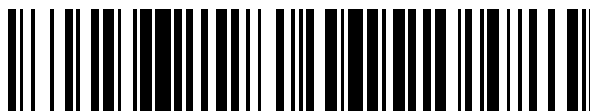


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 430**

51 Int. Cl.:

C07D 253/07 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2015 PCT/JP2015/062440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15163427**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2015 E 15782458 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3135668**

54 Título: **Novedoso compuesto de 1,2,4-triazina disustituida**

30 Prioridad:

24.04.2014 JP 2014090754

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2020

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)**

**3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**USHIROGOCHI, HIDEKI;
SASAKI, WATARU;
ONDA, YUICHI;
SAKAKIBARA, RYO y
AKAHOSHI, FUMIHIKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 774 430 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

Novedoso compuesto de 1,2,4-triazina disustituida

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un compuesto de 1,2,4-triazina disustituida novedoso el cual tiene un efecto inhibidor de la aldosterona sintetasa (en lo sucesivo también denominada como Cyp11B2) y es útil para la prevención y/o el tratamiento de varias enfermedades o afecciones asociadas con la aldosterona y una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior.

Antecedentes

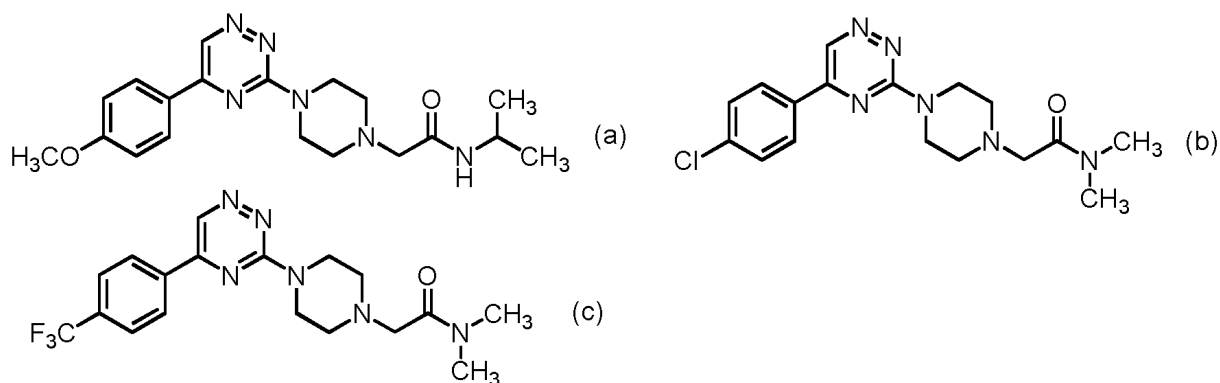
La aldosterona es un ligando específico para un receptor mineralcorticoide (en lo sucesivo también denominado como MR) y uno de los mediadores para el sistema renina- angiotensina-aldosterona (RAAS). La aldosterona se produce principalmente en la glándula adrenal y ha sido considerada como una hormona mineralcorticoide que regula el metabolismo de sodio y agua al afectar el túbulo distal del riñón. En un estudio reciente, se ha demostrado que la aldosterona se produce en diversos tejidos tales como el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro, y que el MR se distribuye ampliamente a tejidos tales como los tejidos cardiovasculares. Por lo tanto, la aldosterona es reconocida como una hormona de riesgo que ejerce varios efectos nocivos sobre los tejidos cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardíaca y necrosis; mayor efecto de las catecolaminas, y disminución de una reacción de los barorreceptores), además de, como un factor de exacerbación de la hipertensión.

Un medio de bloqueo de un efecto de la aldosterona es un método eficaz para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares asociadas con dicha aldosterona y un receptor de la misma. Un antagonista de MR (por ejemplo, eplerenona o espironolactona), que tiene una afinidad por MR y bloquea su función de receptor, ya se ha utilizado para el tratamiento de la hipertensión. En grandes ensayos clínicos (RALES y EPHEsus), se confirmó que, mediante la administración combinada del antagonista de MR y un agente terapéutico convencional tal como un inhibidor de la ACE, una tasa de hospitalización, y una tasa de mortalidad causada por enfermedades cardíacas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa se redujeron significativamente, y que el pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio se mejoró significativamente (documentos no de patente 1 y 2). Por otra parte, el antagonista de MR (por ejemplo, espironolactona o eplerenona) tiene graves efectos adversos específicos (por ejemplo, hipercalcemia). Adicionalmente, el uso de la espironolactona a menudo se asocia con la ginecomastia, trastornos menstruales, la disfunción eréctil. Por consiguiente, se desea desarrollar un compuesto para el tratamiento de una enfermedad asociada con la aldosterona que no tenga tal efecto adverso y que tenga una mayor seguridad. Se ha propuesto un inhibidor de la aldosterona sintetasa (Cyp11B2) como un enfoque alternativo desde el punto de vista anterior (es decir, otro enfoque para el bloqueo o la reducción de un efecto de la aldosterona).

