 99% de rendimiento, MS 235 (MH^+).

Ejemplo 240c: 2-(6-hidroxi-hexiloxi)-6-nitrobenzocitrilo

- 25 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de hexano-1,6-diol y 2,6-dinitrobenzocitrilo con 88% de rendimiento en forma de un sólido amarillo pálido. MS 265 (MH^+).

Ejemplo 241: sulfamato de 5-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)pentilo



- 30 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de sulfamato de 5-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)-fenoxi)pentilo (Ejemplo 241a) con 44% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,57 (s, 1H). MS 379 (MH^+).

Ejemplo 241a: sulfamato de 5-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)pentilo

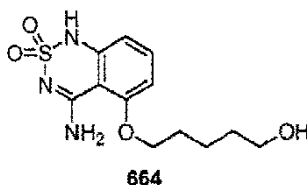
- 35 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzocitrilo (Ejemplo 241b) y cloruro de sulfamoilo con 26% de rendimiento. MS 379 (MH^+).

Ejemplo 241b: 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzocitrilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(5-(terc-butildimetil-sililoxi)pentiloxi)-6-nitrobenzocitrilo (Ejemplo 241c) con 93% de rendimiento. MS 335 (MH^+).

Ejemplo 241c: 2-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 5-(terc-butildimetil-sililoxi)pentan-1-ol y 2,6-dinitrobenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido con 46% de rendimiento. MS 365 (MH⁺).

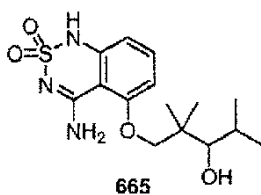
Ejemplo 242: 5-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)pentan-1'-ol

5

Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(5-hidroxi-pentiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 242a) con 32% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39-1,49 (m, 4H), 1,77-1,84 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 300 (MH⁺).

10 **Ejemplo 242a:** 2-sulfamoilamino-6-(5-hidroxipentiloxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(5-(terc-butildimetilsililoxi)pentiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 241b) y cloruro de sulfamoilo con 4% de rendimiento. MS 300 (MH⁺).

Ejemplo 243: 1-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2',4'-trimetilpentan-3'-ol

15 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de acetato de 1-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)-fenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo (Ejemplo 243a) con 35% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,76-0,78 (d, 3H), 0,93 (s, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 3,18-3,19 (d, 1H), 3,73-3,75 (d, 1H), 3,99-4,02 (d, 1H), 4,98-4,99 (d, 1H), 6,57-6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,70-6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). MS 342 (MH⁺).

20 **Ejemplo 243a:** acetato de 1-(2-ciano-3-(sulfamoilamino)fenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de acetato de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo (Ejemplo 243b) y cloruro de sulfamoilo con 90% de rendimiento. MS 384 (MH⁺).

Ejemplo 243b: acetato de 1-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo

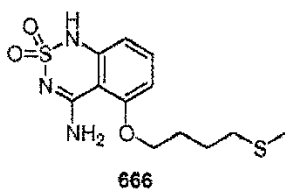
25 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de acetato de 1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo (Ejemplo 243c) con 83% de rendimiento. MS 305 (MH⁺).

Ejemplo 243c: acetato de 1-(2-ciano-3-nitrofenoxi)-2,2,4-trimetilpentan-3-ilo

Preparado como en el ejemplo 231c a partir de 2-(3-hidroxi-2,2,4-trimetilpentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 243d) y cloruro de acetilo con 50% de rendimiento. MS 335 (MH⁺).

Ejemplo 243d: 2-(3-hidroxi-2,2,4-trimetilpentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

30 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2,2,4-trimetilpentane-1,3-diol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 90% de rendimiento. MS 293 (MH⁺).

Ejemplo 244: 2,2-dióxido de 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzotriazolona (Ejemplo 244a) con 79% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,63-1,67 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,48-2,53 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,57-6,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,72-6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 316 (MH $^+$).

5 **Ejemplo 244a:** 2-sulfamoilamino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzotriazolona

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzotriazolona (Ejemplo 244b) y cloruro de sulfamoilo con 66% de rendimiento. MS 316 (MH $^+$).

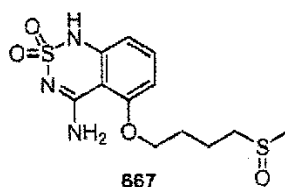
Ejemplo 244b: 2-amino-6-(4-(metiltio)butoxi)benzotriazolona

10 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(4-(metiltio)butoxi)-6-nitrobenzotriazolona (Ejemplo 244c) con 95% de rendimiento. MS 237 (MH $^+$).

Ejemplo 244c: 2-(4-(metiltio)butoxi)-6-nitrobenzotriazolona

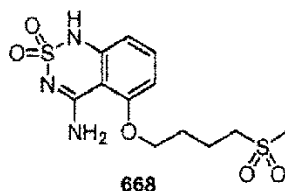
Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 4-(metiltio)butan-1-ol y 2,6-dinitrobenzotriazolona con 89% de rendimiento. MS 267 (MH $^+$).

Ejemplo 245: 2,2-dióxido de 5-(4-(metilsulfinil)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



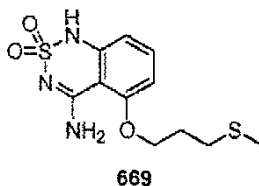
15 A una disolución de 2,2-dióxido de 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 244) (79 mg, 0,25 mmol) en DCM/CH $_3$ CO $_2$ H (20:1, 20 ml) se añadió MCPBA (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano al 15% para dar el compuesto del título (74 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,74-1,77 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,58-6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 332 (MH $^+$).

Ejemplo 246: 2,2-dióxido de 5-(4-(metilsulfonyl)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



25 Preparado como en el ejemplo 245 a partir de 2,2-dióxido de 5-(4-(metiltio)butoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 244) por la reacción con 3 equivalentes de MCPBA en forma de un sólido blanco con 88% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,80-1,82 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,58-6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 348 (MH $^+$).

30 **Ejemplo 247:** 2,2-dióxido de 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



35 Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzotriazolona (Ejemplo 247a) con 69% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,05 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,59-6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 302 (MH $^+$).

Ejemplo 247a: 2-sulfamoilamino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzotriazolona

Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzocnitrilo (Ejemplo 247b) y cloruro de sulfamoilo con 69% de rendimiento. MS 302 (MH⁺).

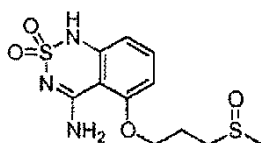
Ejemplo 247b: 2-amino-6-(3-(metiltio)propoxi)benzocnitrilo

5 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(3-(metiltio)propoxi)-6-nitrobenzocnitrilo (Ejemplo 247c) con 98% de rendimiento. MS 223 (MH⁺).

Ejemplo 247c: 2-(3-(metiltio)propoxi)-6-nitrobenzocnitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 4-(metiltio)butan-1-ol y 2,6-dinitrobenzocnitrilo con 89% de rendimiento. MS 253 (MH⁺).

Ejemplo 248: 2,2-dióxido de 5-(3-(metilsulfinil)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



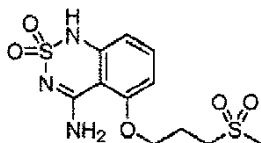
670

10

Preparado como en el ejemplo 245 a partir de 2,2-dióxido de 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 247) por la reacción con 1,0 equivalentes de MCPBA en forma de un sólido blanco con 90% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,18-2,22 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,75-2,78 (m, 1H), 2,89-2,93 (m, 1H), 4,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,60-6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 318 (MH⁺).

15

Ejemplo 249: 2,2-dióxido de 5-(3-(metilsulfonil)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

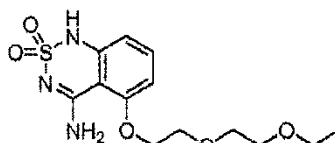


671

20

Preparado como en el ejemplo 245 a partir de 2,2-dióxido de 5-(3-(metiltio)propoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (Ejemplo 247) por la reacción con 3,0 equivalentes de MCPBA con 87% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,24-2,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,60-6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). MS 334 (MH⁺).

Ejemplo 250: 2,2-dióxido de 5-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



672

25

Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzocnitrilo (Ejemplo 250a) con 52% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 6,60-6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). MS 330 (MH⁺).

Ejemplo 250a: 2-sulfamoilamino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzocnitrilo

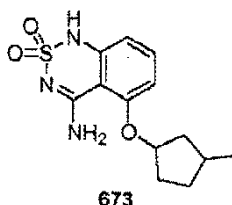
30 Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzocnitrilo (Ejemplo 250b) y cloruro de sulfamoilo con 69% de rendimiento. MS 330 (MH⁺).

Ejemplo 250b: 2-amino-6-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)benzocnitrilo

Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-6-nitrobenzocnitrilo (Ejemplo 250c) con 98% de rendimiento. MS 251 (MH⁺).

Ejemplo 250c: 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2-(2-etoxietoxi)etanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 66% de rendimiento. MS 281 (MH⁺).

Ejemplo 251: 2,2-dióxido de 5-(3-metilciclopentiloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina

5

Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 251a) con 45% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,97-1,04 (m, 3H), 1,28-1,37 (m, 2H), 1,75-2,03 (m, 4H), 2,31-2,38 (m, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 6,56-6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,30-8,36 (m, 1H), 10,92 (s, 1H). MS 296 (MH⁺).

10 **Ejemplo 251a:** 2-sulfamoilamino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrilo

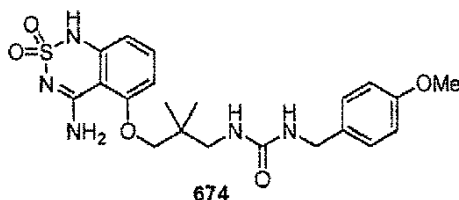
Preparado como en el ejemplo 215a a partir de 2-amino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 251b) y cloruro de sulfamoilo con 52% de rendimiento. MS 296 (MH⁺).

Ejemplo 251b: 2-amino-6-(3-metilciclopentiloxi)benzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 215b (Método A) a partir de 2-(3-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 251c) con 98% de rendimiento. MS 217 (MH⁺).

Ejemplo 251c: 2-(3-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 3-metilciclopentanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 70% de rendimiento. MS 247 (MH⁺).

20 **Ejemplo 252:** 1-(3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetilpropil)-3-(4'-metoxibencil)urea

25 Preparada como en el ejemplo 215 a partir de 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea (Ejemplo 252a) con 77% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (s, 6H), 3,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS 462 (MR⁺).

Ejemplo 252a: 1-(3-(3-sulfamoilamino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea

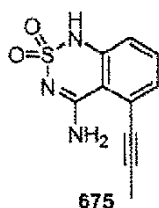
Preparada como en el ejemplo 215a a partir de 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea (Ejemplo 252b) y cloruro de sulfamoilo con 100% de rendimiento. MS 462 (MH⁺).

30 **Ejemplo 252b:** 1-(3-(3-amino-2-cianofenoxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea

Preparada como en el ejemplo 215b (Método B) a partir de 1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea (Ejemplo 252c) y 2-amino-6-fluorobenzonitrilo con 60% de rendimiento. MS 383 (MH⁺).

Ejemplo 252c: 1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(4-metoxibencil)urea Preparada como en el ejemplo 227d a partir de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol e isocianato de 4-metoxibencilo con 100% de rendimiento, MS 267 (MH⁺).

35 **Ejemplo 253:** 2,2-dióxido de 5-(prop-1-inil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



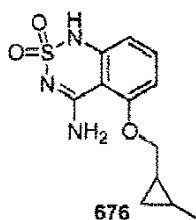
Preparado como en el ejemplo 215 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrilo (Ejemplo 253a) con 10% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 6,99-7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H). MS 236 (MH^+).

5 **Ejemplo 253a:** 2-sulfamoilamino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrilo

Una disolución de 2-amino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrilo (Ejemplo 253b) (557 mg, 2,0 mmol) y $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ (0,96 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 70% para dar el compuesto del título (31 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. MS 308 (MH^+).

10 **Ejemplo 253b:** 2-amino-6-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)benzonitrilo A una disolución agitada de trimetil(prop-2-inil)silano (1,12 g, 10 mmol), 2-amino-6-bromobenzonitrilo (Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinasso, C. J.; Capetola, R. J.; Bell, S. C. *J. Med. Chem.* 1981,24, 742) (1,0 g, 5 mmol), CuI (0,01 equiv.) en trietilamina (50 ml) se añadió Pd(PPh_3) $_4$ (0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se valoró con EtOAc/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 15% para dar el compuesto del título (1,43 g, 63%) como en forma de un líquido. MS 229 (MH^+).

Ejemplo 254: 2,2-dióxido de 5-((2-metilciclopropil)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo-sulfamida (ejemplo 254a) con 68% de rendimiento (mezcla de diastereoisómeros), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,17-0,40 (m, 1H), 0,54-0,58 (m, 1H), 0,76-0,85 (m, 1H), 0,99-1,12 (m, 4H), 3,96-4,33 (m, 2H), 6,58-6,61 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,97 (s, NH), 8,38 (s, NH), 10,97 (s, NH). MS 282 (MH^+).

25 **Ejemplo 254a:** 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo-sulfamida

Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 254b) con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,34-0,36 (m, 1H), 0,51-0,53 (m, 1H), 0,77-0,79 (m, 1H), 0,95-0,97 (m, 1H), 1,04-1,09 (m, 3H), 3,92-4,03 (m, 2H), 6,86-6,88 (m a, 1H), 7,11-7,18 (m a, 3H), 7,48-7,52 (m a, 1H), 9,53 (s a, NH). MS 282 (MH^+).

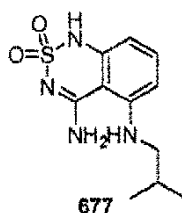
30 **Ejemplo 254b:** 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo

Una disolución de 2-((2-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 254c) (0,29 g, 1,25 mmol) en EtOAc/EtOH 1:1 (30 ml) se hidrogenó en un aparato H-cube usando Pd/C al 10% como catalizador. La disolución se evaporó para dar 2-amino-6-((2-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo (0,20 g, 79%) en forma de un aceite amarillo. MS 203 (MH^+).

35 **Ejemplo 254c:** 2-((2-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de (2-metilciclopropil)metanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 81% de rendimiento. MS 233 (MH^+).

Ejemplo 255: 2,2-dióxido de N5-isobutil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



- 5 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 255a) con 23% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,87 (t, J = 6,4 Hz, NH), 6,31 (dd, J = 0,8 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, NH₂), 10,70 (s, NH). MS 269 (MH⁺).

Ejemplo 255a: 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrilo-sulfamida

Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrilo (Ejemplo 255b) y usada en la siguiente etapa sin ninguna purificación más. MS 269 (MH⁺).

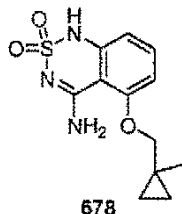
Ejemplo 255b: 2-amino-6-(isobutilamino)benzonitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 90b a partir de 2-(isobutilamino)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 255 con 66% de rendimiento. MS 190 (MH⁺).

Ejemplo 255c: 2-(isobutilamino)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y metilamina con 92% de rendimiento. MS 220 (MH⁺).

- 15 **Ejemplo 256: 2,2-dióxido de 5-((1-metilciclopropil)metoxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



- 20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 256a), con 39% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,44-0,46 (m, 2H), 0,59-0,62 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s a, NH), 8,40 (s a, NH), 9,45 (s a, NH). MS 282 (MH⁺).

Ejemplo 256a: 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo-sulfamida

- 25 Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 256b) con 100% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40-0,43 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,23 (s a, NH₂), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,45 (s a, NH). MS 282 (MH⁺).

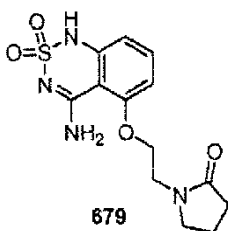
Ejemplo 256b: 2-amino-6-((1-metilciclopropil)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 254b a partir de 2-((1-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 256c) con 88% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. MS 203 (MH⁺).

Ejemplo 256c: 2-((1-metilciclopropil)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

- 30 Preparado como en el ejemplo 166d a partir de (1-metilciclopropil)metanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 65% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,44-0,46 (m, 2H), 0,57-0,59 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H).

Ejemplo 257: 2,2-dióxido de 1-(2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tisdiazin-5-ilo)etil)pirrolidin-2-ona



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 257a) con 45% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,94 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s a, NH), 8,21 (s a, NH), 10,98 (s a, NH). MS 325 (MH^+).

Ejemplo 257a: 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo-sulfamida

Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo (Ejemplo 257b) con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,94 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 4,21 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (s a, NH_2), 7,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 9,49 (s a, NH). MS 325 (MH^+).

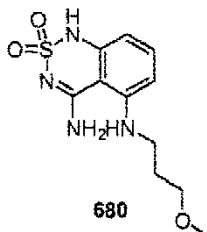
Ejemplo 257b: 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 254b a partir de 2-nitro-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo (Ejemplo 257c) usando trifluoroetanol/hexafluoroisopropanol (1:1) como disolvente con 100% de rendimiento MS 246 (MH^+).

Ejemplo 257c: 2-nitro-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 74% de rendimiento. MS 276 (MH^+).

Ejemplo 258: 2,2-dióxido de N5-(3-metoxipropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



Preparado como en el ejemplo 90 a partir de 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 258a) con 69% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,85 (m, 2H), 3,06 (q, $J = 6,8$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 5,94 (t, $J = 5,0$ Hz, NH), 6,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, NH_2), 10,64 (s, NH). MS 285 (MH^+).

Ejemplo 258a: 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrilo-sulfamida

Preparado como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrilo con 65% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,74-1,79 (m, 2H), 3,19 (q, $J = 6,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,96 (t, $J = 5,6$ Hz, NH), 6,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, NH_2), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,09 (s, NH). MS 285 (MH^+).

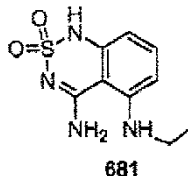
Ejemplo 258b: 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrilo

A una disolución de 2-(3-metoxipropilamino)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 258c) (0,58 g, 2,48 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió ciclohexeno (1,26 ml, 12,4 mmol). Después se añadió Pd/C al 10% (1,32 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C durante 20 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite que se lavó con EtOH (3x20 ml), y se evaporó para dar el 2-amino-6-(3-metoxipropilamino)benzonitrilo (0,43 g, 84%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,71-1,77 (m, 2H), 3,10 (q, $J = 6,8$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 3,2$ Hz, 2H), 5,55 (t, $J = 5,2$ Hz, NH), 5,63 (s, NH_2), 5,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). MS 206 (MH^+).

Ejemplo 258c: 2-(3-metoxipropilamino)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y 3-metoxipropilamina con 83% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,76-1,81 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,66 (t, $J = 4,8$ Hz, NH), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 259: 2,2-dióxido de N5-etil-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



5

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-amino-6-(etilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 259a) con 57% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,99-3,06 (m, 2H), 5,87 (t, $J = 5,2$ Hz, NH), 6,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (s, NH₂), 10,68 (s, NH). MS 241 (MH⁺).

Ejemplo 259a: 2-amino-6-(etilamino)benzonitrilo-sulfamida

10 Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(etilamino)benzonitrilo (Ejemplo 259b) con 47% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 5,84 (s a, NH), 6,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (s a, NH₂), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,14 (s a, NH), MS 241 (MH⁺).

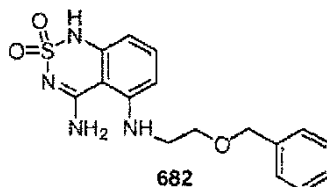
Ejemplo 259b: 2-amino-6-(etilamino)benzonitrilo

15 Preparado como en el ejemplo 254b a partir de 2-(etilamino)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 259c) usando trifluoroetanol/hexafluoroisopropanol (2:1) como disolvente, con 81% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 5,41 (t a, $J = 5,2$ Hz, NH), 5,64 (s, NH₂), 5,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 162 (MH⁺).

Ejemplo 259c: 2-(etilamino)-6-nitrobenzonitrilo

20 Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y una disolución de etilamina en THF 2 M, con 88% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 6,59 (t a, $J = 5,2$ Hz, NH), 7,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 162 (M-Et).

Ejemplo 260: 2,2-dióxido de N5-(2-(benciloxi)etil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina



25 Preparado como en el ejemplo 90 a partir de 2-amino-6-(2-(benciloxi)etilamino)benzonitrilo-sulfamida (Ejemplo 260a) con 68% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,25 (q, $J = 5,2$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,91 (t, $J = 5,2$ Hz, NH), 6,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H), 7,90 (s, NH₂), 10,68 (s, NH). MS 347 (MH⁺).

Ejemplo 260a: 2-amino-6-(2-(benciloxi)etilamino)benzonitrilo-sulfamida

30 Preparado como en el ejemplo 90a a partir de 2-amino-6-(2-(benciloxi)etilamino)benzonitrilo (Ejemplo 260b) con 45%. ^1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3,36 (q, $J = 5,2$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,76 (t, $J = 5,6$ Hz, NH), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (s, NH₂), 7,25-7,32 (m, 6H), 9,12 (s, NH). MS 347 (MH⁺).

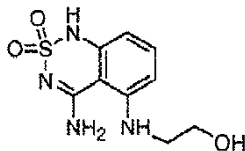
Ejemplo 260b: 2-amino-6-(2-(benciloxi)etilamino)benzonitrilo

35 Preparado como en el ejemplo 90b a partir de 2-(2-(benciloxi)etilamino)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 260c) con 100% de rendimiento en forma de un aceite marrón. ^1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 3,27 (q, $J = 5,2$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (t, $J = 5,6$ Hz, NH), 5,67 (s, NH₂), 5,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 5H). Ms 268 (MH⁺).

Ejemplo 260c: 2-(2-(benciloxi)etilamino)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 90c a partir de 2-(benciloxi)etanamina y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 77% de rendimiento. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,49 (q, J = 5,2 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,47 (t, J = 5,8 Hz, NH), 7,23-7,31 (m, 6H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

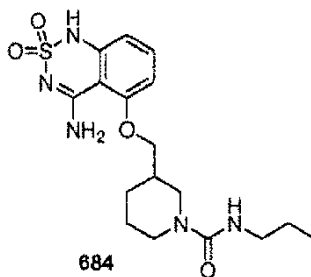
Ejemplo 261: 2,2-dióxido de 2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilamino)etanol



683

5 Una disolución de 2,2-dióxido de N^5 -(2-(benciloxi)-etilamino)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina-4,5-diamina (Ejemplo 260) (0,10 g, 0,29 mmol) en EtOH (20 ml) se cargó con 30 mg de Pd/C al 10% y balón de H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite que se lavó con EtOH, las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una disolución de DCM/MeOH (9:1) como eluyente, para dar el 2,2-dióxido de 2-(4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-ilamino)etanol (64,8 mg, 87%). ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,11 (q, J = 5,6 Hz, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 4,84 (s a, 1H), 5,84 (t, J = 5,2 Hz, NH), 6,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, NH_2), 10,65 (s a, NH). MS 257 (MH^+).

15 **Ejemplo 262: 2,2-dióxido de 3-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida**



684

20 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida-sulfamida (Ejemplo 262a) con 88% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,43 (m, 4H), 1,60-1,63 (m a, 1H), 1,81-1,84 (m a, 1H), 1,99-2,05 (m a, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,71 (d a, J = 12,8, 1H), 3,90 (d a, J = 10,8, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, NH), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, NH), 8,37 (s, NH), 10,95 (s, NH). MS 396 (MH^+).

Ejemplo 262a: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida-sulfamida

25 Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (Ejemplo 262b) con 100% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31-1,44 (m, 4H), 1,61-1,64 (m a, 1H), 1,85-1,87 (m a, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,78 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 3,93-3,97 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 6,38 (d, J = 6,0 Hz, NH), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, NH), 7,41 (s, NH), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,48 (s, NH). MS 396 (MH^+).

Ejemplo 262b: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida

30 Preparada como en el ejemplo 254b a partir de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (Ejemplo 262c) con 94% de rendimiento. MS 317 (MH^+).

Ejemplo 262c: 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida

35 A una disolución de hidrocloreto de 2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo (Ejemplo 262d) (0,10 g, 0,34 mmol) en THF (6 ml) se añadieron trietilamina (0,10 ml, 0,76 mmol) e isocianato de propilo (0,05 ml, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a., en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y después se filtró y se evaporó, para dar la 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)-N-propilpiperidina-1-carboxamida (0,13 g, 100% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 4H), 1,62-1,64 (m a, 1H), 1,87-1,95 (m a, 2H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,77 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 3,98 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 6,38 (d, J = 5,6 Hz, NH), 7,74 (bdd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H). MS 347 (MH^+).

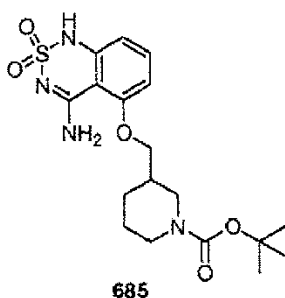
40 Ejemplo 262d: hidrocloreto de 2-nitro-6-(piperidin-3-ilmetoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166 a partir de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 262e) con 98% de rendimiento. MS 262 (MH⁺).

Ejemplo 262e: 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 58% de rendimiento. MS 263 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 263: 2,2-dióxido de 3-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 Preparado como en el ejemplo 111 a partir de sulfamida del 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 263a), manteniendo el pH por encima de 3 tras acidificación, para dar el 2,2-dióxido de 3-((4-amino-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (33 mg, 23%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,40 (s a, 11H), 1,62-1,66 (m a, 1H), 1,78-1,83 (m a, 1H), 2,05-2,12 (m a, 1H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,64-3,71 (m a, 1H), 3,83-3,86 (m a, 1H), 4,04 (d a, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s a, NH), 8,37 (s a, NH), 10,95 (s, NH). MS 311 [M+H-Boc]⁺.

15 **Ejemplo 263a:** sulfamida del 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

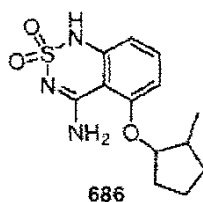
Preparada como en el ejemplo 90a a partir de 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 263b). Después de extracción, se añadió NaOH 1M (1,56 ml, 1,56 mmol) al medio de reacción enfriado con hielo produciendo la formación de un material anaranjado pegajoso. Se vertió agua y el residuo se diluyó con EtOAc, y se extrajo, para dar la sulfamida del 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,40 (s a, 11H), 1,63-1,66 (m a, 1H), 1,79-1,83 (m a, 1H), 1,88-1,93 (m a, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,74-3,78 (m a, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, NH₂), 7,56 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 9,47 (s, NH). MS 311 [M+H-Boc]⁺.

20

Ejemplo 263b: 3-((3-amino-2-cianofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Preparado como en el ejemplo 254b a partir de 3-((2-ciano-3-nitrofenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 262e) con 100% de rendimiento en forma de un aceite amarillo. MS 232 [M+H-Boc]⁺.

Ejemplo 264: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazina



30 A una disolución de 2-amino-6-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)benzonitrilo (Ejemplo 264a) (150 mg, 0,694 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) en atmósfera de N₂ se añadió cloruro de sulfamoilo (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con agua (20 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se evaporó. Se añadieron consecutivamente etanol (3 ml) y disolución acuosa de NaOH (2N, 2,5 equiv.) al residuo. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 horas. El tratamiento se llevó a cabo como en el ejemplo 111 para proporcionar el producto deseado (160 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,71 (s a, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 4,55 (s a, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H). MS 296 (MH⁺).

35

Ejemplo 264a: 2-amino-6-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)benzonitrilo

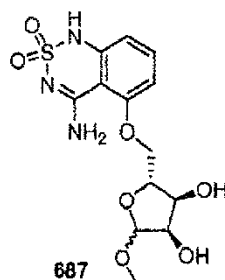
Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-(*trans*-2-metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 264b) para dar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite incoloro. ¹M RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

1,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (s a, 2H), 6,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS 296 (MH⁺)

Ejemplo 264b: 2-(*trans*-2-Metilciclopentiloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y *trans*-2-metilciclopentanol con 65% en forma de un sólido amarillo. MS 247 (MH⁺).

Ejemplo 265: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-dihidro-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



A una disolución de 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 265a) (7 mg, 0,020 mmol) en metanol seco (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético 0,2 ml y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La disolución resultante se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,28 mg, 100%, mezcla de diastereoisómeros ~4/1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [3,17 (s, 3/4H)], 3,22 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), [3,93 (m, 1/2H)], 4,12 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), [4,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 1/4H)], 5,44 (s a, 2H), 6,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), [11,01 (s, 1/4H)].

Ejemplo 265a: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

A una suspensión de 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina (Ejemplo 265b) (15 mg, 0,038 mmol) en agua (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la mezcla se calentó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco con rendimiento cuantitativo (mezcla de diastereoisómeros ~10/1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,71 (m, 4H), 4,12 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H), [11,00 (s a, 0,1H)].

Ejemplo 265b: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 265c) con 78% de rendimiento en forma de un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,00 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 5,2, 10,0$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 5,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 11,02 (s a, 1H).

Ejemplo 265c: 2-Sulfamoilamino-6-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 265d) con 77% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,51 (dd, $J = 6,4, 7,6$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,25 (s a, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

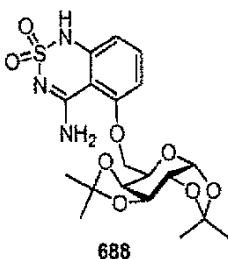
Ejemplo 265d: 2-amino-6-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-(((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 252e) con 40% de rendimiento en forma de un material pegajoso incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,56 (dd, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,82 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,21 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 265e: 2-(((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-Metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol con 70% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,60 (t a, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,86 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H),

Ejemplo 266: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 264 a partir de 2-amino-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 266a) con 72% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,19 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 1,2,8,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H). MS 456 (MH⁺).

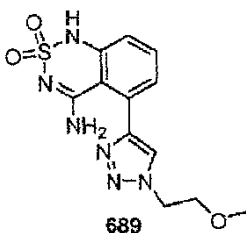
Ejemplo 266a: 2-amino-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111b a partir de 2-nitro-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrilo (Ejemplo 266b) con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,16 (dd, *J* = 4,0,8,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,67 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,01 (s a, 2H), 6,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H),

Ejemplo 266b: 2-Nitro-6-(((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metoxi)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111c a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo y ((3a*R*,5a*S*,8a*S*,8b*S*)-2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-3a*H*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il)metanol con 59% de rendimiento en forma de un material blanco pegajoso. MS 408 (MH⁺), 424 (MH₂O⁺).

Ejemplo 267: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrilo (Ejemplo 267a) con 78% de rendimiento, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,27 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,09 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 0,8,7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,09 (s a, 1H). MS 323 (MH⁺).

Ejemplo 267a: 2-Sulfamoilamino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrilo (Ejemplo 267b) con 90% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,28 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,32 (s a, 2H), 7,60 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H).

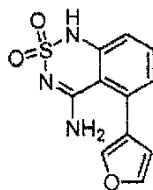
Ejemplo 267b: 2-amino-6-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)benzonitrilo

A una disolución de 1-bromo-2-metoxietano (5,00 g, 35,97 mmol) en DMF (25 ml), se añadió azida sódica (3 equiv.) y la mezcla se calentó a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el 1-azido-2-metoxietano en forma de un líquido amarillo. Esta azida (200 mg, 1,94 mmol) se añadió a una disolución de 2-amino-6-etinilbenzonitrilo (250 mg, 1,76 mmol) (Ejemplo 267c) en H₂O/*tert*-BuOH = 1:2 (15 ml) y la disolución se trató consecutivamente con ascorbato sódico (0,264 mmol) y CuSO₄ (0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 6:4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco con 88% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,26 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,13 (s a, 2H), 6,80 (dd, *J* = 1,2,8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,2,7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H). MS 244 (MH⁺).

Ejemplo 267c: 2-amino-6-etinilbenzonitrilo

A una disolución de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (1,25 g, 6,34 mmol) t etiniltrimetilsilano (2,42 g, 12,7 mmol) en Et₃N seca (15 ml) se añadió en atmósfera de N₂ Cu(I) (60 mg), Pd(PPh₃)₄ (360 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (20 ml), se trató con disolución acuosa de NaOH 1 M (1,05 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el metanol se evaporó y el residuo acuoso se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 75/25) para proporcionar el producto deseado con 93% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,54 (s, 1H), 6,24 (s a, 2H), 6,76 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,6,8,4 Hz, 1H). MS 143 (MH⁺).

Ejemplo 268: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(furan-3-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



690

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(furan-3-il)benzonitrilo (Ejemplo 268a) con 47% de rendimiento en forma de un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,34 (s a, 1H), 6,51 (dd, *J* = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 0,8, 1,6Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 11,09 (s,1H). MS 264 (MH⁺)

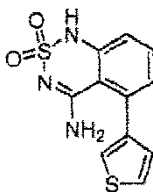
Ejemplo 268a: 2-Sulfamoilamino-6-(furan-3-il)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(furan-3-il)benzonitrilo (Ejemplo 268b) con 63% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,97 (dd, *J* = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (s a, 2H), 7,46 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H),8,21 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H).

Ejemplo 268b: 2-amino-6-(furan-3-il)benzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 129c a partir de ácido furan-3-ilborónico y 2-amino-6-bromobenzonitrilo con 74% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,51 (s a, 2H), 6,66 (dd, *J* = 1,2,8,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 1,2, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,2, 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 269: 2,2-dióxido de 4-amino-5-(tiofen-3-il)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazina



691

Preparado como en el ejemplo 111 a partir de 2-sulfamoilamino-6-(tiofen-3-il)benzocnitrilo (Ejemplo 269a) con 52% de rendimiento en forma de un sólido beige. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,82 (s a, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,15 (s a, 1H), 11,13 (s, 1H). MS 280 (MH^+).

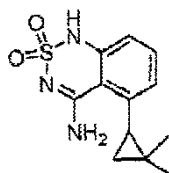
Ejemplo 269a: 2-Sulfamoilamino-6-(tiofen-3-il)benzocnitrilo

- 5 Preparado como en el ejemplo 111a a partir de 2-amino-6-(tiofen-3-il)benzocnitrilo (Ejemplo 269b) con 60% de rendimiento en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (s a, 2H), 7,42 (dd, J = 1,2, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,2, 2,8 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H).

Ejemplo 269b: 2-amino-6-(tiofen-3-il)benzocnitrilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 129c a partir de ácido tiofen-3-ilborónico y 2-amino-6-bromobenzocnitrilo con 94% de rendimiento en forma de un sólido beige. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,08 (s a, 2H), 6,70 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,2, 2,8 Hz, 1H).

Ejemplo 270: 2,2-dióxido de 5-(2,2-dimetilciclopropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



- 15 **692**
- Una disolución de 2-amino-6-(2,2-dimetilciclopropil)benzocnitrilo (381 μmol , 71 mg) (Ejemplo 270a) y cloruro de sulfamoilo (572 μmol , 66 mg) en DMA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH (1 N, 572 μmol , 572 μl) y agua (~30ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (3 X 5 ml) después se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió NaOH (1N, 953 μl). La reacción se calentó a 80°C con agitación. Tras completarse, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y éter (5 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (2 X 5 ml), después se acidificó a pH ~3 con HCl 1 N. El precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó a vacío para dar el producto deseado (59 mg, 58%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,610 (m, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,89 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 10,74 (s, 1H). MS 266 (MH^+).
- 20
- 25

Ejemplo 270a: 2-amino-6-ciclopropilbenzocnitrilo

- A una disolución desgasificada de 2-amino-6-bromobenzocnitrilo (851 μmol , 168 mg), ácido 2,2-dimetilciclopropilborónico (1,106 μmol , 126 mg) (Ejemplo 270b), y CS_2CO_3 (2,979 mmol, 970 mg) en DME (3,4 ml) y agua (850 μl) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (43 μmol , 50 mg) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se trató en el microondas durante 2 horas a 160°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc/hexanos 10%-40%) para dar el producto deseado (71 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo, céreo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (m, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 4,36 (s a, 2H), 6,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H).
- 30
- 35

Ejemplo 270b: ácido 2,2-dimetilciclopropilborónico

- A una disolución de 1-bromo-2,2-dimetilciclopropano (7,48 mmol, 1,115g) (Ejemplo 270c) en THF anhidro (20 ml) se añadió tBuLi (8,23 mmol, 1,7 M en pentano, 4,85 ml) gota a gota a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a -78°C, se añadió trimetilborato (8,23 mmol, 920 μl) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y se inactivó con disolución sat. de NH_4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se diluyó hasta un volumen total de 100 ml con DCM y se trató con HCl (6 N en agua, 22,45 mmol, 3,74 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 X 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se diluyó con acetona (50 ml) y unas gotas de agua, después se concentró con cuidado a vacío para dar 214 mg (25,1%) del producto en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6) (δ 0,00 (m, 1H), 0,13 (m, 1H), 0,755 (d of d, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 0,865 (d of d, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 6,81 (s, 2H).
- 40
- 45

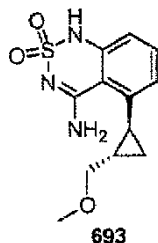
Ejemplo 270c: 1-bromo-2,2-dimetilciclopropano

A una suspensión de zinc (polvo, 319,4 mmol, 20,88 g) en EtOH (20 ml) se añadió HCl (12 N, 5 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de 1,1-dibromo-2,2-dimetilciclopropano (18,2 g) (ejemplo 270d) en EtOH (20 ml) a la mezcla a lo largo de 5 minutos con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Las sales de zinc se filtraron a través de una almohadilla de Celite, el Celite se lavó con EtOH (50 ml), y la disolución resultante se repartió entre agua (200 ml) y pentano (200 ml). La capa acuosa se extrajo más con pentano (2 X 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (4 X 75 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar el producto (1,115 g, 9,4%) en forma de un líquido incoloro, volátil. ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆) δ0,602 (d of d, *J* = 4 Hz, 6 Hz, 1H), 1,025 (d of d, *J* = 6 Hz, 8 Hz, 1H), 1,116 (s, 3H), 1,233 (s, 3H), 2,963 (d of d, *J* = 4 Hz, 8 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 270d:** 1,1-dibromo-2,2-dimetilciclopropano

A una disolución de pentano (200 ml) enfriada a -5°C se añadió isobutileno (457,7 mmol, 25,68 g) seguido de *tert*-butóxido potásico (549,2 mmol, 61,63g). Después se añadió gota a gota bromoformo (457,7 mmol, 40,0 ml) con agitación enérgica a lo largo de aproximadamente 1 hora a -5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se repartió entre pentano (100 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con pentano (2 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 X 75 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo naranja se presionó en un tapón de sílice eluyendo con pentano. El disolvente se evaporó para dar el producto deseado (65,70 g, 57,3%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆) δ1,392 (s, 6H), 1,505 (s, 2H).

Ejemplo 271: 2,2-dióxido de (±)-trans-5-(2-(metoximetil)ciclopropil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 270 a partir de (±)-trans-2-amino-6-(2-(metoximetil)ciclopropil)benzocnitrilo (ejemplo 271a) y cloruro de sulfamoilo con 34% en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ0,976 (m, 1H), 1,172 (m, 1H), 1,340 (m, 1H), 2,282 (m, 1H), 3,175 (d of d, *J* = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 3,252 (s, 3H), 3,576 (d of d, *J* = 5 Hz, 10 Hz, 1H), 6,802 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,855 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,376 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,396 (s a, 1H), 8,473 (s a, 1H), 10,823 (s, 1H). MS 282 (MH⁺).

Ejemplo 271a: (±)-trans-2-amino-6-(2-(metoximetil)ciclopropil)benzocnitrilo

Preparado como en el ejemplo 270a a partir de ácido (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropilborónico (ejemplo 271b) y 2-amino-6-bromobenzocnitrilo con 64% de rendimiento en forma de un sólido céreo marrón amarillento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ0,932 (m, 2H), 1,341 (m, 1H), 1,879 (m, 1H), 2,324 (s, 3H), 3,351 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5,896 (s a, 2H), 6,148 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,550 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,130 (t, *J* = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 271b: ácido (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropilborónico

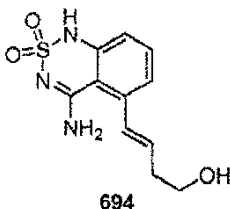
A una disolución de (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 mmol, 2,121 g) (ejemplo 271c) disuelto en THF (64 ml) se añadió NaIO₄ (30,0 mmol, 6,417 g) y agua (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos y después se trató con HCl acuoso (2 N, 3,33 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se repartió con EtOAc (100 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La mezcla se recogió en acetona, se trató con unas gotas de agua, y se evaporó con cuidado hasta un aceite viscoso, que solidificó lentamente a temperatura ambiente para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-0,467 (m, 1H), 0,324 (m, 1H), 0,532 (m, 1H), 1,055 (m, 1H), 3,099 (d of d, *J* = 7Hz, 10Hz, 1H), 3,186 (d of d, *J* = 7Hz, 10Hz, 1H), 3,206 (s, 3H), 7,344 (s, 2H).

Ejemplo 271c: (±)-trans-2-(metoximetil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una disolución de (E)-2-(3-metoxiprop-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (32,2 mmol, 6,3710 g) en tolueno anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió dietilzinc (0,59 M en hexanos, 32,2 mmol, 54,6 ml), seguido de CH₂I₂ (45,08 mmol, 3,63 ml). El matraz se calentó a 50°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 4 horas, se añadió otra porción de dietilzinc (54,6 ml) y CH₂I₂ (3,63ml) y se calentó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La mezcla de reacción se repartió con éter (200ml), se separaron las capas, la capa orgánica se lavó

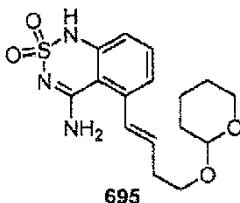
con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc/hexanos de 1% a 15%) para dar el producto deseado (5,552 g, 81,3%) en forma de un aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, acetona) δ 0,012 (m, 1H), 0,804 (m, 1H), 0,944 (m, 1H), 1,172 (m, 1H), 3,484 (dd, $J = 6$ Hz, 10 Hz, 1H), 3,553 (dd, $J = 6$ Hz, 10 Hz, 1H), 3,570 (s, 3H).

5 **Ejemplo 272: (E)-4-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)but-3-en-1-ol**



10 A una disolución de 2,2-dióxido de (E)-5-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina (322 μmol , 43 mg) (Ejemplo 273) en THF (860 μl) se añadió AcOH (1,7 ml) y agua (430 μl) y la disolución se calentó durante la noche a 45°C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con agua hirviendo y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió y se lavó con agua para dar el producto deseado (69 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,365 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3,568 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,681 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6,186 (d of t, $J = 7$ Hz, 16 Hz, 1H), 6,786 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,922 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,022 (s a, 1H), 7,088 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,468 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,388 (s a, 1H), 10,935 (s, 1H). MS 268 (NH^+).

15 **Ejemplo 273: 2,2-dióxido de (E)-5-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amina**



20 Preparado como en el ejemplo 270 a partir de (E)-2-amino-6-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)benzocarbonitrilo (ejemplo 273a) y cloruro de sulfamilo con 61% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,459 (m, 4H), 1,610 (m, 2H), 1,700 (m, 2H), 2,479 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3,428 (m, 1H), 3,528 (m, 1H), 3,765 (m, 2H), 4,579 (m, 1H), 6,200 (d of t, $J = 7$ Hz, 16 Hz, 1H), 6,823 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,867 (s a, 1H), 6,931 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,087 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,472 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,401 (s a, 1H), 10,945 (s, 1H). MS 352 (MH^+).

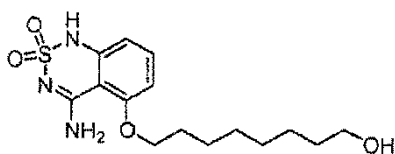
Ejemplo 273a: (E)-2-amino-6-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)benzocarbonitrilo

25 Preparado como en el ejemplo 270a a partir de (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (Ejemplo 273b) y 2-amino-6-bromobenzocarbonitrilo con 47% de rendimiento en forma de una goma amarilla. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,570 (m, 4H), 1,727 (m, 2H), 1,837 (m, 2H), 2,565 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3,541 (m, 2H), 3,879 (m, 2H), 4,387 (s a, 2H), 4,635 (m, 1H), 6,423 (d of t, $J = 7$ Hz, 16 Hz, 1H), 6,586 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,710 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,905 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,237 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

Ejemplo 273b: (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)but-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano

30 El 2-(but-3-iloxi)tetrahidro-2H-pirano solo (12,8 mmol, 2,0 ml) se trató con pinacolborano (19,1 mmol, 2,78 ml) a 60°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió otra porción de pinacolborano (12,8 mmol, 1,86 ml) y se continuó calentando a 60°C. Después 8 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos (30 ml) y se trató gota a gota con agua (1 ml), agitando hasta que cesó la evolución de gas. Se separaron las capas, la capa de agua se extrajo con hexanos (2 X 5 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El producto obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc/hexanos de 10% a 30%) para dar el producto (1,73 g, 48% de rendimiento) en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,262 (s, 3H), 1,531 (m, 2H), 1,699 (m, 1H), 1,812 (m, 1H), 2,469 (d of q, $J = 2$ Hz, 7 Hz, 2H), 3,495 (m, 1H), 3,832 (m, 2H), 4,593 (d of d, $J = 3$ Hz, 4 Hz, 1H), 5,523 (d of t, $J = 2$ Hz, 18 Hz, 1H), 6,634 (d of t, $J = 7$ Hz, 18 Hz, 1H).

40 **Ejemplo 274: 8-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-il)octan-1-ol**



696

- 5 A una disolución de acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octilo (746 μmol , 227 mg) en DMA (3 ml) se añadió cloruro de sulfamoilo (1,492 mmol, 172 mg) y piridina (4,476 mmol, 362 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse, después se inactivó con disolución sat. de NaHCO_3 (15 ml) y se añadió NaCl sólido. El precipitado se recogió y se lavó con agua. El precipitado húmedo se suspendió en EtOH (15 ml) y se trató con NaOH (8,952 mmol, 1 N, 8,95 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta completarse y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH y agua se separó a vacío, después la mezcla de reacción se disolvió en agua (15 ml), se extrajo con éter (3 X 5 ml), se filtró a través de una frita de 0,45 μm de PTFE, después se acidificó con disolución de ácido cítrico/agua al 10% a pH 4-5. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado 146 mg (57,3%) en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,265 (m, 6H), 1,380 (m, 4H), 1,785 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,348 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,303 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 6,580 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,724 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,428 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,796 (s a, 1H), 8,329 (s a, 1H), 10,922 (s, 1H). MS 342 (MH^+).

Ejemplo 274a: acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octilo

- 15 Una disolución de acetato de 8-(2-ciano-3-nitrofenoxi)octilo (802 μmol , 268 mg) (Ejemplo 274c) en EtOH (15 ml) se hidrogenó en un aparato H-cube usando Pd/C al 10% como catalizador. La disolución se evaporó para dar el acetato de 8-(3-amino-2-cianofenoxi)octilo (244 mg, 244 mg). MS 305 (MH^+)

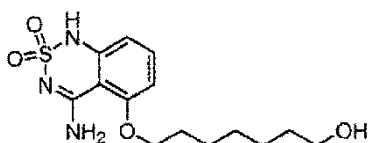
Ejemplo 274b: acetato de 8-(2-ciano-3-nitrofenoxi)octilo

- 20 El 2-(8-hidroxiocetilo)-6-nitrobenzonitrilo (804 μmol , 235 mg) (Ejemplo 274c) se disolvió en DCM seco (10 ml), se enfrió a 0°C , y se trató sucesivamente con piridina (3,216 mmol, 260 μl) y cloruro de acetilo (1,608 mmol, 114 μl). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Cuando la reacción se había completado, los productos volátiles se separaron a vacío y el producto obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 10% a 50%) para dar el producto deseado (268 mg, 100%). MS 335 (MH^+).