Cyp11B2 es una enzima del citocromo P450 y se conoce como una enzima que cataliza una serie de reacciones que conducen desde la 11-desoxicorticosterona (es decir, un precursor de la aldosterona) hasta la aldosterona. Cyp11B2 se expresa principalmente en una capa esférica de la corteza suprarrenal y el nivel de aldosterona en plasma se regula mediante la actividad enzimática de Cyp11B2 presente en la glándula suprarrenal. Adicionalmente, se ha confirmado que la aldosterona se expresó en algunos tejidos distintos de las glándulas adrenales tales como el sistema cardiovascular, el riñón, tejido adiposo y el cerebro, así como, ha llamado la atención que los trastornos de órganos se asociaron con la aldosterona, que se produjo localmente en cada órgano. Se ha informado que un inhibidor de Cyp11B2 inhibió la producción de la aldosterona a través de estudios que utilizan la enzima y células en cultivo, y que el inhibidor tuvo un efecto supresor contra la producción de la aldosterona y cualquier efecto terapéutico a través de estudios que utilizan varios modelos de animales experimentales. Además, se ha confirmado que un inhibidor de Cyp11B2 mostró un efecto reductor del nivel de aldosterona en plasma y un efecto reductor del nivel de aldosterona en orina, así como un efecto antihipertensivo en pacientes hipertensos y pacientes con aldosteronismo primario (documentos no de patente 3 y 4). Un enfoque muy factible para el establecimiento de una terapia eficaz para diversas enfermedades asociadas con la aldosterona es encontrar un medio para la inhibición de una ruta de biosíntesis de la aldosterona.

Anteriormente, aunque los compuestos de aril piridina (documento de patente 1), los compuestos de piridina sustituidos con bencimidazol (documento de patente 2) se conocen como un compuesto que tiene una actividad inhibidora de la aldosterona sintetasa (Cyp11B2), no se ha informado que un compuesto de 1,2,4-triazina tal como un compuesto de la presente invención tuviera una actividad inhibidora de la aldosterona sintetasa. Adicionalmente, los compuestos de 1,2,4-triazina de las siguientes fórmulas (a), (b) y (c):

[Fórmula Química 1]



se enumeran en una base de datos comercial de compuestos (Registro) como los Nos. de Acceso: 1070398-58-1, 1069628-74-5, 1060824-77-2. Sin embargo, no queda claro qué tipo de actividad fisiológica tienen estos compuestos.

DOCUMENTO(S) DE LA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTO(S) DE PATENTE

[Documento de patente 1] WO2010/130796
[Documento de patente 2] WO2012/012478

DOCUMENTO(S) NO DE PATENTE

[Documento no de patente 1] New England Journal of Medicine, 1999; 341: p.709- 717
[Documento no de patente 2] New England Journal of Medicine, 2003; 348: p.1309-1321
[Documento no de patente 3] Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013; 313: p.1385-1401
[Documento no de patente 4] Current Hypertension Reports, 2013; p. 484-488 T. Hakki et al., J. Steroid Biochemistry & Molecular Biology 125 (2011), 120-128 y US 2010/0292225 describen otros derivados de pirimidina o triazina como inhibidores de la aldosterona sintasa.

Breve descripción de la invención

PROBLEMA QUE SERÁ RESUELTO POR MEDIO DE LA INVENCION

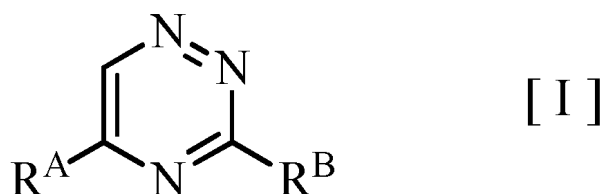
La presente invención se refiere a un compuesto de 1,2,4-triazina disustituido novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual tiene un efecto inhibidor de la aldosterona sintetasa (Cyp11B2). El compuesto de la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de varias enfermedades o afecciones asociadas con la aldosterona.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

En particular, la presente invención es de la siguiente manera:

La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula [I]:

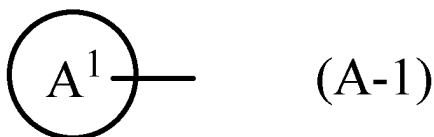
[Fórmula Química 2]



en donde

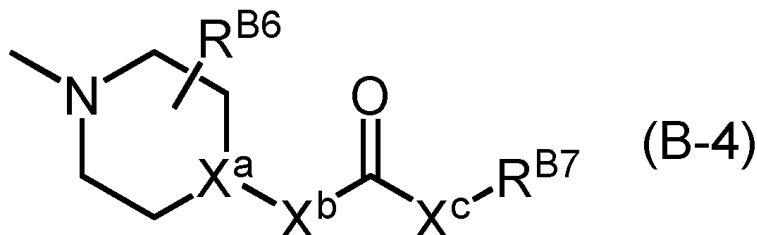
R^A es
un grupo de la siguiente fórmula (A-1):

[Fórmula Química 3]



en donde el anillo A^1 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido; y un grupo de la siguiente fórmula (B-4):

[Fórmula Química 8]



en donde X^a representa CR^{3a} o N,

(i) cuando X^a representa CR^{3a} ,

X^b representa CHR^{3b} , X^c representa O o NR^{4c} ,
 X^b representa O, X^c representa NR^{4c} , o
 X^b representa NR^{4b} , X^c representa O, NR^{4c} , o CHR^{3c} ,

(ii) cuando X^a representa N,

X^b representa CHR^{3b} o $C(=O)$, X^c representa NR^{4c} , o
 X^b representa NR^{4b} , X^c representa CHR^{3c} ;

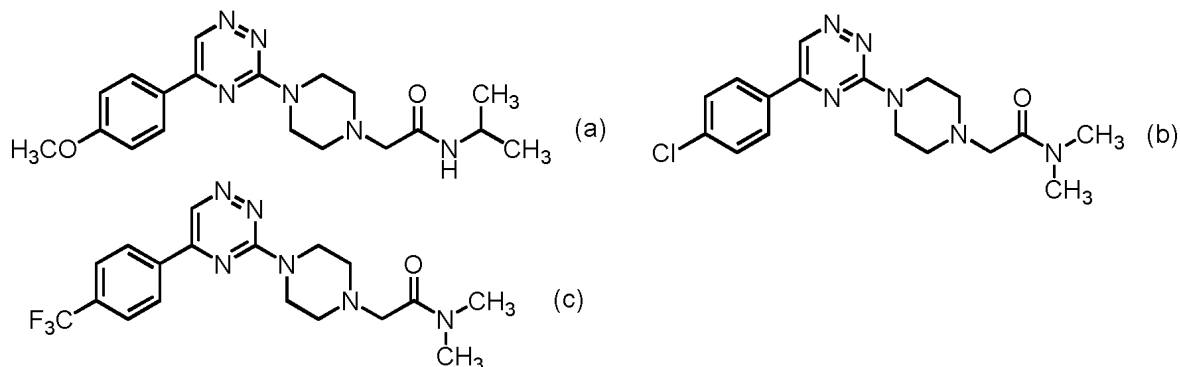
R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, o un grupo amino,
 cada uno de R^{3b} y R^{3c} representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un
 átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo alquilo,
 cada uno de R^{4b} y R^{4c} representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un
 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, y un grupo cicloalquilo;
 R^{B6} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
 R^{B7} representa

- (i) un grupo alquilo que puede estar sustituido,
- (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido,
- (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido,
- (iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o
- (v) un átomo de hidrógeno, o,

cuando X^c representa NR^{4c} , R^{B7} y R^{4c} se unen entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático, que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a condición de que las siguientes fórmulas (a), (b) y (c):

[Fórmula Química 11]



5 estén excluidas.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto [I] anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. Además, la presente invención se refiere al compuesto [I] anterior para usarse en la prevención o el tratamiento de varias enfermedades o afecciones asociadas con la aldosterona.

Efectos de la invención

Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente actividad inhibidora contra la aldosterona sintetasa (Cyp11B2), y por lo tanto, es útil para la prevención o el tratamiento de varias enfermedades y/o estados de enfermedad provocados por un aumento del nivel de la aldosterona y/o la sobreproducción de la aldosterona, tales como hipertensión, aldosteronismo primario, o para la mejora del pronóstico de estas enfermedades.

Modalidades preferidas de la invención

Las definiciones de cada grupo se pueden combinar libremente a menos que se indique lo contrario.

En la presente invención, alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos (C₁₋₆). En particular, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 carbonos (C₁₋₄) es preferible. En particular, alquilo incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-amilo, n-pentilo y n-hexilo. En particular, metilo, etilo, i-propilo, o t-butilo es preferible.

Cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monocíclico que contiene de 3 a 8 carbonos (C₃₋₈) y adamantilo. Adicionalmente, cicloalquilo también incluye un grupo en donde los dos átomos de carbono que constituyen el anillo son unidos transversalmente por un grupo alquileo para formar un anillo biciclo. En particular, cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo.

Cicloalquenilo se refiere a un grupo cíclico que contiene de 3 a 7 carbonos (C₃₋₇) que tiene por lo menos un doble enlace. En particular, cicloalquenilo incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo.

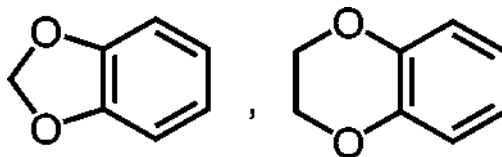
Alcoxi se refiere a un grupo monovalente en donde el alquilo anterior se une al oxígeno. Alcoxi incluye un alquilo-O- de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos (C₁₋₆). Alquilo-O- que contiene de 1 a 4 carbonos (C₁₋₄) es preferible. En particular, alcoxi incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, t-butoxi.

Alquileo se refiere a un grupo divalente de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos (C₁₋₆). Alquileo que contiene de 1 a 4 carbonos (C₁₋₄) es preferible. En particular, alquileo incluye metileno, etileno, trimetileno, y tetrametileno.

Alquenileno se refiere a un grupo divalente de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 carbonos (C₂₋₆) que tiene por lo menos un doble enlace. Alquenileno que contiene de 2 a 4 carbonos (C₂₋₄) es preferible. En particular, alquenileno incluye vinileno, y propenileno.

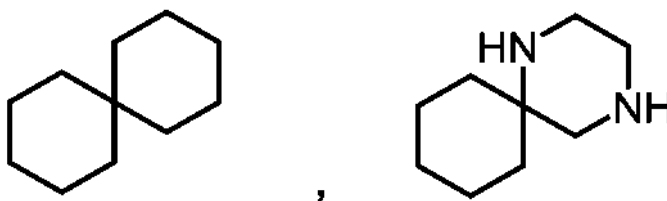
Alquilendioxi se refiere a un grupo divalente en donde ambos extremos del alquileo se unen al oxígeno. En particular, alquilendioxi incluye -O-alquileo-O- que contiene de 1 a 6 carbonos (C₁₋₆). "-O-Alquileo-O-" que contiene de 1 a 4 carbonos (C₁₋₄) es preferible. Por ejemplo, un grupo en donde un grupo fenilo está sustituido con alquilendioxi incluye las siguientes estructuras.

[Fórmula Química 12]



- 5 Adicionalmente, una estructura en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en un grupo cicloalquilo se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo (en donde el grupo alquileo puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la cadena de alquileo, que se seleccionan independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre) se refiere a, por ejemplo, las siguientes estructuras.