Ejemplo 274c: 2-(8-hidroxiocetilo)-6-nitrobenzonitrilo

- 25 A una disolución de 1,8-octanediol (3,87 mmol, 566 mg) en THF (seco, 10 ml) se añadió 2,6-dinitrobenzonitrilo (1,29 mmol, 250 mg) y DBU (1,30 mmol, 194 μl). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo oleoso se trituró con ácido cítrico/agua al 10% y se añadió NaCl sólido. El precipitado se recogió, se lavó con agua, se secó a vacío y se purificó en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 40% a 100%) para dar el producto deseado (235 mg, 62,3%) en forma de un sólido rosa. MS 293 (MH^+).

- 30 **Ejemplo 275: 7-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)heptan-1-ol**



697

- 35 Preparado como en el ejemplo 274 a partir de acetato de 7-(3-amino-2-cianofenoxi)heptilo (Ejemplo 275a) y cloruro de sulfamoilo con 79,4% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,320 (m, 4H), 1,405 (m, 4H), 1,811 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 3,378 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,154 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,331 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 6,605 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,752 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,454 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,823 (s a, 1H), 8,358 (s a, 1H), 10,946 (s, 1H). MS 328 (MH^+).

Ejemplo 275a: acetato de 7-(3-amino-2-cianofenoxi)heptilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de acetato de 7-(2-ciano-3-nitrofenoxi)heptilo (Ejemplo 275b) con 89% de rendimiento. MS 291 (MH^+)

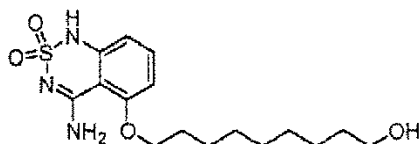
Ejemplo 275b: acetato de 7-(2-ciano-3-nitrofenoxi)heptilo

- 40 Preparado como en el ejemplo 274b a partir de 2-(7-hidroxiheptilo)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 275c) con 100% de rendimiento. MS 321 (MH^+).

Ejemplo 275c: 2-(7-hidroxiheptilo)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 274c (excepto que se sustituyó el DBU por KOtBu) a partir de 1,7-heptanodiol con 65% de rendimiento. MS 279 (MH⁺).

Ejemplo 276: 9-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)nonan-1-ol



698

- 5 Preparado como en el ejemplo 274 a partir de acetato de 9-(3-amino-2-cianofenoxi)nonilo (Ejemplo 276a) y cloruro de sulfamoilo con 62,3% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,250 (m, 8H), 1,381 (m, 4H), 1,791 (quintuplete, *J* = 7 Hz, 2H), 3,349 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 4,135 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4,301 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6,585 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,728 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,434 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,798 (s a, 1H), 8,329 (s a, 1H), 10,924 (s, 1H). MS 356 (MH⁺).

Ejemplo 276a: acetato de 9-(3-amino-2-cianofenoxi)nonilo

- 10 Preparado como en el ejemplo 274a a partir de acetato de 9-(2-ciano-3-nitrofenoxi)nonilo (Ejemplo 276b) con 99,3% de rendimiento. MS 319 (MH⁺)

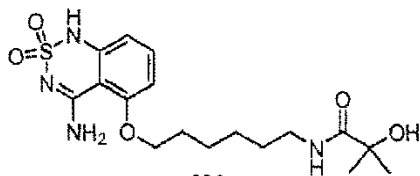
Ejemplo 276b: 9 acetato de -(2-ciano-3-nitrofenoxi)nonilo

Preparado como en el ejemplo 274b a partir de 2-(9-hidroxinoniloxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 276c) con 100% de rendimiento. MS 349 (MH⁺).

- 15 Ejemplo 276c: 2-(9-hidroxinoniloxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 274c (excepto que se sustituyó el DBU por 1,1,3,3-tetrametilguanidina) a partir de 1,9-nonanodiol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 30,7% de rendimiento. MS 307 (MH⁺).

Ejemplo 277: N-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida



699

- 20 Preparado como en el ejemplo 274 a partir de acetato de 1-(6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (Ejemplo 277a) en 65,5% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,201 (s, 6H), 1,289 (m, 2H), 1,399 (m, 4H), 1,790 (quintuplete, *J* = 7 Hz, 2H), 3,036 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 4,130 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 5,272 (s, 1H), 6,587 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,728 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,436 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,594 (t a, 1H), 7,804 (s a, 1H), 8,326 (s a, 1H), 10,924 (s, 1H). MS 399 (MH⁺).

- 25 Ejemplo 277a: acetato de 1-(6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de acetato de 1-(6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (Ejemplo 274b) con 94,4% de rendimiento. MS 362 (MH⁺)

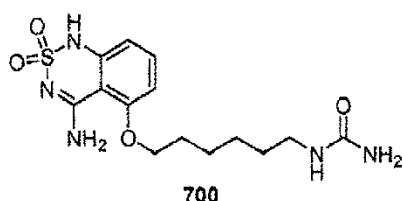
Ejemplo 277b: acetato de 1-(6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo

- 30 A una disolución de 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (333 μmol, 121 mg) (Ejemplo 277c) en dioxano (2 ml) se añadió HCl con. (1 ml), Después de 15 minutos, la disolución se concentró a vacío y se secó con alto vacío. La sal de HCl bruta se suspendió en DCM (seco, 10 ml) y se trató con piridina (2,664 mmol, 215 μl) y acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (1,332 mmol, 193 μl). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno hasta ser transparente (6 h), después se enfrió a temperatura ambiente y los productos volátiles se separaron a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 40% a 100%) para dar el
- 35 producto (117 mg, 90%) en forma de un aceite pesado amarillo claro. MS 392 (MH⁺).

Ejemplo 277c: 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo

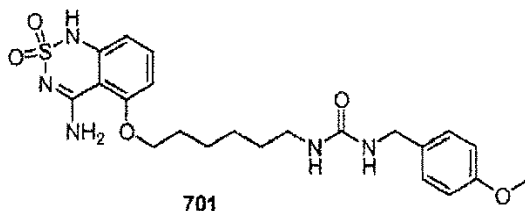
Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 6-hidroxihexilcarbamato de *tert*-butilo con 53,8% de rendimiento en forma de un sólido amarillo claro. MS 364 (MH⁺).

Ejemplo 278: 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)urea



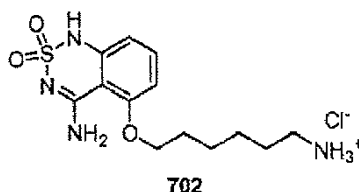
Una disolución de 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-3-(4-metoxibencil)urea (122 μ mol, 58 mg) (Ejemplo 279) en DCM (2,5 ml) se trató con TFA (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después los productos volátiles se separaron con una corriente de nitrógeno. El resto oleoso se trituró con éter, el precipitado se recogió, se lavó con éter, después se disolvió en MeOH y se evaporó para dar el producto deseado (44 mg, 100% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,364 (m, 6H), 1,812 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,943 (t a, 2H), 4,154 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,131 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 5,349 (s a, 2H), 5,894 (s a, 1H), 6,607 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,752 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,456 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,824 (s a, 1H), 8,351 (s a, 1H), 10,945 (s, 1H). MS 356 (MH^+).

10 Ejemplo 279: 1-(6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexil)-3-(4-metoxibencil)urea



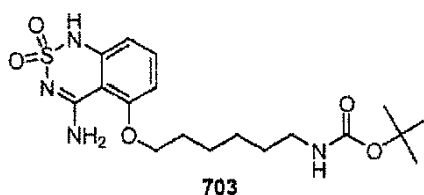
A una suspensión de cloruro de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexan-1-aminio (166 μ mol, 52 mg) (Ejemplo 280) en DCM seco (6 ml) se añadieron sucesivamente Et_3N (332 μ mol, 46 μ l) y 1-(isocianatometil)-4-metoxibenceno (183 μ mol, 26 μ l). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se lavó con agua, se secó, después se purificó en gel de sílice (EtOAc en hexanos de 20% a 100%) para dar el producto deseado (64 mg, 81,0% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,296 (m, 2H), 1,371 (m, 4H), 1,791 (quintuplete, $J = 8$ Hz, 2H), 2,980 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3,695 (s, 3H), 4,086 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,131 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 5,836 (t a, $J = 5$ Hz, 1H), 6,141 (t a, $J = 6$ Hz, 1H), 6,585 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,727 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,840 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,137 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,433 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,803 (s a, 1H), 8,321 (s a, 1H), 10,926 (s, 1H). MS 476 (MH^+).

Ejemplo 280: cloruro de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexan-1-aminio



A una disolución de 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (118 mg, 286 μ mol) (Ejemplo 281) en dioxano (2 ml) se añadió HCl con. (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se trituró con etanol caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogió el precipitado, se lavó con etanol caliente, y se secó a vacío para dar el producto deseado 56 mg (62,9%) en forma de un polvo blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,367 (m, 4H), 1,529 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 1,795 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,741 (m a, 2H), 4,144 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 6,596 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,733 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,440 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,725 (s a, 3H), 7,795 (s a, 1H), 8,350 (s a, 1H), 10,954 (s, 1H). MS 313 (MH^+).

Ejemplo 281: 6-(4-amino-2,2-dioxo-1H-benzo[1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo

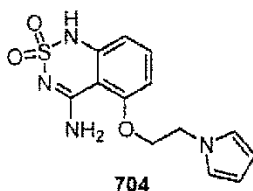


Preparado como en el ejemplo 274 a partir de 6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 281a) y cloruro de sulfamoilo con 59,5% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,274 (m, 2H), 1,339 (s, 9H), 1,361 (m, 4H), 1,779 (quintuplete, $J = 7$ Hz, 2H), 2,878 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,122 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6,580 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,722 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,75 (t a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,428 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,798 (s a, 1H), 8,323 (s a, 1H), 10,921 (s, 1H). MS 413 (MH^+).

Ejemplo 281a: 6-(3-amino-2-cianofenoxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de 6-(2-ciano-3-nitrofenoxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (ejemplo 277c) con rendimiento cuantitativo. MS 334 (MH^+).

Ejemplo 282: 2,2-dióxido de 5-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 274 a partir de 2-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo (Ejemplo 282a) y cloruro de sulfamoilo con 66,6% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,392 (m, 4H), 5,992 (t, $J = 2$ Hz, 2H), 6,595 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,693 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,816 (t, $J = 2$ Hz, 2H), 7,428 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,482 (s a, 1H), 8,288 (s a, 1H), 10,930 (s, 1H). MS 307 (MH^+).

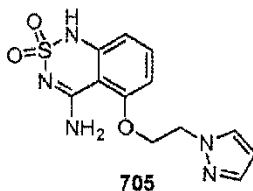
Ejemplo 282a: 2-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de 2-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 282b) con 85,2% de rendimiento. MS 228 (MH^+).

Ejemplo 282b: 2-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 166d a partir de 2-(1*H*-pirrol-1-il)etanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo, con 42,5% de rendimiento. MS 258 (MH^+).

Ejemplo 283: 2,2-dióxido de 5-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 274 a partir de 2-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo (Ejemplo 283a) y cloruro de sulfamoilo con 54,5% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,406 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 4,630 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 6,266 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6,593 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,689 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,445 (s a, 1H), 7,425 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,805 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,224 (s a, 1H), 8,301 (s a, 1H), 10,904 (s, 1H). MS 308 (MH^+).

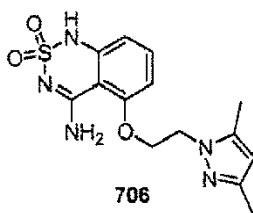
Ejemplo 283a: 2-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de 2-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo (Ejemplo 283b) con 46,2% de rendimiento. MS 229 (MH^+).

Ejemplo 283b: 2-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2-(1*H*-pirazol-il)etanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 89,2% de rendimiento. MS 259 (MH^+).

Ejemplo 284: 2,2-dióxido de 5-(2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etoxi)-1*H*-benzo[*c*][1,2,6]tiadiazin-4-amina



Preparado como en el ejemplo 274 a partir de 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo (Ejemplo 284a) y cloruro de sulfamoilo con 18,2% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,466 (s, 3H), 2,215 (s, 3H), 4,313 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 4,397 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 5,801 (s, 1H), 6,584 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,645 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,418 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,395 (s a, 1H), 8,677 (s a, 1H), 10,885 (s, 1H). MS 336 (MH⁺).

Ejemplo 284a: 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-aminobenzonitrilo

Preparado como en el ejemplo 274a a partir de 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo (ejemplo 284b) con 69,3% de rendimiento. MS 257 (MH⁺).

Ejemplo 284b: 2-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etoxi)-6-nitrobenzonitrilo

10 Preparado como en el ejemplo 215c a partir de 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol y 2,6-dinitrobenzonitrilo con 90,7% de rendimiento. MS 287 (MH⁺).

EXPERIMENTO 4: Ensayo biológico

Se usó un derivado de la línea celular HEK293 (Chandrashekar et al., *Cell* 100, 703-711, 2000) que expresa de manera estable Gα15 y hT1R2/hT1R3 (Li et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 4692-4696, 2002) (véase también, publicación internacional N.º WO 03/001876) en ensayos biológicos en asociación con la identificación de compuestos con propiedades potenciadoras del sabor dulce.

Los compuestos se seleccionaron inicialmente basándose en su actividad en la línea celular hT1R2/hT1R3-HEK293-Gα15. Li et al., véase antes. La actividad se determinó usando un ensayo automatizado de imágenes fluorométricas en un instrumento FLIPR (lector de placas de intensidad fluorométrica, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) (denominado ensayo FLIPR). Las células de un clon (denominado clon S-9) se sembraron en placas de 384 pocillos (con aproximadamente 50.000 células por pocillo) en un medio que contiene DMEM con bajo contenido de glucosa (Invitrogen, Carlsbad, CA), suero bovino fetal dializado al 10% (Invitrogen, Carlsbad, CA), penicilina G 100 unidades/ml y estreptomocina 100 µg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA) (Li et al., 2002) (véase también, publicación internacional N.º WO 03/001876).

25 Las células S-9 se cultivaron durante 24 horas a 37°C. Después las células S-9 se cargaron con el colorante de calcio Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR), 4 µM en una disolución salina tamponada con fosfato (D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA), durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la sustitución con 25 µl de D-PBS, la estimulación se realizó en el instrumento FLIPR y a temperatura ambiente por adición de 25 µl de D-PBS complementado con compuestos en concentraciones correspondientes a tres veces el nivel final deseado (Estimulación 1).

Las células se incubaron con los compuestos durante 7,5 minutos y después se realizó otra estimulación en el instrumento FLIPR por adición de 25 µl de D-PBS complementado con una concentración subóptima de edulcorantes (que producen aproximadamente de 5% a 20% de la actividad del receptor) (Estimulación 2).

35 Alternativamente, después de la sustitución con 25 µl de D-PBS por pocillo, la estimulación se realizó en el instrumento FLIPR a temperatura ambiente por adición de 25 µl de D-PBS complementado con diferentes estímulos.

Los edulcorantes típicos usados incluyen, pero no se limitan a, D-glucosa, D-fructosa, sucralosa, aspartamo y sacarosa. La actividad del receptor después se cuantificó determinando los aumentos máximos de fluorescencia (usando una excitación de 480 nm y una emisión de 535 nm) después de la normalización a la intensidad de fluorescencia basal medida antes de la estimulación. Los compuestos que producen un aumento en la actividad del receptor mediada por edulcorante se eligieron para una caracterización y cuantificación adicionales de las potenciales propiedades de potenciación.

En este ensayo de seguimiento, se añadió una concentración fija de compuestos por duplicado a 10 columnas consecutivas (20 pocillos en total) durante la estimulación 1. Las concentraciones típicas de los compuestos ensayadas eran 300 µM, 100 µM, 50 µM, 30 µM, 10 µM, 3 µM y 1 µM, 0,3 µM, 0,1 µM o 0,03 µM. Después del período de incubación de 7,5 minutos, se presentaron concentraciones crecientes de edulcorante (para generar una curva de dosis-respuesta) en los mismos pocillos, por duplicado, durante la estimulación 2. La eficacia relativa de los compuestos para potenciar el receptor se determinó calculando la magnitud de un cambio en la CE₅₀ para el edulcorante. La mejora se definió como una relación (CE₅₀R) correspondiente a la CE₅₀ de los edulcorantes, determinada en ausencia del compuesto de ensayo, dividida entre la CE₅₀ del edulcorante, determinada en

presencia del compuesto de ensayo. En algunas realizaciones, los compuestos tienen un CE_{50R} entre aproximadamente 1 (p. ej., > 1) y aproximadamente 1000. En otras realizaciones, los compuestos tienen un CE_{50R} entre aproximadamente 1,25 y aproximadamente 500. En otras realizaciones, los compuestos tienen una CE_{50R} entre aproximadamente 1,50 y aproximadamente 100. En otras realizaciones más, los compuestos tienen un CE_{50R} entre aproximadamente 1 (p. ej., > 1) y aproximadamente 50.

En otro ejemplo más, los compuestos en aproximadamente 50 μM tienen una CE_{50R} entre aproximadamente 1 (p. ej., > 1) y aproximadamente 1000, entre aproximadamente 1,25 y aproximadamente 500, entre aproximadamente 1,50 y aproximadamente 100, o entre aproximadamente 1 (p. ej., > 1) y aproximadamente 50. Los resultados de los ensayos para los compuestos se ilustran en la siguiente tabla A.

En un ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sucralosa preincubada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 0,73 a 5,20, mientras que la CE_{50R} de sucralosa de co-estimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varían de 0,72 a 4,46. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 1,30 a 4,35, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente oscila entre 1,73 y 24,09, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 0,81 a 4,46. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 1,05 a 2,44, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 1,57 a 11,63, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 0,99 a 1,78. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 1,27 a 116,56, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 1,48 a 157,63, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 0,68 a 9,56. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 0,88 a 36,66, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 1,07 a 101,15, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 0,71 a 7,09. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 1,39 a 17,17, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 3,80 a 49,89, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 0,92 a 6,07. En otro ejemplo ilustrativo, la CE_{50R} de sacarosa coestimulada en 50 μM para un grupo de compuestos específicos de la presente invención generalmente varía de 1,30 a 56,27, la CE_{50R} de sucralosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía entre 1,26 y 204,98, y la CE_{50R} de fructosa de coestimulación en 50 μM para el mismo grupo de compuestos generalmente varía de 1,14 a 8,37.

EXPERIMENTO 5: Medición del sabor dulce y potenciación del sabor dulce con panelistas humanos que llevan a cabo un ensayo de escala

Las muestras de ensayo que contenían compuestos experimentales se compararon con una curva de dosis-respuesta para la intensidad de dulzor percibida de concentraciones de edulcorantes (tales como, por ejemplo, sucralosa, sacarosa, fructosa y otros edulcorantes) para determinar la intensidad de dulzor equivalente.

Un grupo de ocho o más panelistas probó disoluciones que incluían edulcorantes en diferentes concentraciones, así como el compuesto experimental con y sin edulcorante agregado. Después, los panelistas calificaron la intensidad del dulzor de todas las muestras en una escala de lineal horizontal estructurada, anclada de 0 a 15, donde 0 es igual a ningún dulzor y 15 es igual a un dulzor equivalente a una muestra de sacarosa al 15%. Las puntuaciones de intensidad de dulzor se promediaron entre los panelistas. Después, usando las puntuaciones promedio y/o la ecuación de la recta para la curva de dosis-respuesta del edulcorante, se determinaron concentraciones de dulzor equivalentes para las muestras que contienen compuestos experimentales.

Los sujetos se habían familiarizado previamente con sabor característico clave y se les había entrenado para usar la escala de líneas de 0 a 15 puntos. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos comieron una galleta y se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

Las disoluciones de edulcorantes se proporcionan en un amplio intervalo de concentraciones tales como 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm y 500 ppm para sucralosa, o entre 0% y 12% para sacarosa o fructosa, con el fin de crear una curva de dosis-respuesta. Las muestras que contenían compuesto experimental se prepararon tanto solas como en una disolución de sucralosa de 100 ppm o en una disolución de sacarosa o fructosa al 6%. Todas las muestras se prepararon en un tampón de bajo contenido de sodio pH 7,1. Para ayudar a la dispersión, las disoluciones se pueden preparar en etanol hasta 0,1%.

Las disoluciones se dispensaron en volúmenes de 20 ml en copas de muestra de 29,6 ml (1 oz) y servidas a los sujetos a temperatura ambiente. Todas las muestras se presentaron en orden aleatorizado contrapesado para reducir el sesgo de respuesta. Además, se pueden usar dos sesiones de prueba para verificar la precisión del panel.

5 Los sujetos probaron cada muestra individualmente y evaluaron la intensidad del dulzor en la escala lineal antes de probar la siguiente muestra. Todas las muestras fueron expectoradas. Los sujetos pueden volver a probar las muestras, pero solo pueden usar el volumen de muestra dado. Los sujetos deben enjuagarse con agua entre muestras. Puede requerirse comer una galleta sin sal entre las muestras dependiendo de las muestras probadas.

10 Las puntuaciones para cada muestra se promediaron entre los sujetos y se calculó el error estándar. La curva de dosis-respuesta se representó gráficamente, y esto se puede usar para asegurar que el panel esté calificado con precisión; es decir, el aumento de la concentración de sucralosa debería corresponder a un aumento en las puntuaciones promedio de dulzor. Se puede usar un ANOVA de doble vía (siendo los factores muestras y panelistas) y pruebas de comparaciones múltiples (como la prueba de diferencia honestamente significativa de Tukey) para determinar las diferencias entre las muestras y/o los panelistas. Se puede usar un ANOVA de 3 vías, con las sesiones como el tercer factor, para determinar si hay alguna diferencia en las calificaciones entre sesiones.

15 Los compuestos probados en este experimento, en concreto, los compuestos C1 a C21, son compuestos representativos de la presente invención que incluyen compuestos de fórmula estructural (I) y sus fórmulas subgenéricas.

20 Los resultados de las pruebas de sabor humano con un compuesto **C1** se encuentran a continuación. La tabla 1 indica que el compuesto **C1** 100 μM en 100 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a 200 ppm de sucralosa. La tabla 2 indica que el compuesto **C1** 100 μM solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador de dulce.

Tabla 1. Puntuaciones medias de dulzor para diferentes muestras de sucralosa, que incluyen 100 ppm de sucralosa con compuesto **C1** 100 μM , n = 32 (16 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 1,409 ($\alpha = 0,05$).

Muestra	Promedio	Error estándar	HSD de Tukey Significación (5%)
100 ppm de sucralosa	6,3	0,3	A
100 ppm de sucralosa + C1 100 μM	10,2	0,5	B
200 ppm de sucralosa	10,4	0,5	B
300 ppm de sucralosa	11,5	0,4	Bc
400 ppm de sucralosa	12,3	0,4	C

25

Tabla 2. Puntuaciones medias de dulzor para compuesto **C1** 100 μM y tampón con bajo contenido en sodio, n = 15 (15 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,186 ($\alpha = 0,05$).

Muestra	Promedio	Error estándar	HSD de Tukey Significación (5%)
Tampón con bajo contenido en sodio (no contiene edulcorantes)	0,1	0,1	A
100 μM 7	0,1	0,1	A

30 Los resultados de las pruebas de sabor humano con el compuesto **C2** se encuentran a continuación. La tabla 3 indica que el compuesto 100 μM en 100 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a aproximadamente 600 ppm de sucralosa. La tabla 4 muestra una curva de dosis-respuesta del compuesto **C2** con 100 ppm de sucralosa que muestra que el dulzor de la sucralosa se potencia significativamente por la adición de cantidades crecientes de compuesto **C2**. La Tabla 5 indica que el compuesto **C2** 100 μM solo tiene poco o ningún dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador de dulce.