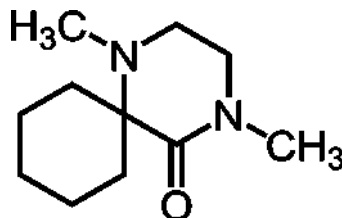
10 [Fórmula Química 13]



- 15 Además, una estructura en donde dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en un grupo cicloalquilo se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener de 1 a 3 heteroátomos en la cadena de alquileo, que se seleccionan independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre) se refiere a, por ejemplo, las siguientes estructuras.

20

[Fórmula Química 14]



- 25 Halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El flúor y el cloro son preferibles.

Haloalquilo significa el alquilo anterior sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y es preferiblemente trifluorometilo.

- 30 Alcoxialquilo significa el alquilo anterior sustituido con 1 a 2 grupos alcoxi, y es preferiblemente metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo.

- 35 Alcanoilo se refiere a un grupo monovalente en donde un grupo carbonilo se une al alquilo anterior. Alcanoilo incluye un alquilo-CO- de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 carbonos (C₁₋₆). Alquilo-CO- que contiene de 1 a 4 carbonos (C₁₋₄) es preferible. En particular, alcanoilo incluye acetilo, propionilo, pivaloilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, y heptanoilo.

Arilo se refiere a un grupo hidrocarburo aromático de 6 a 10 miembros, y un arilo monocíclico o bicíclico es preferible. En particular, arilo incluye fenilo y naftilo, y especialmente, fenilo es preferible.

- 40 Arilo parcialmente hidrogenado se refiere al arilo anterior que está parcialmente hidrogenado, e incluye, por ejemplo, un grupo cíclico formado por la condensación entre un grupo fenilo y un grupo cicloalquilo, así como también un grupo cíclico formado por la condensación entre un grupo fenilo y un grupo cicloalqueno. En particular, incluye dihidrofenilo, ciclohexenilo, indanilo, tetrahidronaftilo.

- 45 Preferiblemente, arilo que puede estar parcialmente hidrogenado es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y ciclohexenilo.

Heteroarilo se refiere a un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno, y un heteroarilo monocíclico o bicíclico es preferible. Más preferiblemente, heteroarilo es un

- heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno. Adicionalmente, otro heteroarilo preferible es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, y adicionalmente puede contener 1 heteroátomo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno. En particular, heteroarilo incluye pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, benzopiranilo.
- 10 Heteroarilo parcialmente hidrogenado se refiere al heteroarilo anterior que está parcialmente hidrogenado, e incluye, por ejemplo, un grupo cíclico formado por la condensación entre un grupo fenilo y un grupo heterocíclico alifático. En particular, heteroarilo parcialmente hidrogenado incluye imidazolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, tetrahidroimidazopiridilo, isoindolinilo.
- 15 Heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado incluye pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, benzopiranilo, dihidrobenzopiranilo. Tienilo, piridilo, indolilo, indazolilo, isoquinolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, y benzotiazolilo son preferibles. Por ejemplo,
- 20 heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado representado por R^A en la fórmula general [I] anterior incluye pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzopiranilo, dihidrobenzopiranilo. Tienilo, piridilo, indolilo, indazolilo, isoquinolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, y benzotiazolilo son preferibles.
- 25 Además, en otro ejemplo preferible, heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado incluye isoindolinilo. Por ejemplo, heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado representado por R^B en la fórmula general [I] anterior incluye isoindolinilo.
- 30 Un anillo heterocíclico alifático se refiere a un grupo cíclico de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno. Adicionalmente, un anillo heterocíclico alifático también incluye un grupo en donde los dos átomos de carbono que constituyen el anillo son unidos transversalmente por un grupo alquileo para formar un anillo biciclo. En particular, azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homomorfolino, tetrahidropirano, tetrahidropiranilo, azabiciclo[2.2.2]octil(quinuclidino), azabiciclo[3.2.1]octilo, oxabiciclo[3.3.1]nonilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, oxo-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, son preferibles.
- 35 Adicionalmente, otro ejemplo preferible del anillo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que contiene por lo menos 1 átomo de nitrógeno, y adicionalmente puede contener 1 heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno. En particular, el anillo heterocíclico alifático incluye azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homomorfolino, azabiciclo[2.2.2]octil(quinuclidino), azabiciclo[3.2.1]octilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo.
- 40 En todavía otro ejemplo preferible, el anillo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno. En particular, el anillo heterocíclico alifático incluye oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidino, piperidino, y homopiperidino.
- 45 Carbonilo heterocíclico alifático se refiere a un grupo en donde un grupo carbonilo está unido al anillo heterocíclico alifático anterior, y un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros-(CO)- que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno. Especialmente, un anillo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros-(CO)- que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
- 50 [2.] Como una modalidad, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [1],
 en donde
 un sustituyente de un grupo fenilo que puede estar sustituido, representado por el anillo A^1 en la fórmula (A-1) anterior es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcohalquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,
 R^B es
 un grupo de la fórmula (B-4) anterior:
- 60 en donde un sustituyente de (i) el grupo alquilo que puede estar sustituido, representado por R^{B7} , es 1 a 4
- 65

grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, un grupo alcóxicarbonilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo arilo; un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbonilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alcóxicarbonilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alquilsulfonilo,

un sustituyente de (ii) el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) el grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, y (iv) el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido representado por R^{B7} es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcóxicarbonilo y un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo heterocíclico alifático, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo arilo; un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbonilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alcóxicarbonilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alquilsulfonilo, o cuando R^{B7} es (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, o (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono que constituye el anillo se pueden unir entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquilenos que puede estar sustituido (en donde un sustituyente del grupo alquilenos es un grupo oxo o un grupo alquilo, y el grupo alquilenos puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno),

en R^{B7} , arilo es arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heteroarilo es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, o cuando X^C es NR^{4C} , y R^{B7} y R^{4C} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es un grupo hidroxilo, y el grupo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno distinto del átomo de nitrógeno al cual R^{B7} y R^{4C} están unidos,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con las modalidades [1] o [2],

en donde

en un grupo representado por la fórmula [A-1] anterior, el anillo A^1 es

un grupo fenilo que puede estar sustituido,

en donde

un sustituyente del grupo fenilo puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,

en un grupo de la fórmula [B-4] anterior,

R^{B7} es (i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, (iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o (v) un átomo de hidrógeno, o

cuando X^c representa NR^{4c} , R^{B7} y R^{4c} se pueden unir entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, en donde

(i) un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanilo, un grupo alcocarbonilo, y un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcanilo, y un grupo alquilsulfonilo,

(ii) un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo, o

dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener, en la cadena de alquileo, de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre),

(iii) un sustituyente del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcocarbonilo, y un grupo alquilsulfonilamino, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo heterocíclico alifático, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo oxo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo heteroarilo; y un grupo fenilo,

(iv) un sustituyente del grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo heterocíclico alifático; y un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, y un grupo alquilsulfonilo,

en los incisos (i) a (iv) anteriores, un anillo heterocíclico alifático se selecciona a partir de azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tioranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octil(quinuclidinilo), 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo,

el anillo heterocíclico alifático en el carbonilo heterocíclico alifático se selecciona a partir de azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tioranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octil(quinuclidinilo), 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo,

el heteroarilo se selecciona a partir de pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, o benzopiranilo,

el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado se selecciona a partir de un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazinilo, un grupo triazinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo isoindolinilo, un grupo indazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo tetrahydroimidazopiridilo, un grupo benzopiranoilo, o un grupo dihidrobenzopiranoilo, o cuando X^c es NR^{4c} , y R^{B7} y R^{4c} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico alifático es un grupo seleccionado a partir de azetidinio, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, u homomorfolinilo;

[4.] Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [3] anterior, en donde

(A) R^a es un grupo representado por la fórmula (A-1) anterior:
en donde R^A es

un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcohalquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,

R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:
en donde

R^{B7} es (i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, o (iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o, cuando X^c representa NR^{4c} , R^{B7} y R^{4c} se unen entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático, que puede estar sustituido con un grupo alquilo (en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo), junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, en donde

(i) un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilo que puede ser 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilo; un grupo piridilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alcocarbonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alquilsulfonilo, en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o morfolinilo,

(ii) un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo, o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener, en la cadena de alquileo, de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre), en donde el grupo heterocíclico alifático es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo,

y una porción cicloalquilo de (ii) el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, o adamantilo,

(iii) un sustituyente del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar

sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alcoxicarbonilo y un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo morfolinilcarbonilo, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado (en donde el heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado es imidazolilo, imidazolinilo, oxazolilo, triazolilo, o piridilo); un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo oxetanilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo alcoxi; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo oxo (en donde el grupo heterocíclico alifático es piperidinilo o tetrahidropiranilo); y un grupo pirimidinilo, en donde una porción heterocíclico alifático de (iii) el grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, homomorfolinilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, (iv) un sustituyente del grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo tetrahidropiranilo; y un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo piridazinilo, en donde heteroarilo de (iv) el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es pirazolilo, piridilo, o imidazopiridinilo, una porción heterocíclico alifático del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo es piperazinilo o pirrolidinilo (en donde el grupo heterocíclico alifático se forma a partir de R^{B7} y R^{4c} que están unidos entre sí en sus extremos, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, cuando X^c es NR^{4c} , es piperazinilo o pirrolidinilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5.] Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde

R^A es

(3) un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxi, y un grupo metilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,

R^{B7} es

(i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo alquilo es un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, y un grupo alcanilo (en donde el anillo heterocíclico alifático es morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperidinilo),

(ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido (en donde el grupo cicloalquilo es un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bicyclo[2.2.2]octilo, o un grupo adamantilo), en donde un sustituyente del grupo cicloalquilo es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo tiomorfolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, o un grupo morfolinilo); un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo alquilsulfonilo,

(iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo azetidínilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, o 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo), en donde un sustituyente del grupo heterocíclico alifático es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, grupo morfolinilcarbonilo, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y pueden estar parcialmente hidrogenado (en donde el heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado es piridilo, imidazolilo, imidazolinilo, oxazolilo, o triazolilo); un grupo alcanilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo pirimidinilo; y un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o

(iv) un grupo pirazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6.] Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [4] anterior en donde

(A) R^a es

(1) un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, y un grupo haloalquilo,

(B) R^b es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde X^a representa N,
 X^b representa CH_2 , y X^c representa NH, o
 X^b representa NH, y X^c representa CH_2 ,
 R^{B6} representa un átomo de hidrógeno,
 R^{B7} es

(i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo alquilo es un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, y un grupo alcanilo (en donde el anillo heterocíclico alifático es morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperidinilo),

(ii) un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo ciclohexilo es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo piperidinilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alcanilo; y un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

(iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo azetidínilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, o 3-oxabicyclo[3.3.0]nonilo), en donde un sustituyente del grupo heterocíclico alifático es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, y un grupo imidazolinilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o

(iv) un grupo pirazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7.] Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo,

R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde

X^a es CR^{3a}

X^b es CHR^{3b} ,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno,

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

X^c es NR^{4c} ,

R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

R^{B6} es un átomo de hidrógeno,

R^{B7} es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo o un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[8.] Como otra modalidad preferible, la presente invención comprende un compuesto de la fórmula general [I] anterior de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,