35 Tabla 3. Puntuaciones medias de dulzor, n = 12 (12 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 2,449 ($\alpha = 0,05$), 2,209 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de sucralosa	7,4	1,7	0,5	a	a
200 ppm de sucralosa	10,4	1,9	0,6	b	b
300 ppm de sucralosa	10,5	2,8	0,8	b	b
400 ppm de sucralosa	11,2	2,4	0,7	bc	bc
600 ppm de sucralosa	13,0	1,4	0,4	c	c
C2 100 μ M + 100 ppm de sucralosa	13,3	1,6	0,5	c	c

Tabla 4. Puntuaciones medias de dulzor, n = 26 (14 panelistas x 1 repetición; 12 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 1,584 ($\alpha = 0,05$), 1,452 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de sucralosa	6,3	1,5	0,3	a	a
100 ppm de sucralosa + C2 3,12 μ M	7,4	1,7	0,3	ab	ab
100 ppm de sucralosa + C2 6,25 μ M	8,4	1,8	0,4	bc	bc
100 ppm de sucralosa + C2 12,5 μ M	9,1	1,9	0,4	cd	cd
200 ppm de sucralosa	9,5	2,0	0,4	cd	cd
300 ppm de sucralosa	10,3	2,7	0,5	d	d
100 ppm de sucralosa + C2 25 μ M	10,3	1,6	0,3	d	d
400 ppm de sucralosa	12,1	1,9	0,4	e	e
100 ppm de sucralosa + C2 50 μ M	12,3	1,5	0,3	e	e

5 Tabla 5. Puntuaciones medias de dulzor, n = 12 (12 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,809 ($\alpha = 0,05$), 0,723 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa 0%	0,0	0,0	0,0	a	a
C2 100 μ M en LSB	0,2	0,3	0,1	a	a
sacarosa al 2%	2,4	1,0	0,3	b	b

10 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C3** se encuentran a continuación. La tabla 6 indica que el compuesto 100 μ M en 100 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a aproximadamente entre 200 y 300 ppm de sucralosa. La tabla 7 indica que el compuesto **C3** 100 μ M solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 6. Puntuaciones medias de dulzor, n = 13 (13 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 2,333 ($\alpha = 0,05$), 2,087 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de sucralosa	6,5	1,3	0,4	a	a
200 ppm de sucralosa	9,1	2,0	0,6	b	b

100 ppm de sucralosa + C3 100 μ M	9,8	1,8	0,5	b	bc
300 ppm de sucralosa	10,8	2,8	0,8	b	bc
400 ppm de sucralosa	11,2	2,3	0,6	b	c

Tabla 7. Puntuaciones medias de dulzor, n = 13 (13 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,906 ($\alpha = 0,05$), 0,811 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
C3 100 μ M en LSB	0,0	0,0	0,0	a	a
sacarosa 0%	0,0	0,1	0,0	a	a
sacarosa al 2%	1,8	1,0	0,3	b	b

- 5 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C4** se encuentran a continuación. La tabla 8 indica que el compuesto **C4** 100 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 8%. La tabla 9 indica que el compuesto **C4** 100 μ M solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

- 10 Tabla 8. Puntuaciones medias de dulzor para diferentes muestras de sacarosa, que incluyen sacarosa al 6% con compuesto **C4** 100 μ M, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 1,091 ($\alpha = 0,05$), 0,976 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,6	1,0	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,1	2,1	0,4	b	b
sacarosa al 6% + C4 100 μ M	8,1	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 9%	8,6	1,9	0,4	bc	b
sacarosa al 10%	9,6	0,6	0,1	c	c

Tabla 9. Puntuaciones medias de dulzor, n = 14 (14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,876 ($\alpha = 0,05$), 0,784 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
C4 100 μ M en LSB	0,3	0,6	0,2	a	a
sacarosa al 0%	0,3	1,1	0,3	a	a
sacarosa al 2%	2,2	0,6	0,2	b	b
sacarosa al 4%	4,0	0,9	0,2	c	c
sacarosa al 6%	5,5	0,9	0,2	d	d

- 15 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C5** se encuentran a continuación. La tabla 10 indica que el compuesto **C5** 100 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a sacarosa al 9%. La tabla 11 indica que el compuesto **C5** 100 μ M solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 10. Dulzor medio, n = 24 (12 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,832 ($\alpha = 0,05$), 0,744 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error	Tukey (5%)	Tukey
-------------	-------	----	-------	------------	-------

			estándar		(10%)
sacarosa al 6%	7,3	1,3	0,3	a	a
sacarosa al 8%	7,9	1,3	0,3	ab	ab
sacarosa al 9%	8,6	1,1	0,2	bc	bc
sacarosa al 6% + C5 100 μ M	8,8	0,9	0,2	cd	c
sacarosa al 10%	9,6	0,7	0,1	d	d

Tabla 11. Dulzor medio, n = 14 (14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,981 ($\alpha = 0,05$), 0,877 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
LSB + C5 100 μ M	0,2	0,5	0,1	a	a
sacarosa 0%	0,4	1,5	0,4	a	a
sacarosa al 2%	2,1	0,8	0,2	b	b
sacarosa al 4%	3,9	0,7	0,2	c	c
sacarosa al 6%	5,7	0,7	0,2	d	d

- 5 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C6** se encuentran a continuación. La tabla 12 indica que el compuesto **C6** 100 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 10%. La tabla 13 indica que el compuesto **C6** 100 μ M solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 12. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,818 ($\alpha = 0,05$), 0,732 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,8	1,2	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,3	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 9%	8,6	1,3	0,3	bc	bc
sacarosa al 6% + C6 100 μ M	9,3	1,0	0,2	cd	cd
sacarosa al 10%	9,5	0,7	0,1	d	d

- 10 Tabla 13. Dulzor medio, n = 14 (14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 1,238 ($\alpha = 0,05$), 1,107 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa 0%	0,0	0,1	0,0	a	a
LSB + C6 100 μ M	0,2	0,5	0,1	a	a
sacarosa al 2%	1,9	0,9	0,2	b	b
sacarosa al 4%	3,9	1,3	0,4	c	c
sacarosa al 6%	5,5	2,0	0,5	d	d

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C7** se encuentran a continuación. La tabla 14 indica que el compuesto **C7** 50 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 9%.

Tabla 14. Dulzor medio, n = 26 (13 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,726 ($\alpha = 0,05$), 0,682 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,5	1,0	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,5	1,3	0,2	b	b
sacarosa al 9%	8,7	1,4	0,3	b	b
sacarosa al 6% + C7 50 μM	8,9	1,1	0,2	bc	b
sacarosa al 10%	9,7	0,9	0,2	c	c

5 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C8** se encuentran a continuación. La tabla 15 indica que el compuesto **C8** 100 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 8%. La tabla 16 indica que el compuesto **C8** 100 μM solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 15. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,859 ($\alpha = 0,05$), 0,768 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	7,0	1,3	0,3	a	a
sacarosa al 6%+ C8 100 μM	8,2	1,3	0,3	b	b
sacarosa al 8%	8,4	1,5	0,3	bc	bc
sacarosa al 9%	9,0	1,0	0,2	bc	c
sacarosa al 10%	9,1	1,0	0,2	c	c

10 Tabla 16. Dulzor medio, n = 14 (14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 1,029 ($\alpha = 0,05$), 0,921 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa 0%	0,0	0,0	0,0	a	a
C8 100 μM en LSB	0,2	0,3	0,1	a	a
sacarosa al 2%	2,0	0,9	0,2	b	b
sacarosa al 4%	4,1	1,4	0,4	c	c
sacarosa al 6%	5,7	1,4	0,4	d	d

15 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C9** se encuentran a continuación. La tabla 17 indica que el compuesto **C9** de aproximadamente 40 a 55 μM en 100 ppm de sucralosa tiene un dulzor equivalente a aproximadamente 400 ppm de sucralosa. La tabla 18 indica que el compuesto **C9** de aproximadamente 40 a aproximadamente 55 μM solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 17. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 1,304 ($\alpha = 0,05$), 1,178 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
100 ppm de sucralosa	6,5	2,0	0,4	a	a

200 ppm de sucralosa	9,0	1,8	0,3	b	b
300 ppm de sucralosa	10,9	1,6	0,3	c	c
100 ppm de sucralosa + C9 40-55 μM	12,2	1,3	0,3	cd	d
400 ppm de sucralosa	12,3	1,8	0,3	d	d

Tabla 18. Dulzor medio, n = 22 (11 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,693 ($\alpha = 0,05$), 0,619 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
LSB + C9 40-55 μM	0,1	0,4	0,1	a	a
sacarosa 0%	0,2	0,6	0,1	a	a
sacarosa al 2%	2,4	0,8	0,2	b	b
sacarosa al 4%	4,2	1,1	0,2	c	c
sacarosa al 6%	5,9	1,1	0,2	d	d

5 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C10** se encuentran a continuación. La tabla 19 indica que el compuesto **C10** 25 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 8%.

Tabla 19. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,747 ($\alpha = 0,05$), 0,668 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	7,3	1,4	0,3	a	a
sacarosa al 6% + C10 25 μM	8,4	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 8%	8,6	1,2	0,2	bc	bc
sacarosa al 9%	9,1	0,9	0,2	cd	cd
sacarosa al 10%	9,7	0,5	0,1	d	d

10 La tabla 20 indica que el compuesto **C10** 25 μM solo no tiene dulzor y, por lo tanto, se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

Tabla 20. Dulzor medio, n = 14 (14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,957 ($\alpha = 0,05$), 0,856 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa 0%	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB + C10 25 μM	0,2	0,6	0,1	a	a
sacarosa al 2%	2,8	1,5	0,4	b	b
sacarosa al 4%	4,7	1,0	0,3	c	c
sacarosa al 6%	5,9	0,5	0,1	d	d

15 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C11** se encuentran a continuación. La tabla 21 indica que el compuesto **C11** 50 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 8%.

Tabla 21. Dulzor medio, n = 15 (15 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,905 ($\alpha = 0,05$), 0,810 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,5	0,9	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,3	0,9	0,2	b	b
sacarosa al 6% + C11 50 μ M	8,4	1,0	0,2	b	b
sacarosa al 10%	9,4	0,9	0,2	c	c
sacarosa al 9%	9,4	0,7	0,2	c	c

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C12** se encuentran a continuación. La tabla 22 indica que el compuesto **C12** 50 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 9-10%.

- 5 Tabla 22. Dulzor medio, n = 26 (13 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,492 ($\alpha = 0,05$), 0,440 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,5	0,8	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,2	1,0	0,2	b	b
sacarosa al 6% + C12 50 μ M	9,0	0,8	0,2	c	c
sacarosa al 9%	9,2	0,7	0,1	c	c
sacarosa al 10%	9,4	0,9	0,2	c	c

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C13** se encuentran a continuación. La tabla 23 indica que el compuesto **C13** 25 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 8%.

- 10 Tabla 23. Dulzor medio, n = 26 (13 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,636 ($\alpha = 0,05$), 0,569 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,8	1,0	0,2	a	a
sacarosa al 6% + C13 25 μ M	8,6	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 8%	8,7	1,0	0,2	b	b
sacarosa al 9%	9,5	0,7	0,1	c	c
sacarosa al 10%	9,5	0,8	0,2	c	c

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C14** se encuentran a continuación. La tabla 24 indica que el compuesto **C14** 50 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 8-9%.

- 15 Tabla 24. Dulzor medio, n = 26 (12 panelistas x 1 repetición; 14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,782 ($\alpha = 0,05$), 0,701 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,5	1,0	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,4	1,2	0,2	b	b
sacarosa al 6% + C14 50 μ M	8,7	1,3	0,2	bc	bc

sacarosa al 9%	9,2	1,2	0,2	c	cd
sacarosa al 10%	9,4	0,7	0,1	c	d

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C15** se encuentran a continuación. La tabla 25 indica que el compuesto **C15** 50 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 9-10%.

- 5 Tabla 25. Dulzor medio, n = 25 (11 panelistas x 1 repetición; 14 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,688 ($\alpha = 0,05$), 0,617 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,7	0,9	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,1	1,0	0,2	b	b
sacarosa al 6% + C15 50 μM	9,1	1,1	0,2	c	c
sacarosa al 10%	9,2	0,9	0,2	c	cd
sacarosa al 9%	9,3	0,7	0,1	c	d

- 10 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C16** se encuentran a continuación. La tabla 26 indica que el compuesto **C16** 25 μM en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 10-12%. La tabla 27 muestra una curva de dosis-respuesta del compuesto **C16** con sacarosa al 6% que muestra que el dulzor de la sacarosa es potenciado significativamente por la adición de cantidades crecientes del compuesto **C16**. La tabla 28 indica que el compuesto **C16** 14,11 μM en 50 ppm de sucralosa tiene dulzor equivalente a aproximadamente 200 ppm-300 ppm de sucralosa. La tabla 29 indica que el compuesto **C16** 25 μM en fructosa al 6% tiene un dulzor equivalente a fructosa entre 6% y 8%. La tabla 29 indica que el compuesto **C16** 25 μM solo tiene poco o no tiene dulzor, y por lo tanto se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.
- 15

Tabla 26. Dulzor medio, n = 24 (12 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 1,079 ($\alpha = 0,05$), 0,974 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,2	1,5	0,3	a	a
sacarosa al 8%	8,3	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 9%	9,3	1,4	0,3	bc	c
sacarosa al 10%	9,8	1,2	0,2	cd	cd
sacarosa al 6% + C16 25 μM	10,6	1,7	0,3	de	de
sacarosa al 12%	11,1	1,4	0,3	e	e

Tabla 27. Dulzor medio, n = 30 (15 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 1,138 ($\alpha = 0,05$), 1,043 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,7	1,0	0,2	a	a
sacarosa al 6% + C16 2,82 μM	7,5	1,6	0,3	ab	ab
sacarosa al 6% + C16 5,64 μM	8,0	1,1	0,2	b	b
sacarosa al 8%	8,3	1,7	0,3	b	b

sacarosa al 6% + C16 11,29 μ M	10,1	1,5	0,3	c	c
sacarosa al 6% + C16 19,75 μ M	10,3	1,7	0,3	cd	cd
sacarosa al 10%	10,3	1,8	0,4	cd	cd
sacarosa al 6% + C16 28,22 μ M	10,9	1,4	0,3	cd	C
sacarosa al 12%	11,2	1,0	0,2	d	c

Tabla 28. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,969 ($\alpha = 0,05$), 0,881 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
50 ppm de sucralosa	4,3	0,7	0,1	a	a
100 ppm de sucralosa	6,2	1,6	0,3	b	b
150 ppm de sucralosa	8,2	1,8	0,3	cd	cd
200 ppm de sucralosa	8,9	1,6	0,3	de	d
50 ppm de sucralosa + C16 14,11 μ M	9,9	2,3	0,4	ef	e
300 ppm de sucralosa	10,3	1,7	0,3	f	e

Tabla 29. Dulzor medio, n = 26 (13 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,714 ($\alpha = 0,05$), 0,639 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
fructosa al 6%	6,9	1,0	0,2	a	a
fructosa al 6% + C16 25 μ M	7,8	1,1	0,2	b	b
fructosa al 8%	8,6	0,8	0,2	c	c
fructosa al 9%	9,3	0,7	0,1	cd	d
fructosa al 10%	9,5	0,7	0,1	d	d

5

Tabla 30. Dulzor medio, n = 30 (15 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,535 ($\alpha = 0,05$), 0,479 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa 0%	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB + C16 25 μ M	0,6	0,8	0,2	a	a
sacarosa al 2%	2,3	0,8	0,2	b	b
sacarosa al 4%	4,2	1,2	0,2	c	c
sacarosa al 6%	5,8	0,6	0,1	d	d

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con el compuesto **C17** se encuentran a continuación. La tabla 31 indica que el compuesto **C17** 8 μ M en sacarosa al 6% tiene un dulzor equivalente a aproximadamente sacarosa al 9-10%. La tabla 32 indica que el compuesto **C17** 8 μ M solo tiene poco o no tiene dulzor, y por lo tanto se puede definir como un verdadero potenciador del dulce.

10

Tabla 31. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,657 ($\alpha = 0,05$), 0,588 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 6%	6,8	1,2	0,2	a	a
sacarosa al 8%	8,5	0,9	0,2	b	b
sacarosa al 9%	8,6	0,8	0,2	b	b
sacarosa al 6% + C17 8 μ M	9,0	1,1	0,2	bc	bc
sacarosa al 10%	9,6	0,6	0,1	c	c

Tabla 32. Dulzor medio, n = 28 (14 panelistas x 2 repeticiones). Valor de Tukey = 0,467 ($\alpha = 0,05$), 0,425 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
sacarosa al 0%	0,1	0,4	0,1	a	a
LSB + C17 8 μ M	0,2	0,5	0,1	a	a
sacarosa al 2%	2,3	0,7	0,1	c	c
sacarosa al 4%	4,5	1,0	0,2	d	d
sacarosa al 6%	5,8	0,6	0,1	e	e

5 EXPERIMENTO 6: Medición del sabor dulce y potenciación del sabor dulce con panelistas humanos que realizan una prueba de comparación para datos pareados

Las muestras de ensayo que contienen compuestos experimentales se presentan en pares al panelista y se les pide que determinen cuál de las muestras es más dulce. Un grupo de 10-16 o más panelistas participaron en cada prueba. Los sujetos se abstuvieron de comer o beber (excepto agua) durante al menos 1 hora antes de la prueba. Los sujetos se enjuagaron con agua varias veces para limpiar la boca.

- 10 Todas las muestras se preparan con etanol para asegurar la dispersión del compuesto en disolución. Esto incluye muestras sin compuesto; todas las disoluciones están equilibradas para etanol al 0,1%.

Las muestras también se preparan con un tampón bajo en sodio (pH 7,1) en lugar de agua. El tampón contiene 0,952 g de KCl, 5,444 g de Na_2HPO_4 , y 0,952 g de KH_2PO_4 en 40 litros de agua DIUF. Los volúmenes de muestra son normalmente de 20 ml.

- 15 En una prueba de comparación para datos pareados, al panelista se le presentan dos muestras diferentes y se le pide que identifique la muestra que es más dulce. Las muestras dentro de una prueba de comparación para datos pareados se presentan en un orden aleatorizado y contrapesado. Los panelistas tienen un retraso de hasta 1 minuto entre las pruebas de sabor para limpiar cualquier sabor de la boca.

- 20 Las tablas de probabilidad binomial se usan para determinar la probabilidad de que se produzca el número correcto de respuestas para cada prueba en $\alpha = 0,05$.

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con un compuesto **C18** se encuentran a continuación. La tabla 33 indica que los panelistas percibieron que la fructosa al 6% + **C18** 100 μ M era significativamente más dulce que una disolución de fructosa al 6% ($p < 0,05$)

Tabla 33. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas: n = 26 (13 panelistas x 2 repeticiones).

Muestras	Total
Fructosa al 6%	6
Fructosa al 6% + 568 100 μ M	20
Total	26
Confianza	0,991

Fructosa al 6% + C18 100 μ M (valor p)	0,009
---	-------

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con un compuesto **C19** se encuentran a continuación. La tabla 34 indica que los panelistas percibieron que la fructosa al 6% + **C19** 100 μ M era significativamente más dulce que una disolución de fructosa al 6% ($p < 0,05$)

5 Tabla 34. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas: $n = 24$ (12 panelistas x 2 repeticiones).

Muestras	Total
Fructosa al 6%	6
Fructosa al 6% + C19 100 μ M	18
Total	24
Confianza	0,977
Fructosa al 6% + C19 100 μ M (valor p)	0,023

Los resultados de las pruebas de sabor humanas con un compuesto **C20** se encuentran a continuación. La tabla 34 indica que los panelistas percibieron que la fructosa al 6% + **C20** 100 μ M era significativamente más dulce que una disolución de fructosa al 6% ($p < 0,05$). La tabla 36 indica que el compuesto **C20** 100 μ M solo tiene poco o nada de dulzor por sí solo (experimento 5)

10

Tabla 35. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas: $n = 19$ (19 panelistas x 1 repetición).

Muestras	Prueba 1	Total
Fructosa al 6%	0	0
Fructosa al 6% + C20 100 μ M	19	19
Total	19	19

Tabla 36. Dulzor promedio, $n = 13$ (13 panelistas x 1 repetición). Valor de Tukey = 0,753 ($\alpha = 0,05$), 0,674 ($\alpha = 0,10$).

Tratamiento	Media	DE	Error estándar	Tukey (5%)	Tukey (10%)
Fructosa al 0%	0,2	0,5	0,1	a	a
LSB + C20 100 μ M	0,2	0,5	0,1	a	a
Fructosa al 2%	2,3	0,7	0,2	b	b
Fructosa al 4%	4,2	1,1	0,3	c	c
Fructosa al 6%	5,9	0,3	0,1	d	d

15 Los resultados de las pruebas de sabor humanas con un compuesto **C21** se encuentran a continuación. La tabla 37 indica que los panelistas percibieron que la fructosa al 6% + **C21** 25 μ M era significativamente más dulce que una disolución de fructosa al 6% ($p < 0,05$). La tabla 38 indica que los panelistas percibieron que la fructosa al 6% + **C21** 25 μ M era significativamente más dulce que una disolución de fructosa al 7%.

Tabla 37. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas: $n = 25$ (25 panelistas x 1 repetición).

Muestras	Test 1
Fructosa al 6%	5

Fructosa al 6% + C21 25 µM	20
Total	25
Confianza	0,999
Fructosa al 6% + C21 25 µM (valor p)	0,001

Tabla 38. Muestra seleccionada como más dulce por los panelistas: n = 25 (25 panelistas x 1 repetición).

Muestras	Test 1
Fructosa al 7%	13
Fructosa al 6% + C21 25 µM	12
Total	25
Confianza	0,166
Fructosa al 6% + C21 25 µM (valor p)	0,834

5 EXPERIMENTO 7. Determinación de la solubilidad de los compuestos de la presente invención y sus sales de HCl en propilenglicol.

La solubilidad de los presentes compuestos y sus sales de HCl en propilenglicol se determinó mediante un método de matraz de agitación. Se pesaron aproximadamente 50 mg del compuesto de ensayo y se añadieron a un vial de vidrio de 4 ml, y después se añadió 1 ml de propilenglicol al vial. El vial se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos y después se agitó durante 24 horas en un agitador orbital fijado a 300 rpm. Se transfirió una parte alícuota de 200 µl de la disolución del vial a un vial de centrifuga de 1,5 ml y se centrifugó a 12.500 rpm durante 10 minutos. Una parte alícuota de 50 µl de líquido sobrenadante se diluyó 100 veces con propilenglicol. Después, 50 µl de esta disolución se diluyeron adicionalmente 100 veces con agua y se analizaron por cromatografía líquida y espectrometría de masas (columna C18 con gradiente de elución con un caudal de 2,0 ml/min, agua con 0,1% de ácido trifluoroacético como fase móvil A y metanol con 0,1% de ácido tricloroacético como fase móvil B, el % de fase móvil B aumenta de 5% a 95% en 0,6 minutos y después se mantiene en 95% durante 1,4 minutos). El resultado de un ensayo de solubilidad de ejemplo se muestra en la tabla A.