R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde

- X^a es CR^{3a} ,
 X^b es NR^{4b} ,
 X^c es NR^{4c} ,
 R^{3a} es un átomo de hidrógeno,
 R^{4b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 R^{B6} es un átomo de hidrógeno,
 R^{B7} es un grupo alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 [9.] El compuesto de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior: en donde
- 15 X^a es N,
 X^b es CHR^{3b} , y X^c es NR^{4c} , o
 X^b es NR^{4b} , y X^c es CHR^{3c} ,
 R^{3b} y R^{3c} es un átomo de hidrógeno,
 R^{4b} y R^{4c} es un átomo de hidrógeno, y
 R^{B6} es un átomo de hidrógeno,
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 [10.] El compuesto de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde
- 25 X^a es N, X^b es CHR^{3b} o $C(=O)$, X^c es NR^{4c} ,
 R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y
 R^{4c} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 [11.] El compuesto de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde
- 30 X^a es N, X^b es CH_2 , X^c es NH , y
 R^{B6} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y
 R^{4c} es un átomo de hidrógeno,
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 [12.] El compuesto de acuerdo con la modalidad [4] anterior, en donde
- 40 R^{B7} es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo, o
- 45 dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener, en la cadena de alquileo, 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), en donde el grupo heterocíclico alifático es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, y
- 50 un resto cicloalquilo del grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, o adamantilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [13.] El compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 60 3-[4-[(cis-3-hidroxitetrahydrofuran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina, 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[trans-4-(N-metilcarbamoilmetiloxi)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina, 3-[4-[[[(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazina, 3-[4-[[[(7-exo-9-endo)-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina,
- 65 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[2-(metilsulfonilamino)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina, 5-(2-ciano-5-piridil)-3-[4-[[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina

na,

5- (4-fluorofenil)-3-[4-[[trans-4-(4-hidroxipiperidin) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[[1-((R)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[(3S)-1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[cis-3-(dimetilamino) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[1-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[trans-4-(acetoamino) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]azetidín-3-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[trans-4-(N-metilcarbamoilmetiloxi)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[cis-3-(acetoamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 5- (4-clorofenil)-3-[(3S,4S)-4-[(cis-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
 5- (4-clorofenil)-3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-clorofenil)-3-[4-[(trans-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-clorofenil)-3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[(3-metilbutanoil)amino]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il)metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil) piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[2-(1,1-dioxotiomorfolin) etil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 3-[4-[[trans-4-(dimetilamino) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
 5- (4-fluorofenil)-3-[4-[(piperazin-1-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 5-(dihidrobenzopiran-5-il)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil) piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina, y
 5-(2-ciano-5-piridil)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil) piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Si un compuesto [I] de la presente invención tiene átomo(s) de carbono quiral(es) en la molécula, puede haber varios estereoisómeros basados en el/los átomo(s) de carbono quiral(es) (es decir, diastereómeros, o enantiómeros). Sin embargo, cualquiera de los estereoisómeros y cualquier combinación de los mismos también están incluidos en la presente invención.

Un compuesto [I] de la presente invención incluye, por ejemplo, un compuesto radiomarcado (por ejemplo, está marcado con ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I) y un convertidor de deuterio del mismo.

[14.] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto inhibidor contra la aldosterona sintetasa, y por lo tanto es útil para la prevención o el tratamiento de varias enfermedades y/o estados de enfermedad provocados por un aumento del nivel de la aldosterona y/o la sobreproducción de la aldosterona, o para la mejora del pronóstico de estas enfermedades. Estas enfermedades incluyen, aldosteronismo primario (adenomas adrenales unilaterales o bilaterales, hiperplasia adrenal unilateral o bilateral, carcinoma adrenal productor de aldosterona, aldosteronismo de múltiples nódulos adrenales unilaterales, aldosteronismo reactivo de glucocorticoides, aldosteronismo familiar, o tumores productores de aldosterona ectópicos), aldosteronismo secundario (hipertensión causada por una preparación de estrógeno, hipertensión vascular renal, hipertensión de embarazo, hipertensión maligna, feocromocitoma, insuficiencia cardíaca congestiva, pseudohipoaldosteronismo, enfermedad hepática crónica asociada con ascitis (cirrosis hepática), uso inadecuado de un medicamento tal como un laxante y un diurético, o hiperaldosteronemia asociada con síndrome nefrótico, síndrome de Bartter o síndrome de Gitelman), hipertensión (hipertensión esencial, hipertensión secundaria (hipertensión vascular renal, hipertensión parénquima renal, aldosteronismo primario, feocromocitoma, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Cushing, hipertensión inducida por fármacos, aortostenosis, o hiperparatiroidismo), hipertensión resistente al tratamiento, hipertensión relacionada con mineralocorticoides), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia ventricular derecha, disfunción sistólica, disfunción diastólica), cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda), infarto de miocardio, lesión de la necrosis miocárdica, insuficiencia después de isquemia de miocardio, enfermedad arterial coronaria, fibrosis o remodelación de miocardio o vasos sanguíneos (fibrosis cardiovascular y remodelación causada por hipertensión y/o trastorno de la función endotelial vascular), restenosis vascular, engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, esclerosis arterial, insuficiencia renal (insuficiencia renal crónica), trastorno renal agudo, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, nefropatía (nefropatía diabética), hipocalemia, obesidad, síndrome metabólico, síndrome de apnea del sueño, retinopatía (retinopatía diabética), enfermedad hepática, metabolismo lipídico anormal, hiperactividad simpática, edema idiopático y/o cíclico, dolor de cabeza, ansiedad, trastornos depresivos.

[15.] Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades [1]-[13] para su uso como un agente terapéutico

o profiláctico para aldosteronismo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, lesión de la necrosis miocárdica, insuficiencia después de isquemia de miocardio, enfermedad arterial coronaria, fibrosis o remodelación de miocardio o vasos sanguíneos, restenosis vascular, engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, esclerosis arterial, trastorno renal agudo, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, nefropatía, hipocalcemia, síndrome metabólico, obesidad, síndrome de apnea del sueño, retinopatía, enfermedad hepática, edema idiopático, o hiperactividad simpática.

[16.] El compuesto para su uso de acuerdo con la modalidad [15], en donde la hipertensión es hipertensión esencial, hipertensión secundaria, hipertensión resistente al tratamiento o hipertensión relacionada con mineralocorticoides.

[17.] El compuesto para su uso de acuerdo con la modalidad [16], en donde la hipertensión secundaria es hipertensión vascular renal, hipertensión parénquima renal, aldosteronismo primario, feocromocitoma, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Cushing, hipertensión inducida por fármacos, aortostenosis, o hiperparatiroidismo.

En particular, un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para la prevención o el tratamiento de aldosteronismo primario, aldosteronismo secundario, hipertensión, insuficiencia cardíaca, esclerosis arterial, nefropatía, o retinopatía.

Tal como se describió anteriormente, un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente actividad inhibidora contra la Cyp11B2, y como resultado del estudio de la actividad inhibidora contra la Cyp11B2 humana de acuerdo con un método de ensayo descrito en el Ejemplo Experimental 1 a continuación, cada uno de los compuestos del compuesto [I] descritos en los Ejemplos de la presente solicitud tiene un valor de CI_{50} de 100 nM o menos. Adicionalmente, un compuesto [I] de la presente invención incluye un compuesto que presenta una alta selectividad para la Cyp11B2.

Por ejemplo, el valor CI_{50} (nM) del compuesto descrito en el Ejemplo 22 (es decir, nombre químico, 3-[4-[[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina) contra la Cyp11B2 humana es 500 veces mayor que aquellos contra la Cyp11B1 humana debido a la alta selectividad para la Cyp11B2 humana.

Un compuesto [I] de la presente invención se puede aplicar para un uso médico tanto como una forma libre como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, una sal inorgánica tales como clorhidrato, sulfato, fosfato o bromhidrato, una sal orgánica tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, sal tosilato o maleato.

Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye cualquiera de una sal interna y un aducto del mismo, así como un solvato o un hidrato del mismo.

Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por vía oral o parenteral solo, o como una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un vehículo convencional en la técnica, e incluye un diluyente, un aglutinante (jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona), un excipiente (lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de potasio, sorbitol, glicina), un lubricante (estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice), un desintegrante (almidón de papa), y un agente humectante (lauril sulfato de sodio).

Una forma de dosificación para una composición farmacéutica de este tipo no se limita a una en particular, e incluye una formulación medicinal convencional tal como un comprimido, un gránulo, una cápsula, un polvo, una inyección, un inhalador, y un supositorio.

Una dosificación de un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía en función de un modo de administración, la edad, el peso corporal, la condición de un paciente. En el caso de administración parenteral, la dosificación es en general de 0,001 a 10 mg/kg/día, y preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. En el caso de administración oral, la dosificación es en general de 0,01 a 100 mg/kg/día, y preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día.

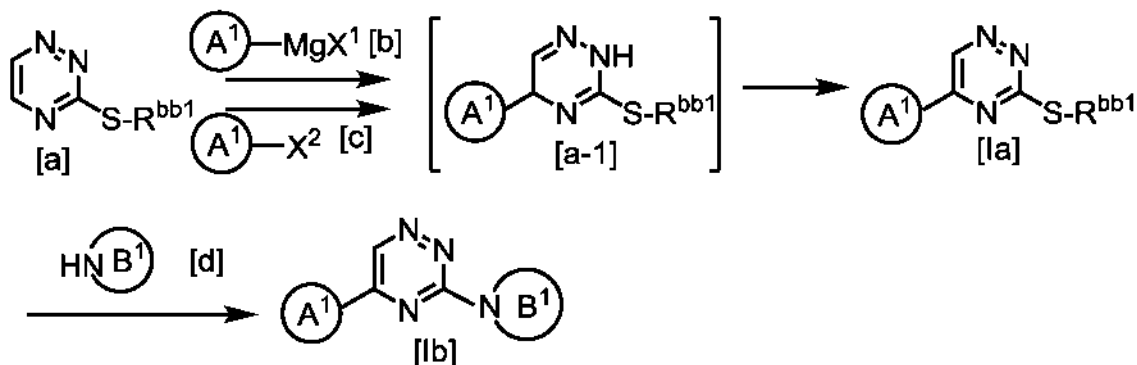
Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar solo, o en combinación con uno o más de otros medicamentos en función de la enfermedad que será tratada. Un medicamento de este tipo incluye uno o dos o más medicamentos seleccionados a partir del grupo que consiste en (1) un fármaco antihipertensivo tales como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un antagonista de calcio, un β -bloqueador, un α/β -bloqueador; (2) un diurético tales como un diurético de tiazida y un diurético de asa; (3) un agente terapéutico para insuficiencia cardíaca tales como nitroglicerina y una preparación de digitalis; (4) un agente antiarrítmico tal como un bloqueador de canal de Na; (5) un agente antilipémico tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; (6) un agente antitrombogénico tales como un inhibidor de la coagulación de la sangre y un agente trombolítico; (7) un agente terapéutico para diabetes/complicaciones de la diabetes tales como insulina, un inhibidor de la α -glucosidasa, un agente mejorador de

la resistencia a la insulina, un potenciador de la secreción de insulina, y un inhibidor de la aldosa reductasa; (8) un agente antiobesidad; (9) un agente quimioterapéutico; y (10) un agente inmunomodulador tales como un inmunosupresor y un potenciador del sistema inmunológico.