Tabla A. Solubilidad del compuesto C2 y su sal de HCl

Compuesto	Solubilidad promedio (mM)	Desviación estándar (mM)
C2	6,2	1,7
C2.hidrocloruro	45,7	3,0

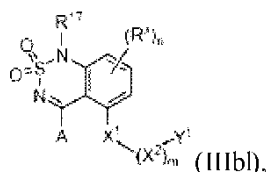
La descripción detallada que antecede se ha proporcionado solo para claridad de comprensión y no se deben entender limitaciones innecesarias de la misma ya que las modificaciones serán obvias para los expertos en la técnica. No se admite que ninguna de las informaciones proporcionadas en la presente memoria sea de la técnica anterior o sea relevante para las invenciones aquí reivindicadas, o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea de la técnica anterior.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Se describen en la presente memoria realizaciones de esta invención, que incluyen el mejor modo conocido para los autores de la invención para llevar a cabo la invención. Variaciones de esas realizaciones preferidas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Los autores de la invención esperan que los expertos usen dichas variaciones según sean adecuadas, y los autores de la invención pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente en la presente memoria. Por consiguiente, esta invención incluye todas las materias citadas en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIb1)



o una sal, tautómero, solvato o éster del mismo,

5 en donde

A es acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰;

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

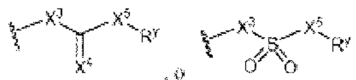
10 X¹ es -CH₂-, -O-, -NR⁹-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;

X² es alquileno, sustituido alquileno, heteroalquileno o heteroalquileno sustituido;

m es 0 o 1;

c es 0, 1, o 2;

Y¹ es heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, o



15

X³ y X⁵ son independientemente un enlace covalente, -O- o -NR⁹-;

X⁴ es O, NR⁹, N-OR⁹, o S;

20 R^x es halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

n es 0, 1, 2, o 3;

R^y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -NR⁹R¹⁰; y

25 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

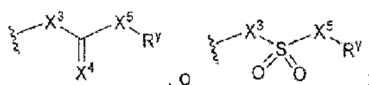
con la condición de que cuando X¹ es -O- o -S-, y m es cero; entonces X³ no es -O-;

en donde los términos alquilo, alquileno, alcanilo, alquenilo y alquinilo incluyen radicales cíclicos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

30 X¹ es -CH₂-; y

Y¹ es



o en donde

X¹ es -O-, -NR⁹-, o -S-.

m es 0 o 1, y

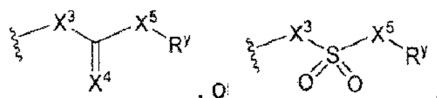
Y¹ es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

o en donde

X¹ es -O-, -NR⁹-, o -S-

5 m es 1, y

Y¹ es



3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

10 X² es metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno, sec-butileno, pentileno, hexileno, heptileno, dimetiletileno, metilciclopropileno, ciclopropilmetileno, etenileno, propenileno o butenileno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

A es -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹ o -NR⁹CO₂R¹⁰;

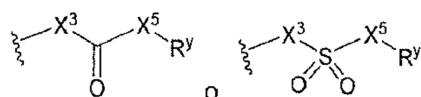
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y¹ es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

15 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde Y¹ es piperidinilo, sustituido piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo, tetrahydropiranilo sustituido, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo, oxetanilo sustituido, un anillo de sacárido o su derivado o un anillo de sacárido sustituido o su derivado.

20 7. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el cicloheteroalquilo sustituido comprende uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroalquilo sustituido, -CN, OR⁹, -NO₂, -S(O)_cR⁹, -NOR⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, CO₂R⁹, y -NR⁹CO₂R¹⁰.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

(a) Y¹ es



25 o en donde (b) -X³-C(X⁴)-X⁵ es -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -C(N-OH)-, o -C(S)-;

o en donde (c) A es NR⁹R¹⁰;

30 R¹⁷ es hidrógeno; y

35 Y¹ es piperidinilo, piperidinilo sustituido, tetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo sustituido, tetrahydropiranilo, tetrahydropiranilo sustituido, dihydrofuranilo, dihydrofuranilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, oxetanilo, oxetanilo sustituido, anillo de monosacárido, anillo de monosacárido sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido, oxazolilo, u oxazolilo sustituido;

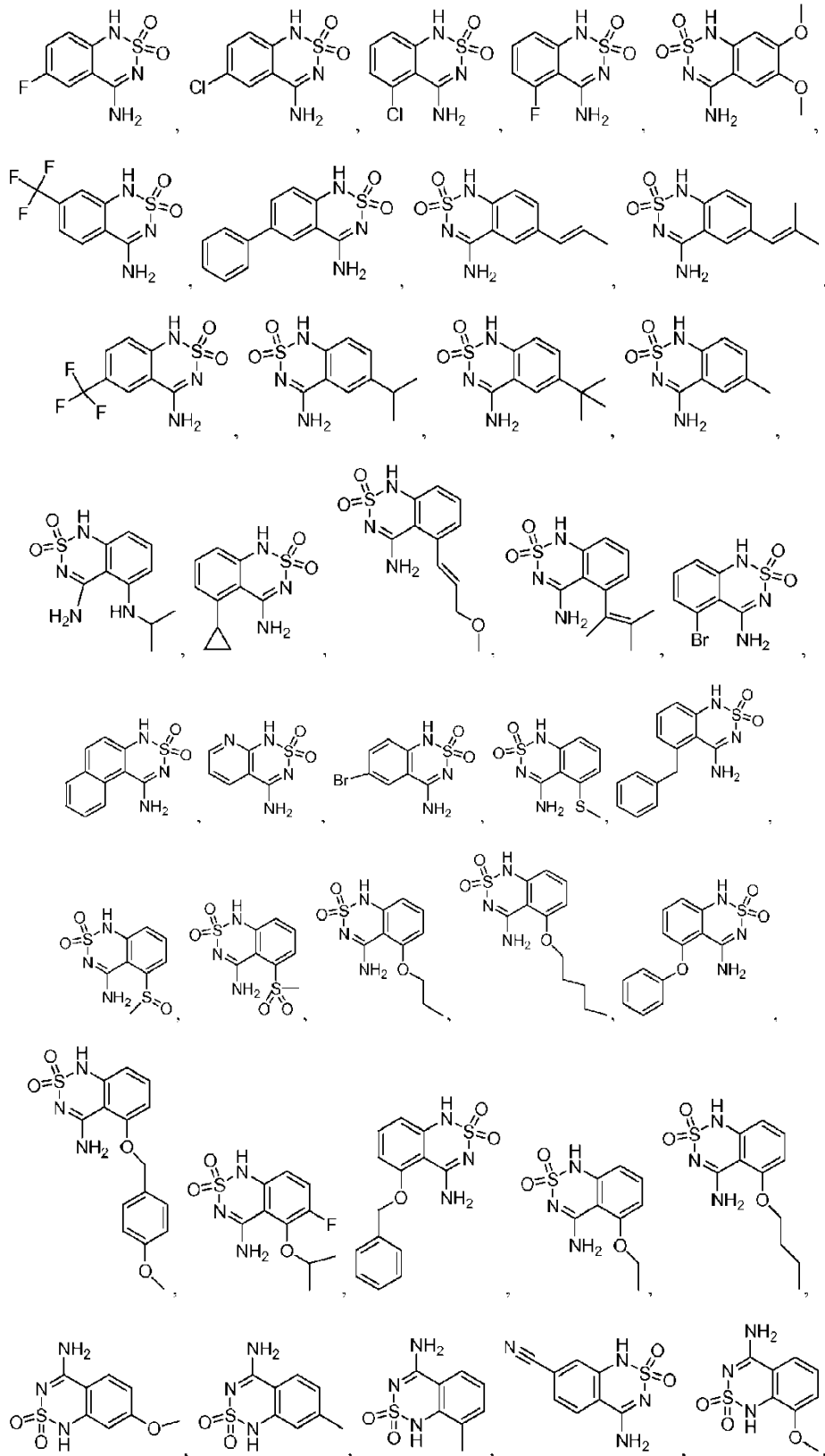
o en donde (d) A es NR⁹R¹⁰;

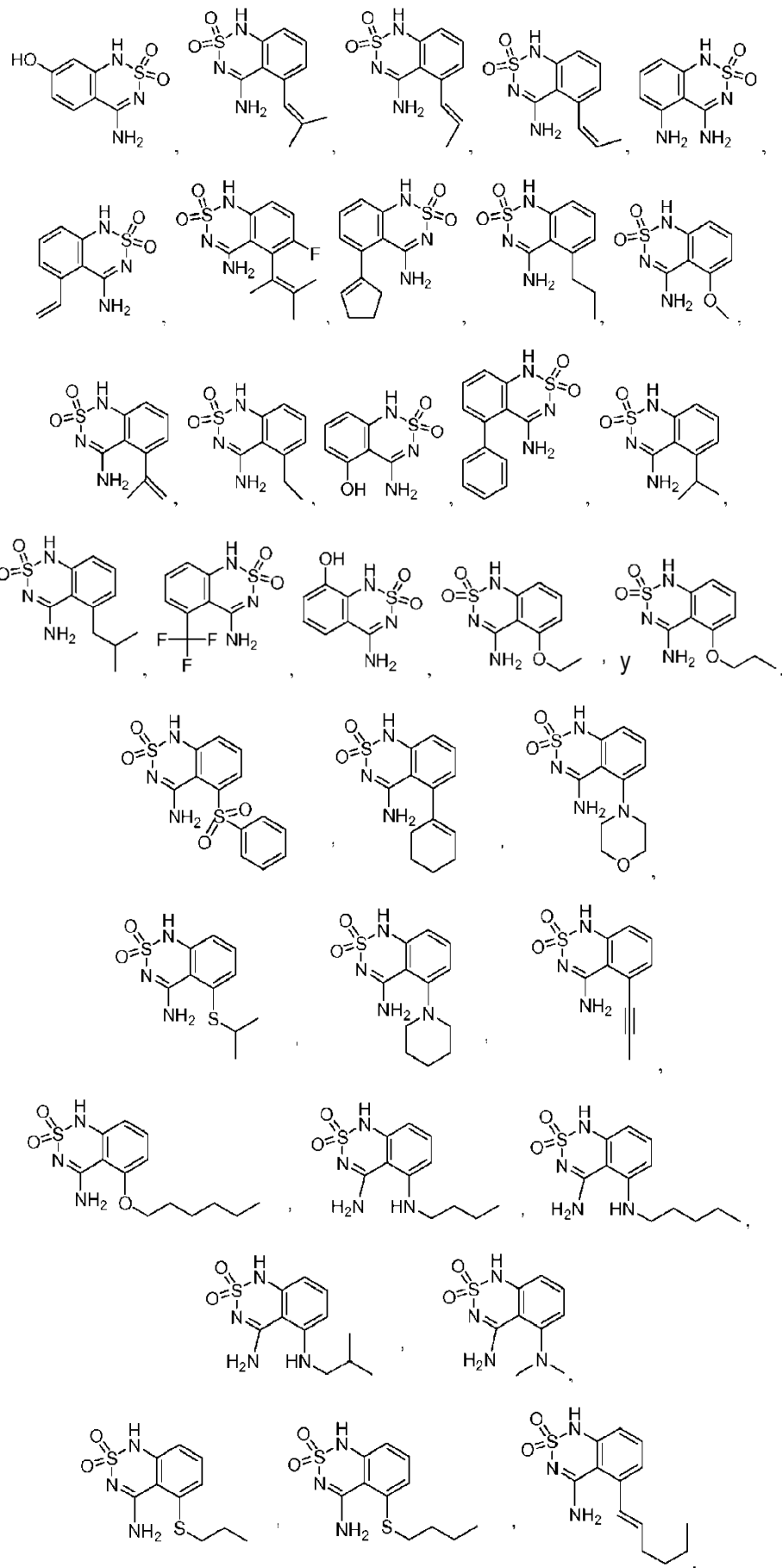
R¹⁷ es hidrógeno;

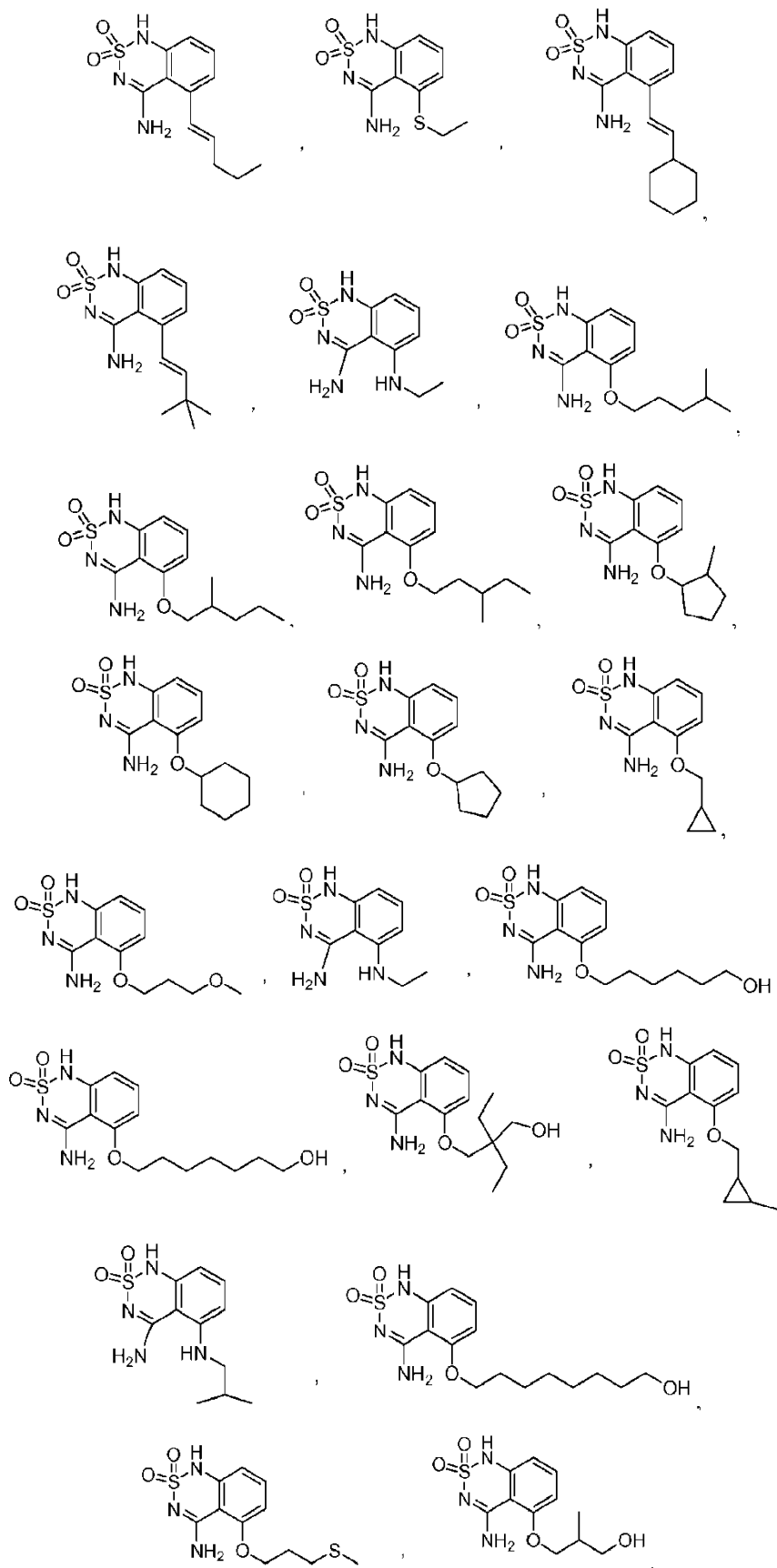
Y¹ es -X³-C(X⁴)-X⁵; y

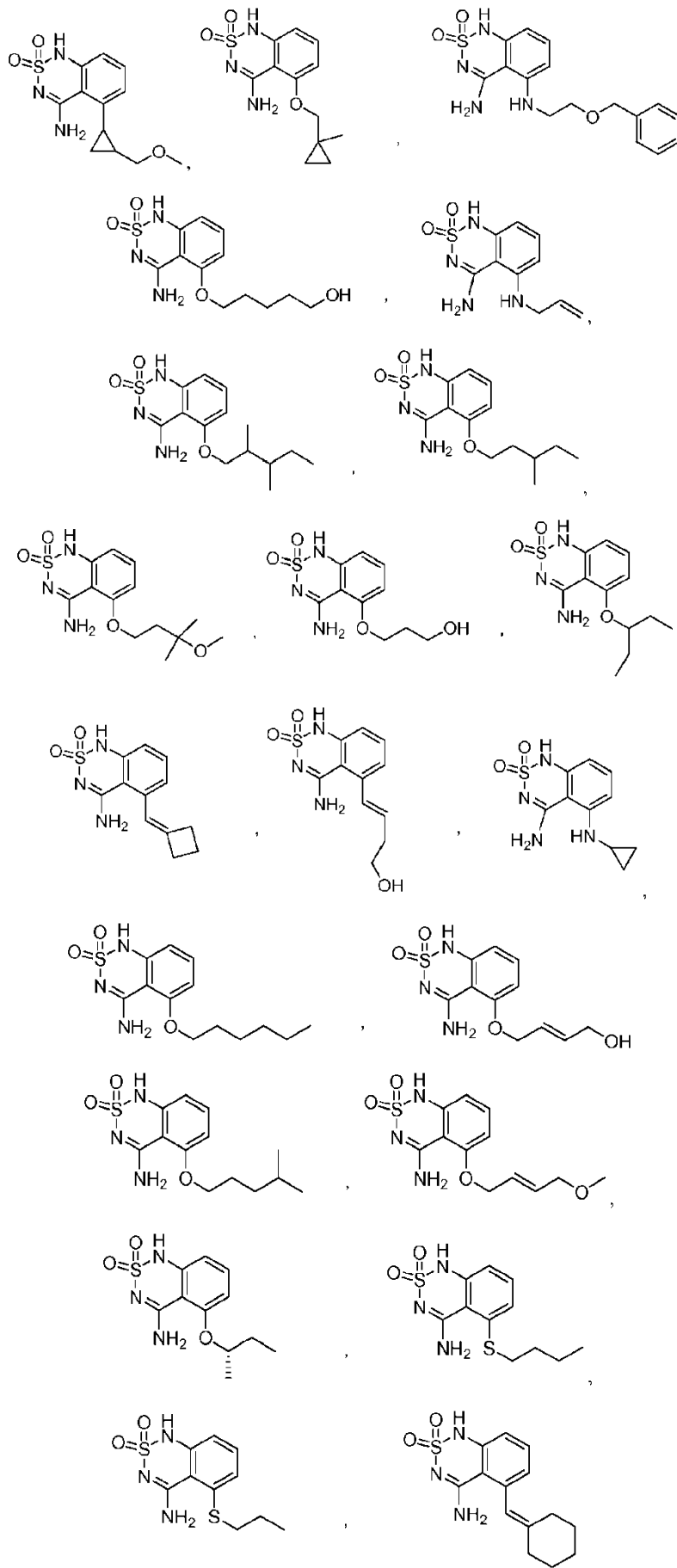
40 -X³-C(X⁴)-X⁵ es -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NH-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-, -C(NH)-, -C(NH)-NH-, -NH-C(NH)-, -NH-C(NH)-NH-, -C(NH)-O-, -O-C(NH)-, -O-C(NH)-O-, -NH-C(NH)-O-, -O-C(NH)-NH-, -S(O)₂-, -NH-S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -O-S(O)₂-, -S(O)₂-O-, -C(N-OH)-, o -C(S)-.

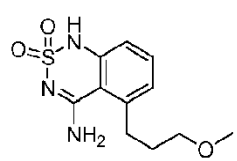
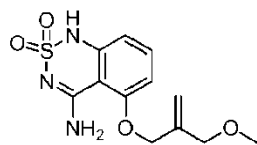
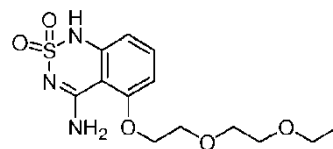
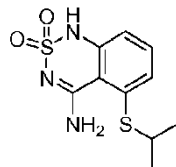
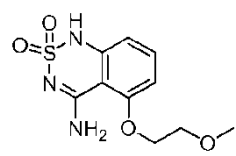
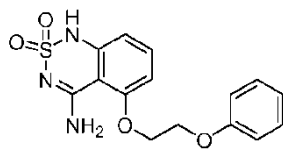
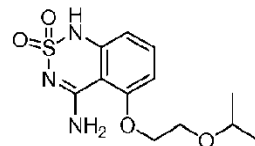
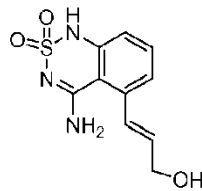
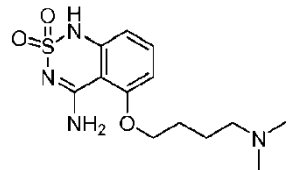
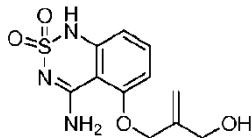
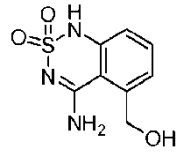
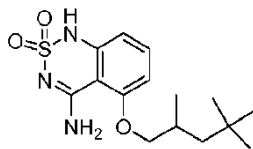
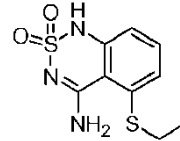
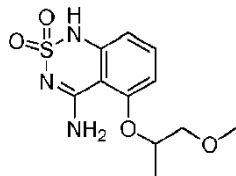
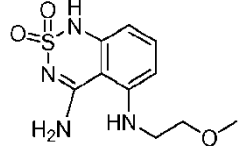
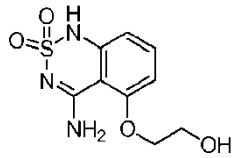
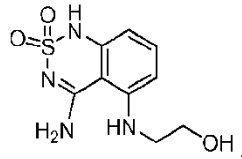
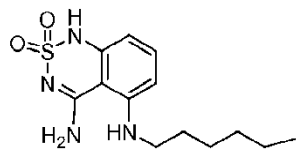
9. Un compuesto que tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

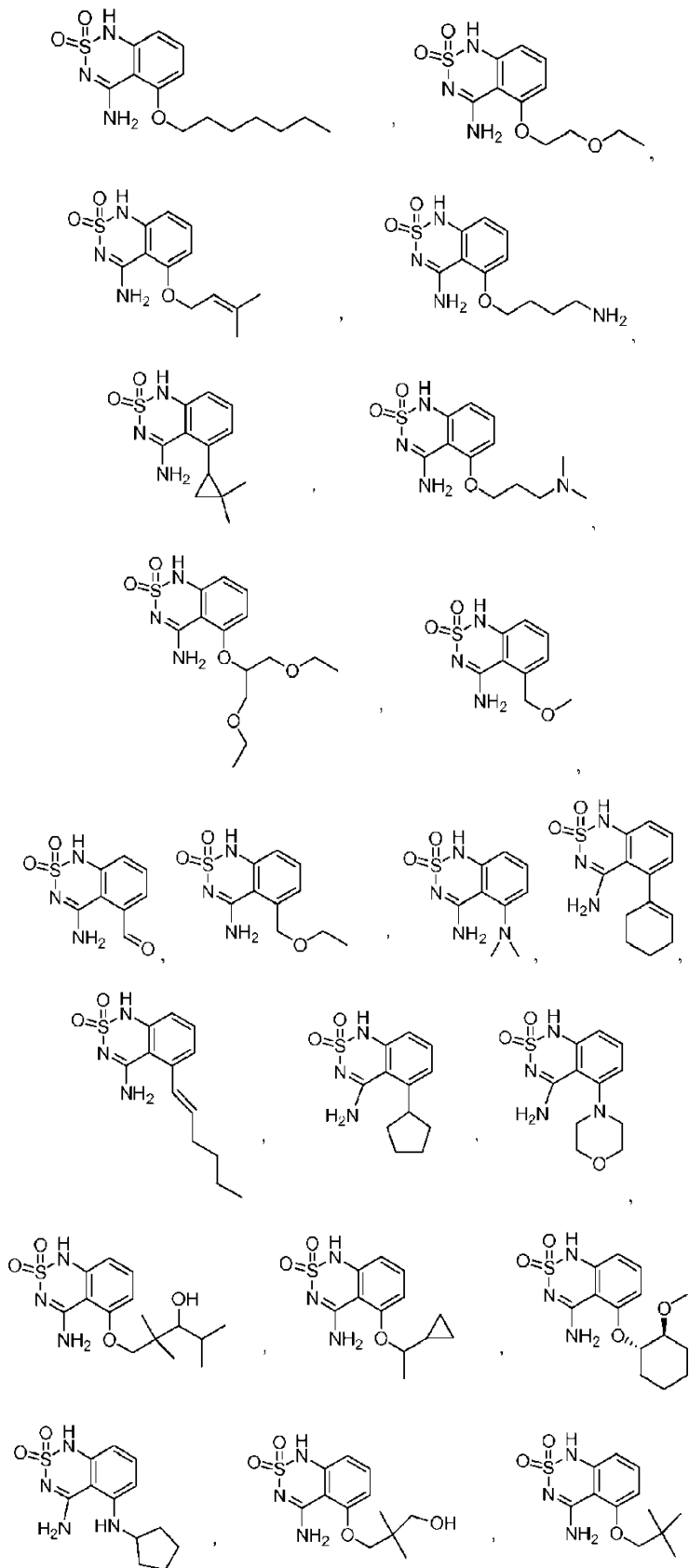


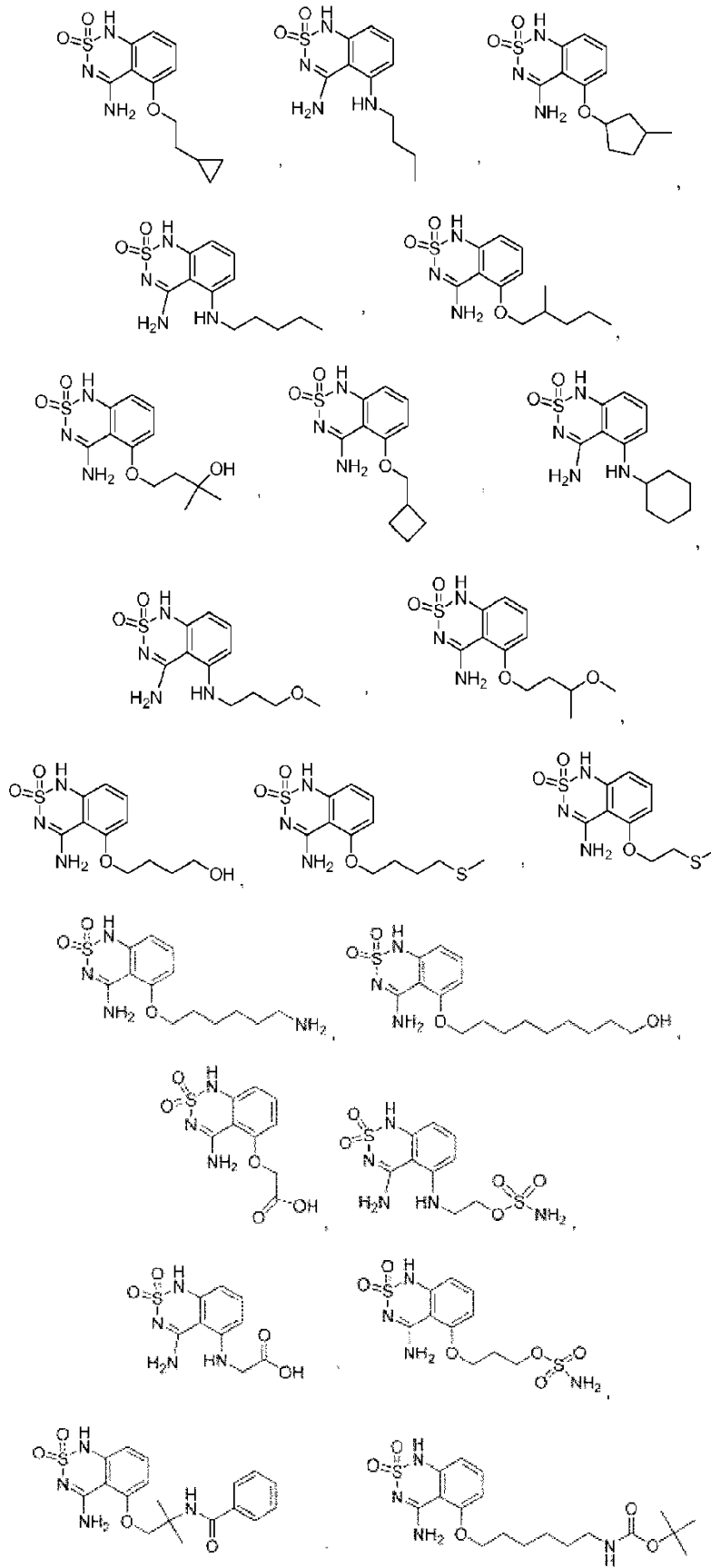


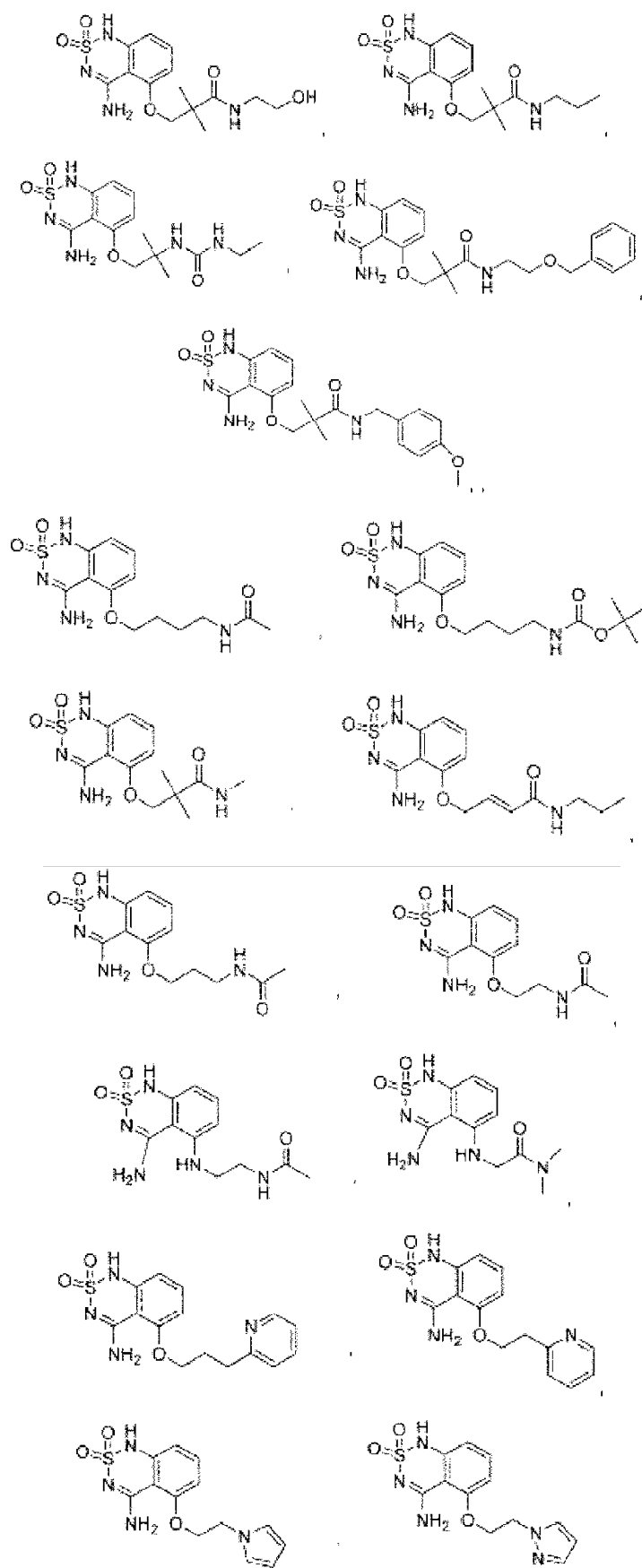


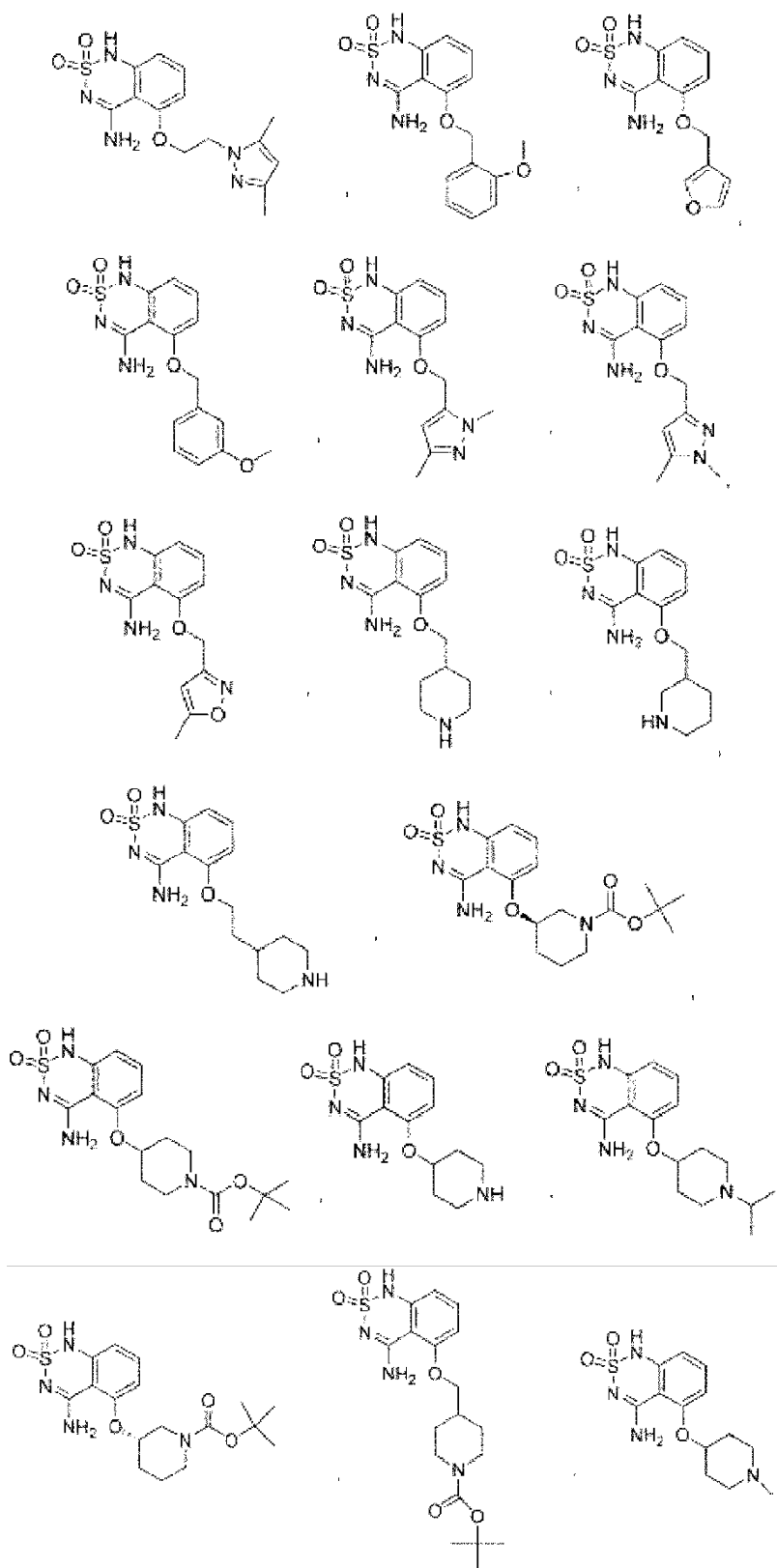


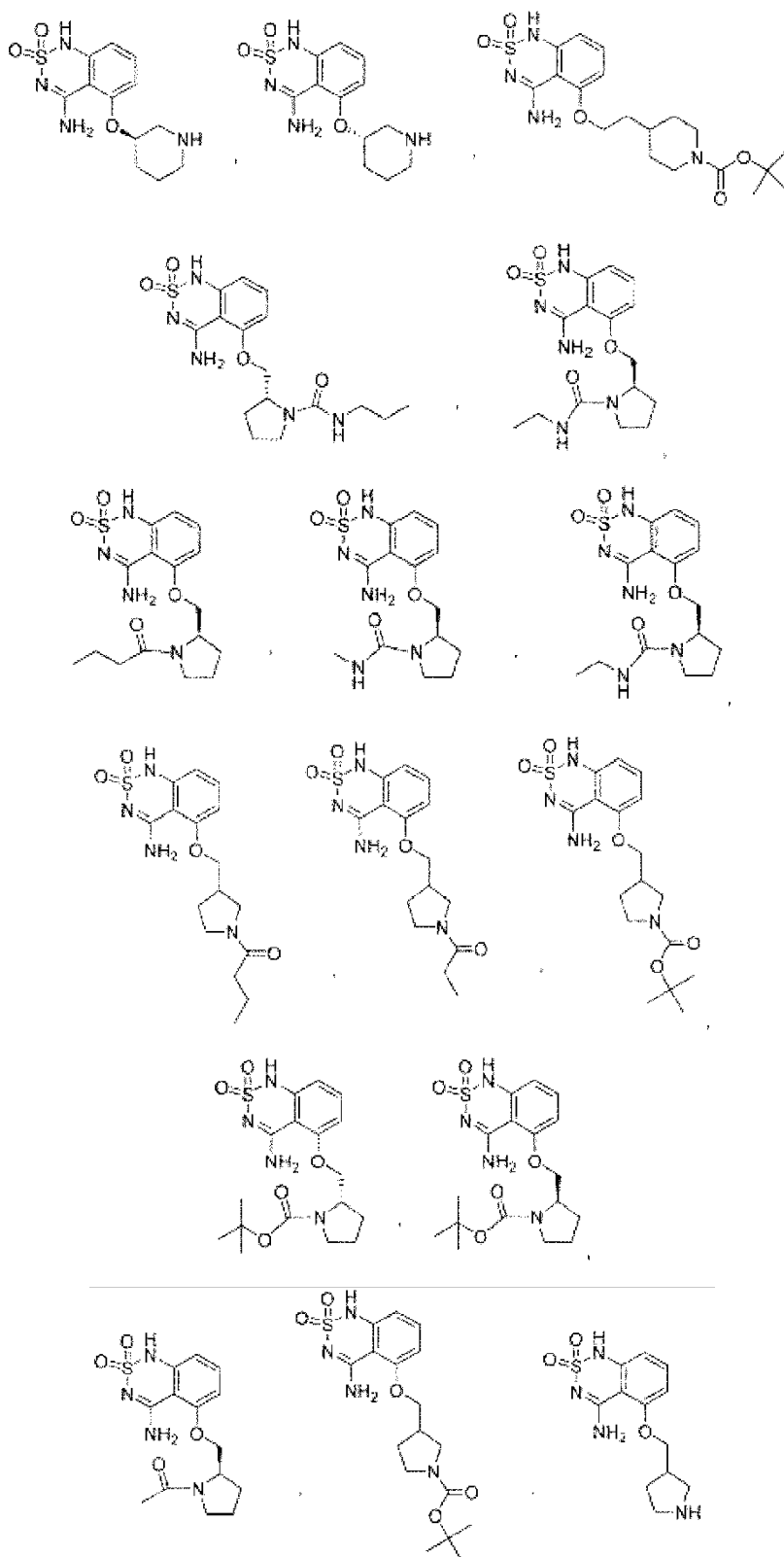


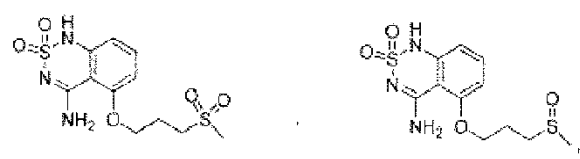
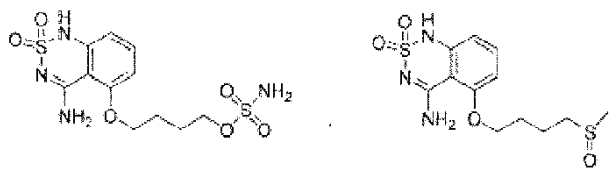
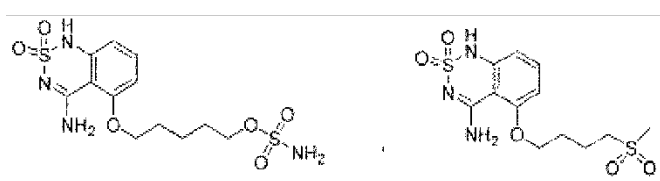
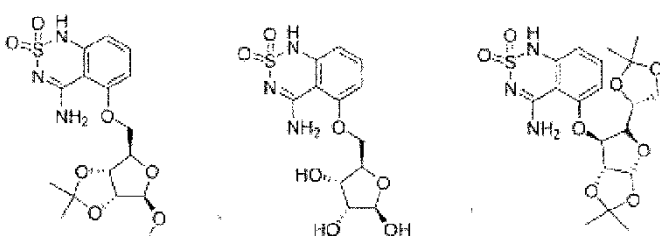
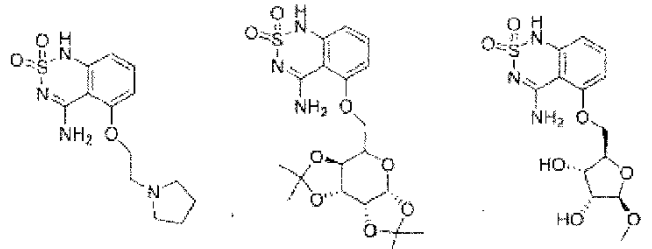
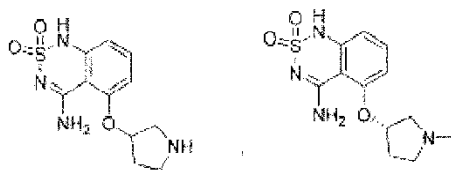
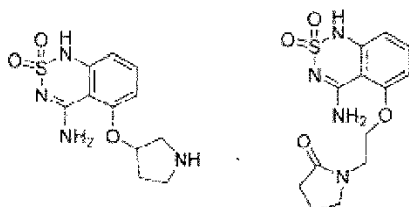
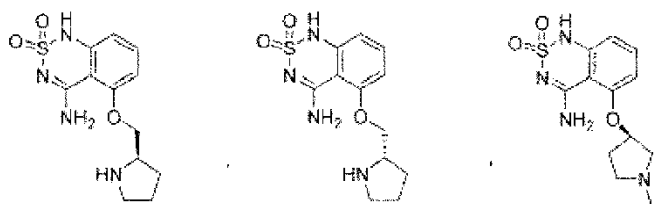


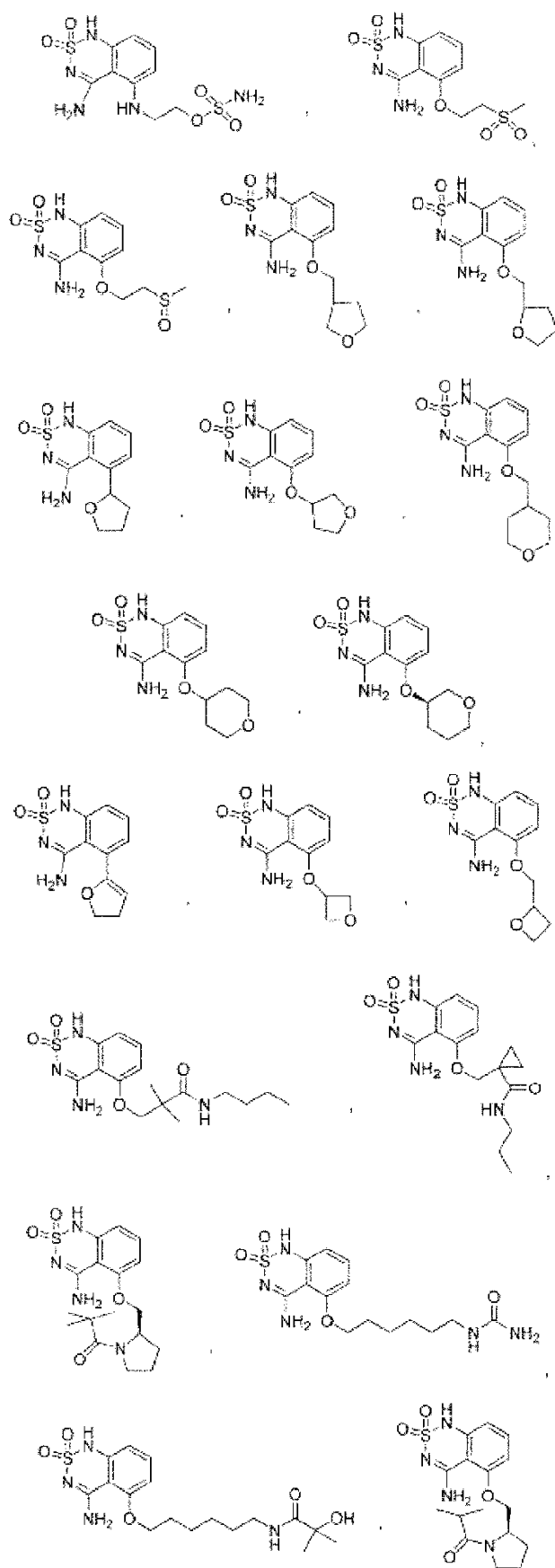


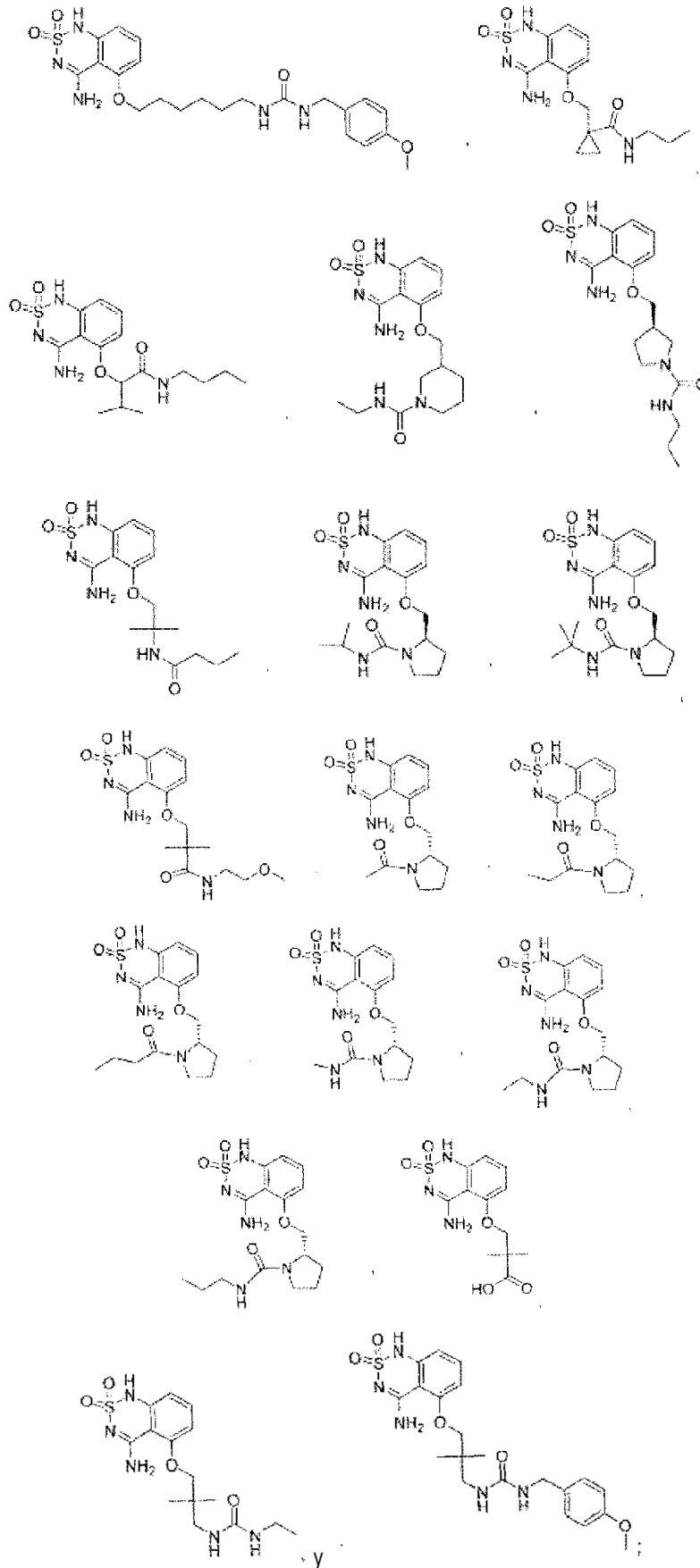


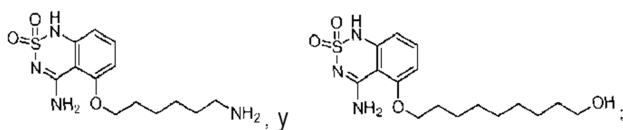






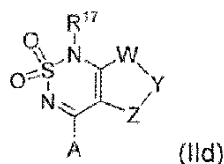






o un tautómero, sal o solvato del mismo.

10. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (IId):



5 en donde a)

W es -S-, NR²⁵, o -O-;

Y es -CR²⁶-;

Z es -C(R²⁷)-; y

W forma un enlace sencillo con Y y Z forma un doble enlace con Y;

10 o en donde b)

W es -C(R²⁴)-;

Y es -CR²⁶-;

Z es -S-, -NR²⁸-, o -O- y

W e Y forman un doble enlace e Y y Z forman un enlace sencillo;

15 o en donde c)

W es -S-, NR²⁵, -O-;

Y es -N-;

Z es -C(R²⁷)-; y

W e Y forman un enlace sencillo e Y y Z forman un doble enlace;

20 A es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halógeno, -CN, -NO₂, -OR⁹, -S(O)_nR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NHOR⁹, o -NR⁹R¹⁰;

25 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido; y

30 R²⁴ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -CN, -NO₂, -OR²⁹, -S(O)_nR²⁹, -NR²⁹R³⁰, -CONR²⁹R³⁰, -CO₂R²⁹, -SO₂NR²⁹R³⁰, o -NR²⁹SO₂R³⁰;

35 R²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halógeno, -CN, -NO₂, -OR³¹, -S(O)_nR³¹, -OCOR³¹, -NR³¹R³², -CONR³¹R³², -CO₂R³¹, -SO₂NR³¹R³², o -NR³¹SO₂R³².

R²⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo

sustituido, halógeno, -N, -NO₂, -OR³³, -S(O)₂R³³, -OCOR³³, -NR³³R³⁴, -CONR³³R³⁴, -COR³³, -CO₂R³³, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³³SO₂R³⁴ o alternativamente R²⁴ y R²⁶ o R²⁶ y R²⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

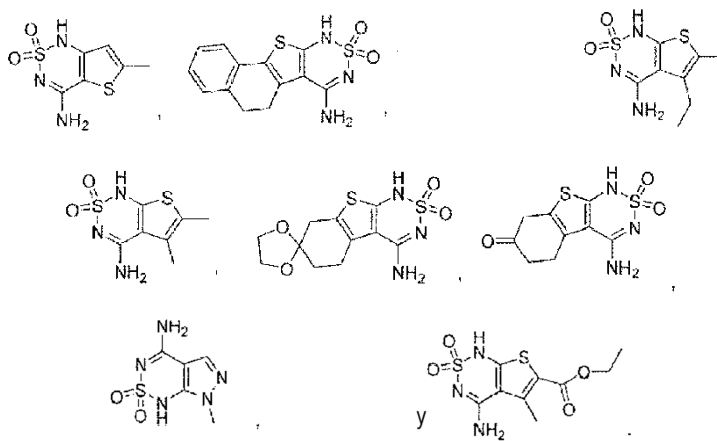
c, g, h e i son independientemente 0 o 1;

5 R²⁵ y R²⁸ son independientemente alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

10 R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, y R³⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente R²⁹ y R³⁰, R³¹ y R³² o R³³ y R³⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

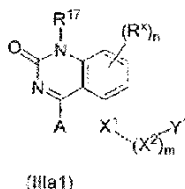
en donde los términos alquilo, alquilenilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo incluyen radicales cíclicos.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde A es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -OR⁹, -SR⁹, -CN, -NR⁹R¹⁰, o NR⁹CO₂R¹⁰; en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o alternativamente, R⁹ y R¹⁰, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; o R¹⁷ es hidrógeno, en donde opcionalmente R²⁶ y R²⁷ son independientemente hidrógeno, alcanilo sustituido, alcoxi, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico; o alternativamente, R²⁶ y R²⁷ junto con el o los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido; o en donde el compuesto de la reivindicación 10 tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



25 o un tautómero, sal o solvato del mismo.

12. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (IIIa1):



en donde,

30 A es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, -CN, -OR⁹, -NO₂, -S(O)₂R⁹, -NHOR⁹, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰, -CO₂R⁹, y -NR⁹CO₂R¹⁰;

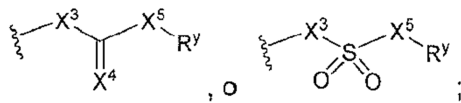
R¹⁷ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido;

X¹ es -CH₂-, -O-, -NR⁹, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

X² es alquilenilo, sustituido alquilenilo, heteroalquilenilo, o heteroalquilenilo sustituido;

m es 0 o 1;

Y¹ es cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, o



X³ y X⁵ son independientemente un enlace covalente, -O- o -NR⁹

X⁴ es O, NR⁹, N-OR⁹, o S;

- 5 R^x es halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

n es 0, 1, 2, o 3;

- 10 R^y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, -NR⁹R¹⁰

c es 0, 1, o 2; y

cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

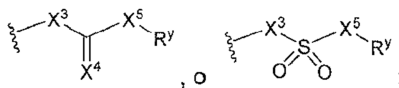
- 15 con la condición de que cuando X¹ es -O- o -S-, y m es cero; entonces X³ no es -O-;

en donde los términos alquilo, alquilenilo, alcanilo, alquilenilo y alquilenilo incluyen radicales cíclicos.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde

X¹ es -CH₂-; y

Y¹ es



20

o en donde

X¹ es -O- -NR⁹-, o -S-;

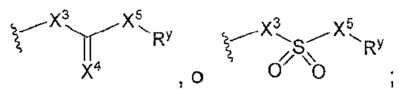
m es 0 o 1, y

Y¹ es cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; o en donde

- 25 X¹ es -O- -NR⁹-, o -S-;

m es 1, y

Y¹ es



- 30 14. Una composición ingerible que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un tautómero, sal o solvato del mismo.

15. La composición ingerible de la reivindicación 14, seleccionada del grupo que consiste en producto alimenticio o bebida, producto no comestible, una composición farmacéutica, y combinaciones de los mismos; o en donde la composición ingerible comprende

- 35 a) de aproximadamente 0,0001 ppm a aproximadamente 10 ppm del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un tautómero, sal o solvato del mismo; o

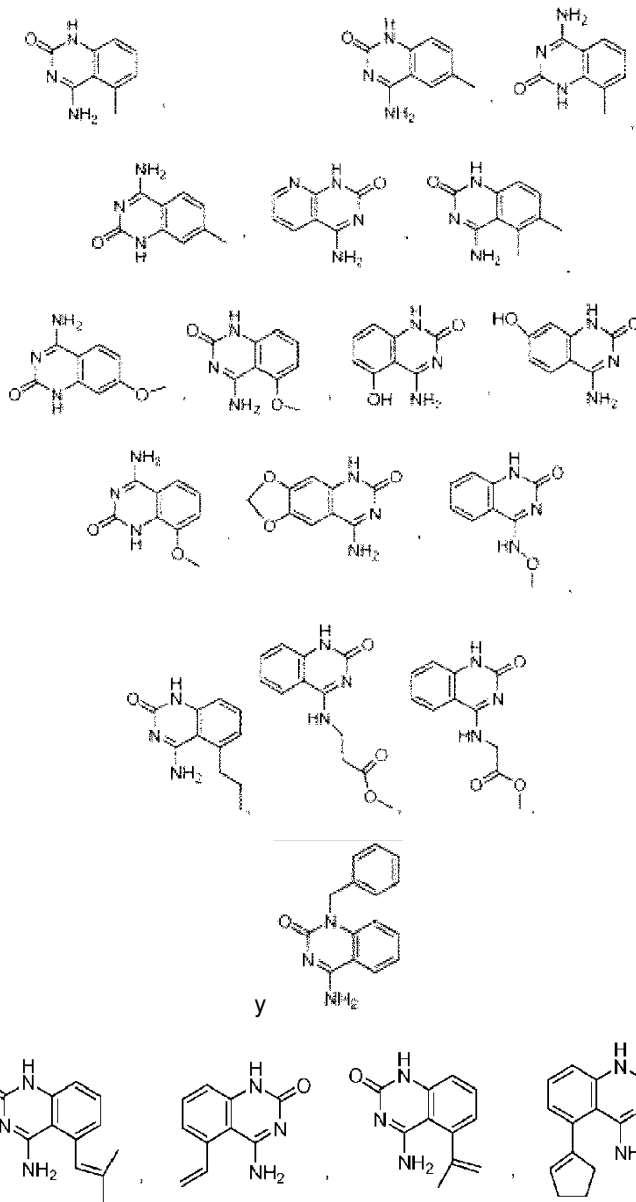
b) de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 100 ppm del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un tautómero, sal o solvato del mismo; o

c) de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 100.000 ppm del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un tautómero, sal o solvato del mismo; o

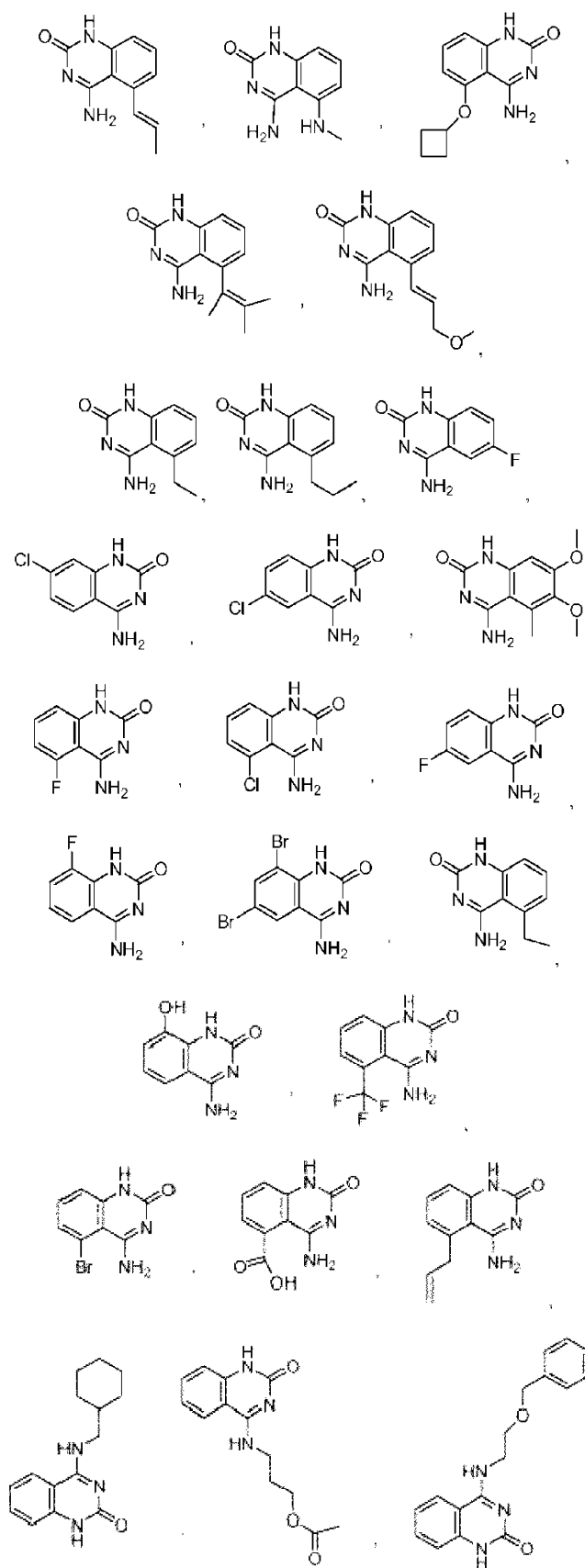
en donde la composición ingerible comprende además al menos una entidad de sabor dulce, en donde opcionalmente la entidad de sabor dulce se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, manosa, lactosa, tagatosa, maltosa, jarabe de maíz (que incluye jarabe de maíz con alto contenido en fructosa), D-triptófano, glicina, eritritol, isomalt, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalt, jarabe de glucosa hidrogenado (HGS), hidrolizado de almidón hidrogenado (HSH), esteviósido, rebaudiósida A, otros glucósidos basados en Stevia dulces, carrelamo, otros edulcorantes basados en guanidina, sacarina, acesulfamo-K, ciclamato, sucralosa, alitamo, mogrósido, neotamo, aspartamo, otros derivados de aspartamo, y combinaciones de los mismos; o en donde la composición ingerible se forma dentro de un concentrado sólido o líquido.

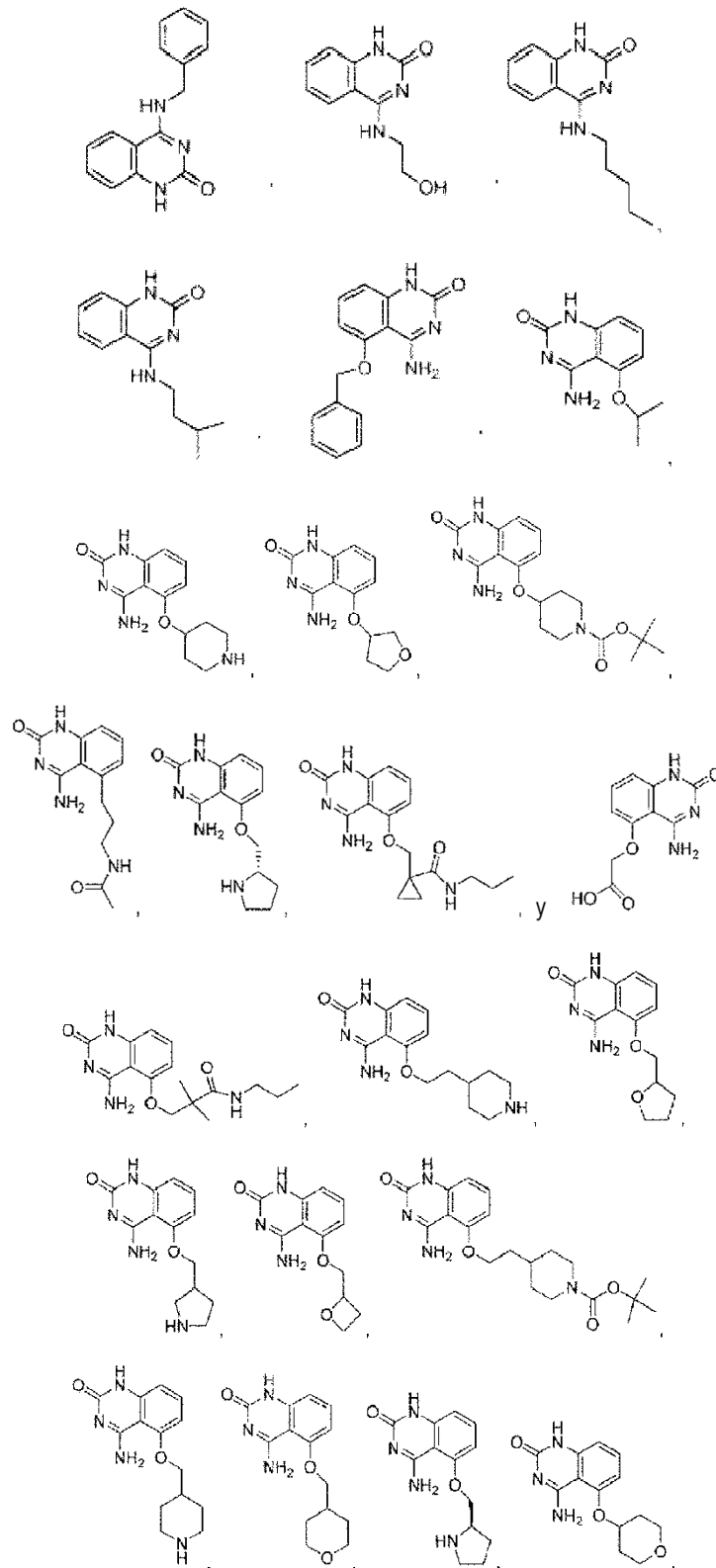
16. Un método de potenciación del sabor dulce de una composición ingerible que comprende poner en contacto la composición ingerible o su precursora con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o un tautómero, sal o solvato del mismo.

17. Un compuesto que tiene la fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



15





o un tautómero, sal o solvato del mismo.

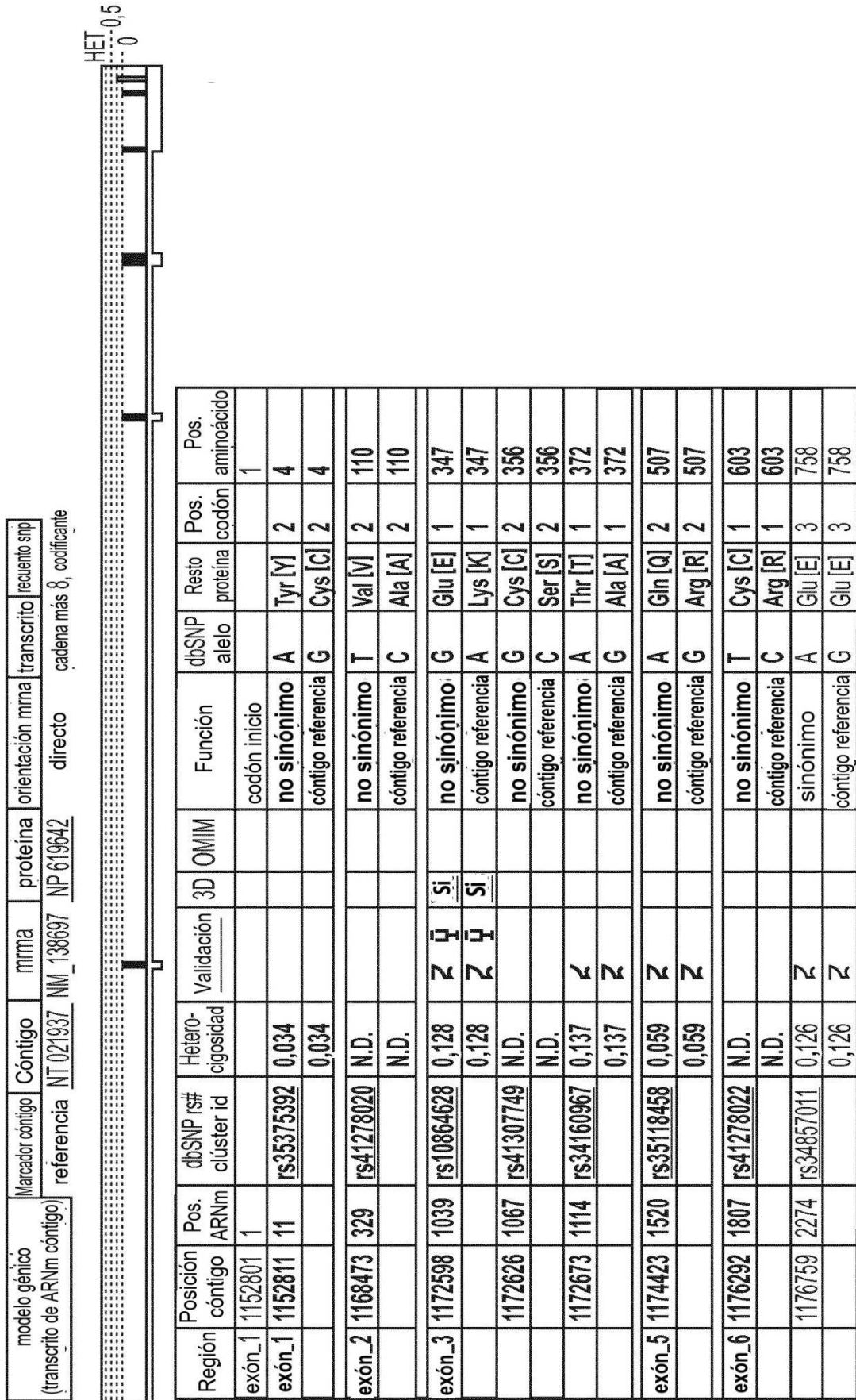
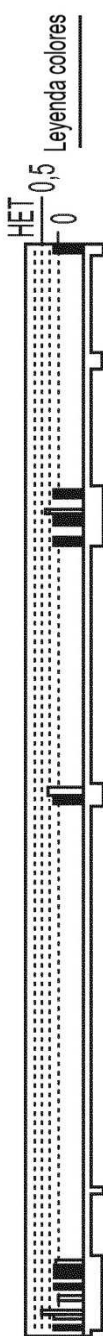


FIG. 1

modelo génico (transcrito de ARNm cóntigo)	Marcador cóntigo	Cóntigo	mima	proteína	orientación mma	transcrito	recuento snp
	referencia	NT 004610	NM_152232	NP 689418	inversa	cadena menos 17, codificante	



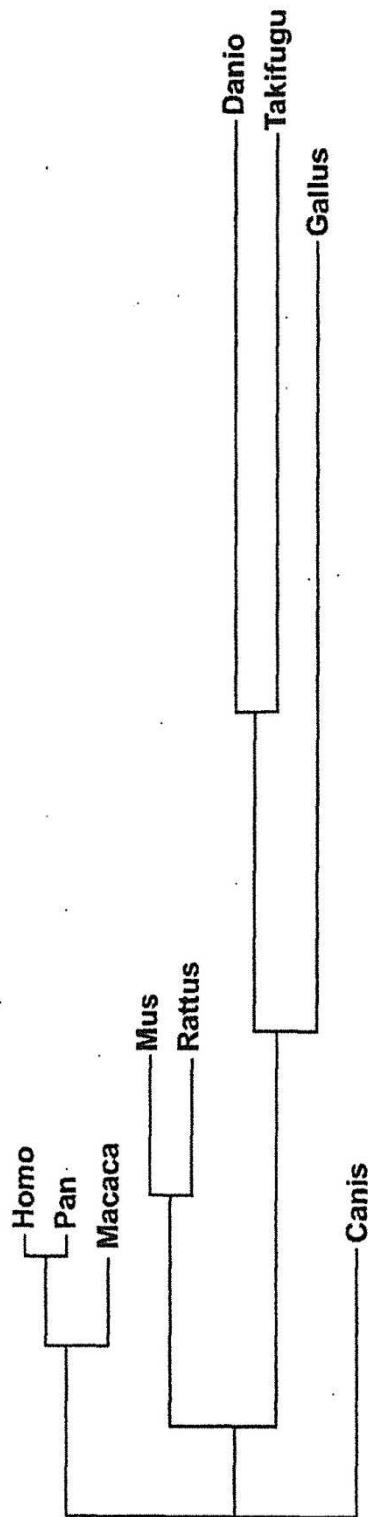
Región	Posición cóntigo	Pos. ARNm	dbSNP rs# clúster id	Heterocigosidad	Validación	3D	OMIM	Función	dbSNP alelo	Resto proteína	Pos. codón	Pos. aminoácido
exón_6	1990442	2514	<u>rs9988418</u>	0,074	✗			no sinónimo	A	Lys [K]	2	838
	1990585	2731	<u>rs12075191</u>	0,074	✗			cóntigo referencia	G	Arg [R]	2	838
				0,104	✗			sinónimo	T	Ile [I]	3	790
				0,104	✗			cóntigo referencia	C	Ile [I]	3	790
	1990636	2320	<u>rs12033832</u>	0,457	✗			sinónimo	T	Ser [S]	3	773
				0,457	✗			cóntigo referencia	C	Ser [S]	3	773
	1990843	2113	<u>rs34542537</u>	0,030	✗			sinónimo	T	Pro [P]	3	704
				0,030	✗			cóntigo referencia	C	Pro [P]	3	704
	1991007	1949	<u>rs41273165</u>	N.D.				no sinónimo	A	Met [M]	1	650
				N.D.				cóntigo referencia	G	Val [V]	1	650
	1991171	1785	<u>rs41273167</u>	N.D.				no sinónimo	C	Thr [T]	2	595
				N.D.				cóntigo referencia	T	Ile [I]	2	595
	1991235	1721	<u>rs6662276</u>	0,122	✗ ♀			no sinónimo	A	Thr [T]	1	574
				0,122	✗ ♀			cóntigo referencia	G	Ala [A]	1	574
	1991236	1720	<u>rs11805253</u>	N.D.	♂			sinónimo	T	Ala [A]	3	573
				N.D.	♂			cóntigo referencia	C	Ala [A]	3	573

FIG. 2A

exón_4	2000188	1457	<u>rs28374389</u>	N.D.						G	Val [V]	1	486
				N.D.						A	Ile [I]	1	486
	2000300	1345	<u>rs9439751</u>	N.D.						A	Leu [L]	3	448
				N.D.						G	Leu [L]	3	448
	2000315	1330	<u>rs35775756</u>	N.D.						T	Asp [D]	3	443
				N.D.						C	Asp [D]	3	443
exón_3	2005063	1244	<u>rs35605435</u>	N.D.						A	Ile [I]	1	415
				N.D.						G	Val [V]	1	415
	2005356	951	<u>rs34545913</u>	N.D.						C	Pro [P]	2	317
				N.D.						G	Arg [R]	2	317
	2005357	950	<u>rs34447754</u>	N.D.						G	Gly [G]	1	317
				N.D.						C	Arg [R]	1	317
	2005424	883	<u>rs28470550</u>	N.D.			Si			G	Thr [T]	3	294
				N.D.			'Si			T	Thr [T]	3	294
	2005735	572	<u>rs35874116</u>	N.D.						G	Val [V]	1	191
				N.D.						A	Ile [I]	1	191
exón_1	2010471	27	<u>rs9701796</u>	N.D.			⊗			G	Cys [C]	2	9
				N.D.			⊗			C	Ser [S]	2	9
exón_1	2010496	2											1

FIG. 2B

9 Especies



Solo mamíferos

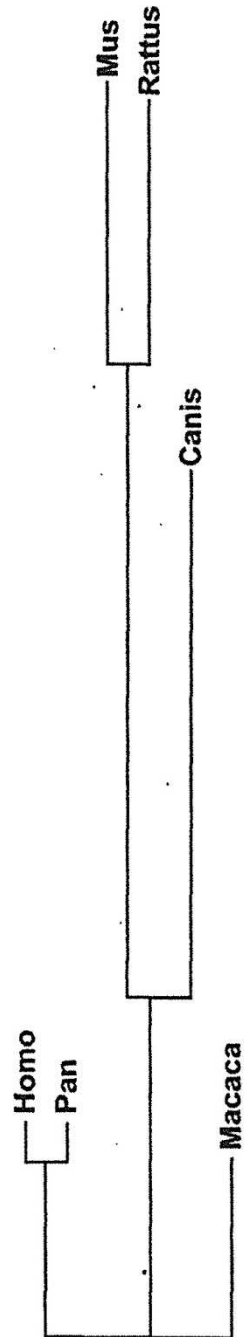


FIG. 3

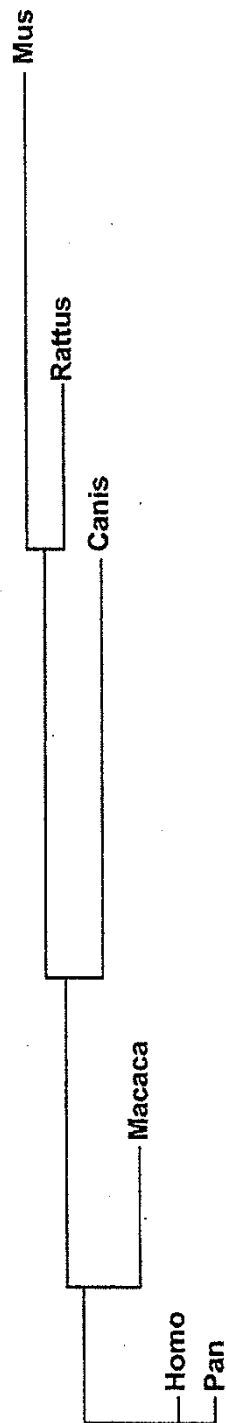


FIG. 4



FIG. 5

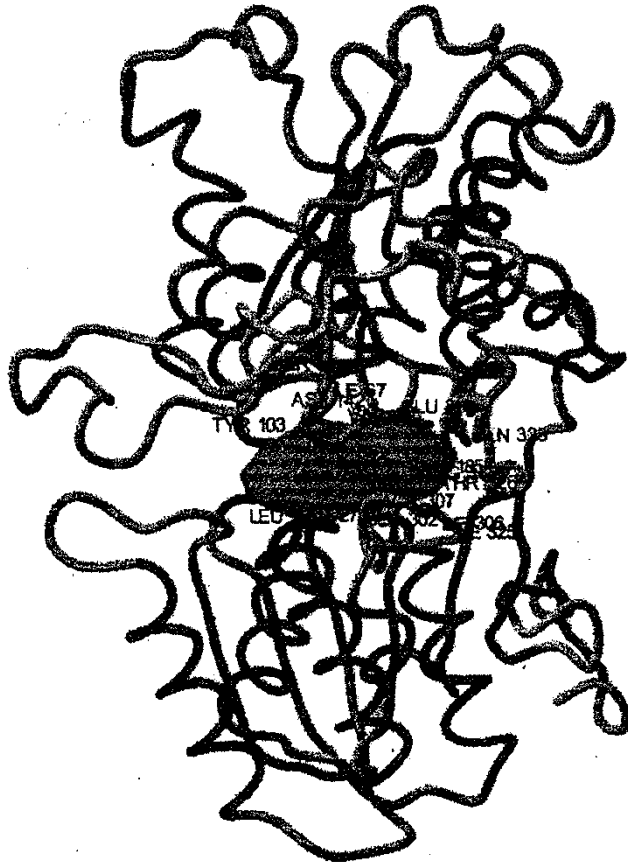


FIG. 6

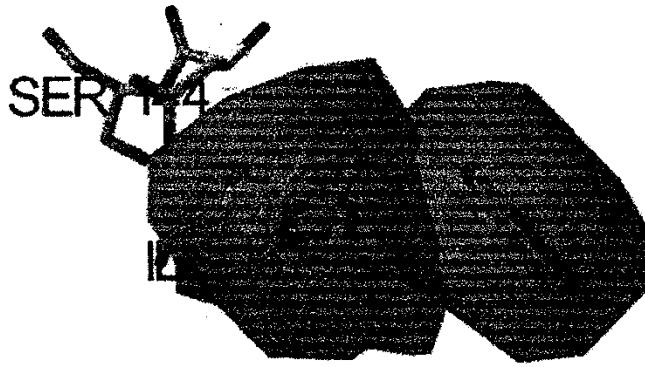


FIG. 7A

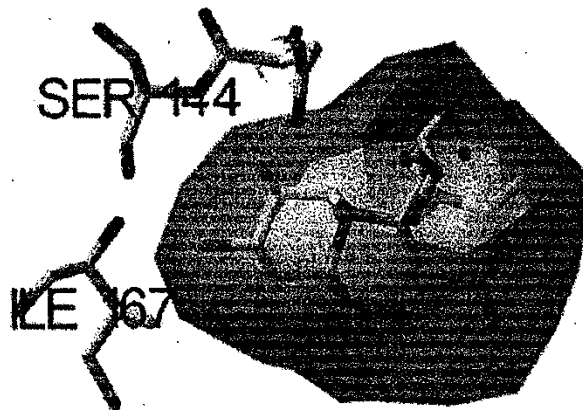


FIG. 7B

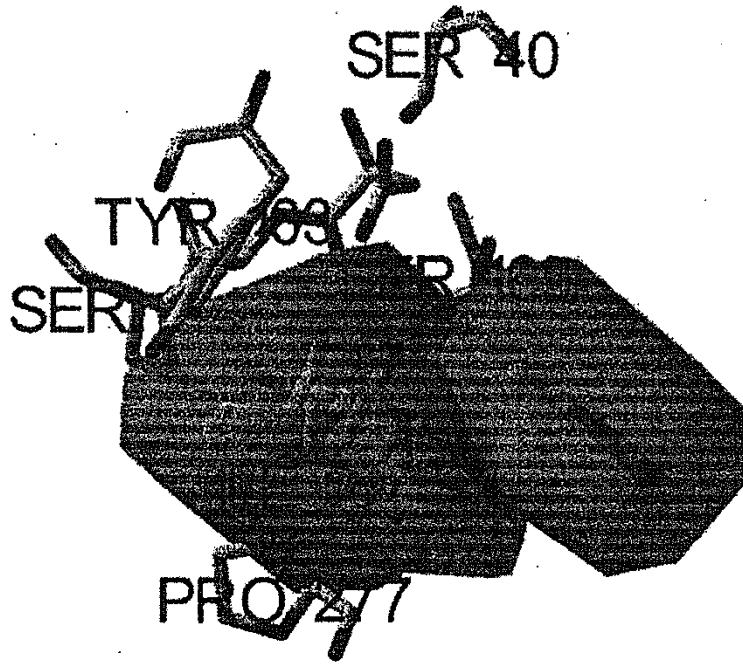


FIG. 8A

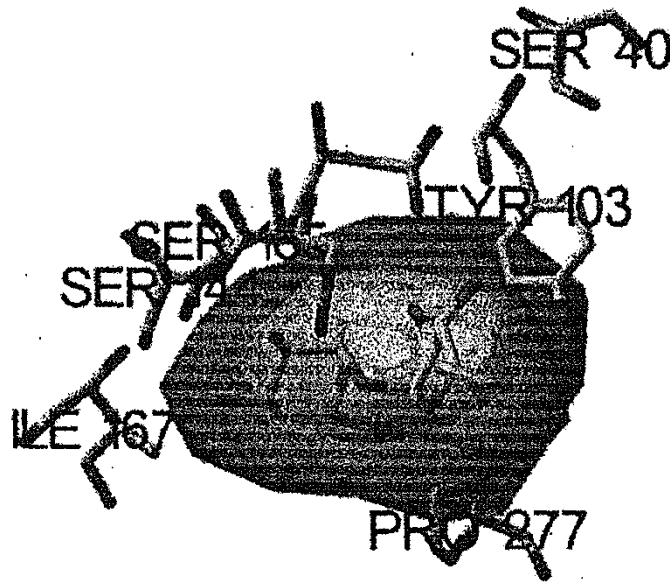


FIG. 8B

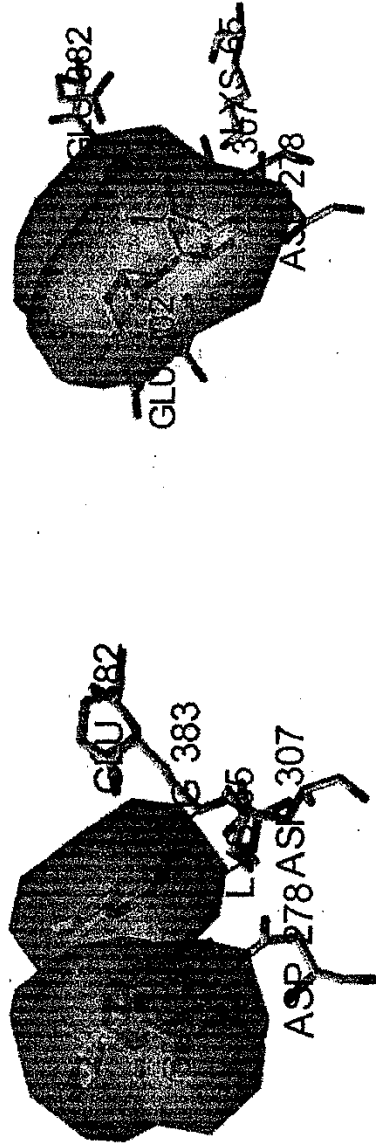


FIG. 9A

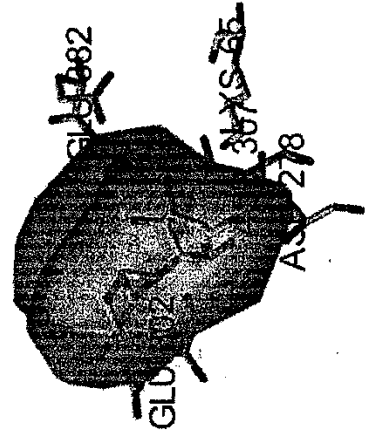


FIG. 9B

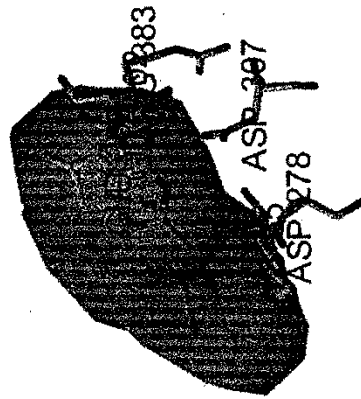


FIG. 9C

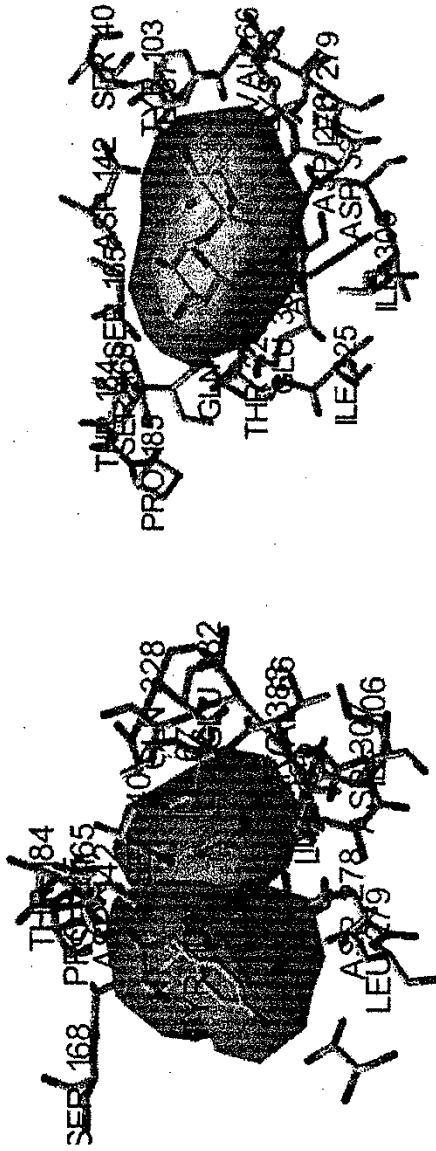


FIG. 10A

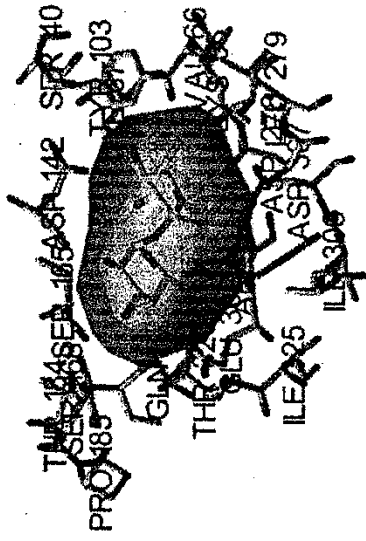


FIG. 10B

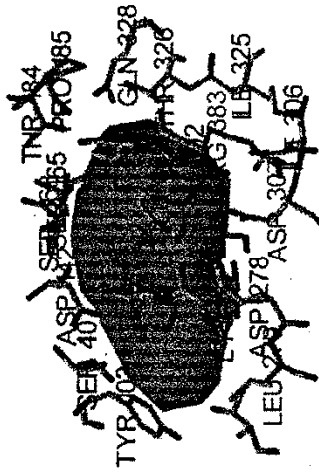


FIG. 10C

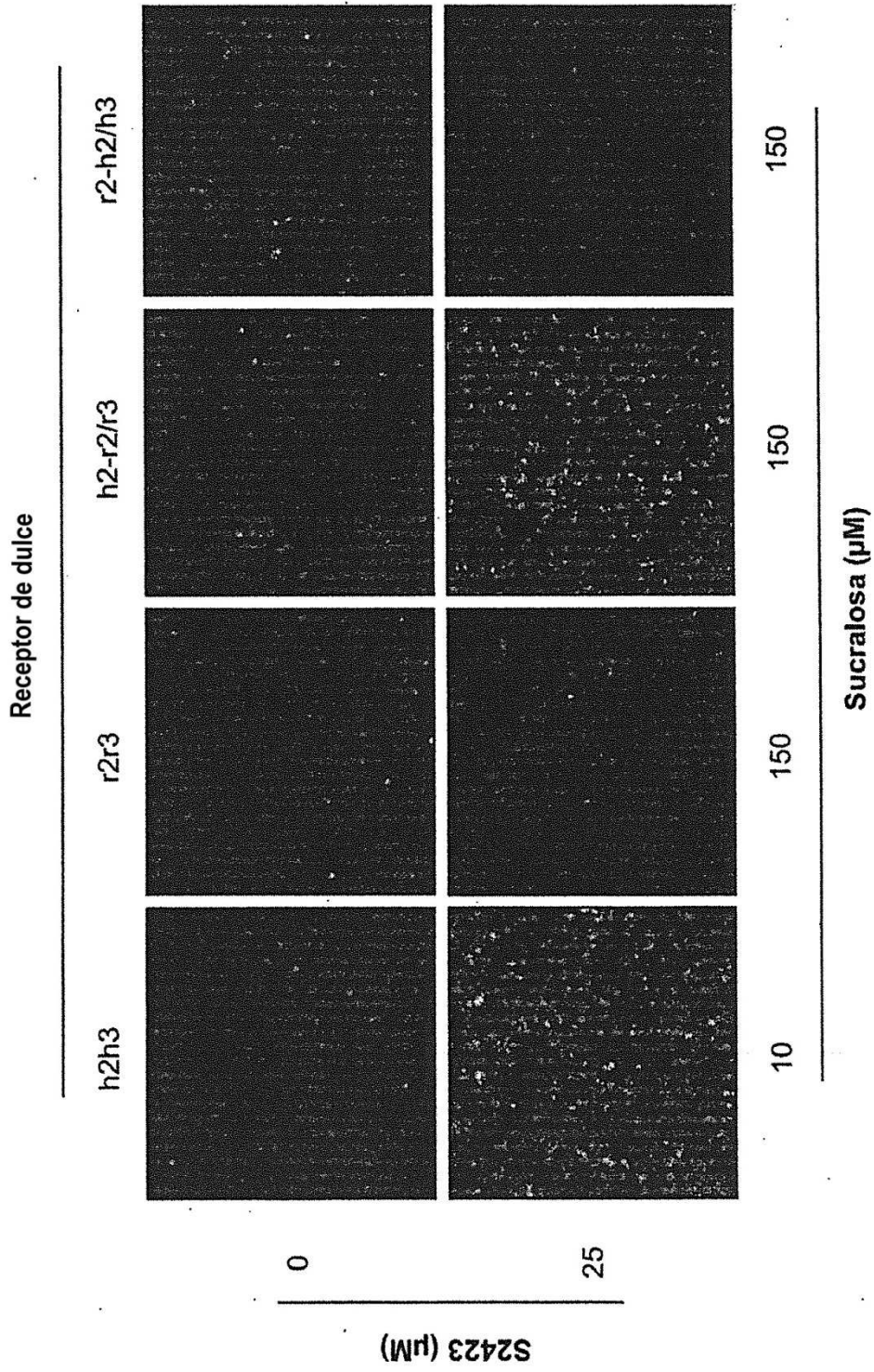


FIG. 11

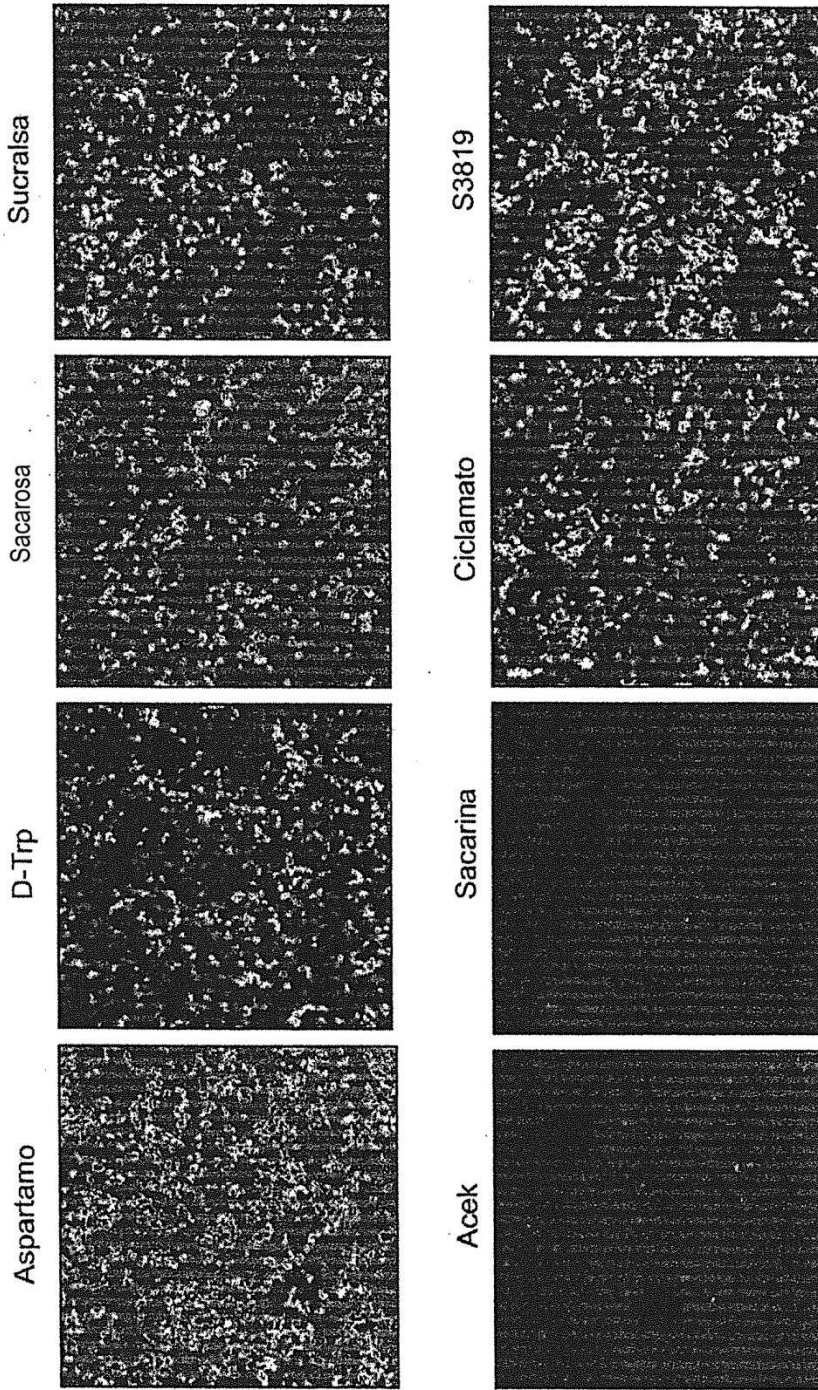


FIG. 12