- 5 Un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar de la siguiente manera.

Proceso de Síntesis A1

10 [Fórmula Química 16]



- 15 [en donde R^{bb1} representa un grupo alquilo, X^1 representa un átomo de halógeno, X^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, el anillo B^1 representa un grupo de la fórmula (B- 4) anterior, y el anillo A^1 es el mismo que el definido anteriormente.]

Un compuesto de la fórmula general [lb], que es uno de los compuestos [I] deseados de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

En primer lugar, un compuesto de la fórmula general [la] se prepara mediante una reacción de adición nucleófila de un compuesto de la fórmula general [a] con un compuesto de la fórmula general [b], o con un compuesto de la fórmula general [c] en presencia de un compuesto de litio orgánico y, a continuación, el compuesto resultante de la fórmula general [a-1] se oxida. El compuesto resultante [la] se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general [d] o una sal del mismo, y opcionalmente un producto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para dar el compuesto deseado [lb] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La reacción de adición nucleófila entre los compuestos [a] y [b] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, o una mezcla de los mismos. Una cantidad utilizada del compuesto [b] puede ser de 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes con respecto al compuesto [a]. Esta reacción se puede llevar a cabo a -78°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C hasta temperatura ambiente.

La reacción de adición nucleófila entre los compuestos [a] y [c] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un compuesto de litio orgánico de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, o una mezcla de los mismos. El compuesto de litio orgánico incluye n-butil-litio, y s-butil-litio. Una cantidad utilizada del compuesto [c] puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,3 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [a]. Una cantidad utilizada del compuesto de litio orgánico puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 1,4 equivalentes con respecto al compuesto [a]. Esta reacción se puede llevar a cabo a -78°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C hasta -40°C .

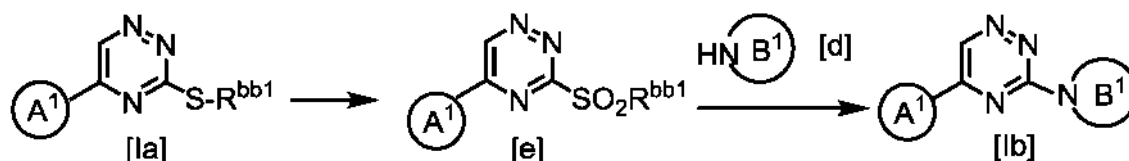
La reacción de oxidación de los compuestos [a-1] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, éteres tales como dioxano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, amidas tales como N-metilpirrolidona, o una mezcla de los mismos. El agente oxidante incluye, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), y dióxido de manganeso. Una cantidad utilizada del agente oxidante puede ser de 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes con respecto al compuesto [a-1]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Una reacción del compuesto [la] con el compuesto [d] o una sal del mismo se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de una base. Una sal con un ácido inorgánico tal como, por ejemplo,

clorhidrato y sulfato se puede utilizar como una sal del compuesto [d]. Se requiere que el disolvente no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, amidas tales como N-metilpirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, dimetilsulfóxido, agua, o una mezcla de los mismos. Es preferible que la reacción se lleve a cabo en presencia de una base con el fin de acelerar la reacción. Tal base incluye, por ejemplo, diisopropiletilamina, diazabicycloundeceno, y carbonato de sodio, y es preferiblemente diisopropiletilamina. Una cantidad utilizada del compuesto [d] o una sal del mismo puede ser de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 7,0 equivalentes con respecto al compuesto [la]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 250 °C, preferiblemente a 150 °C hasta 240 °C.

Proceso de Síntesis A2

[Fórmula Química 17]



[en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.]

Una reacción de conversión del compuesto [la] en el compuesto [lb], también se puede llevar a cabo, por ejemplo, de la siguiente manera.

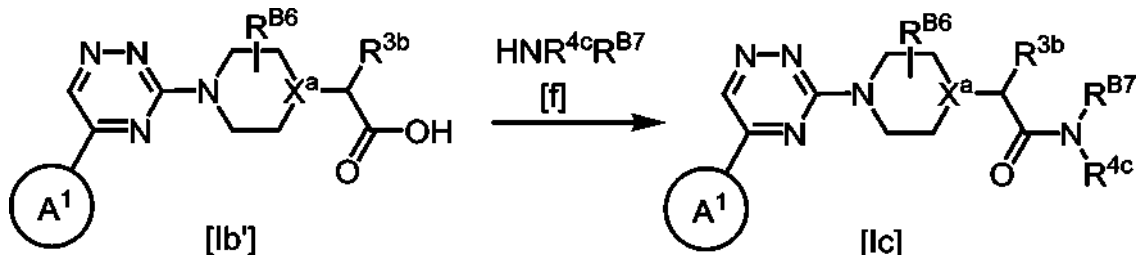
En primer lugar, el compuesto [la] se oxida para dar un compuesto de la fórmula general [e]. Este compuesto se hace reaccionar con el compuesto [d] o una sal del mismo para dar un compuesto, y, opcionalmente, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para dar el compuesto deseado [lb] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La reacción de oxidación del compuesto [la] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano. El agente oxidante incluye, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), permanganato de potasio, y oxona (Aldrich). Una cantidad utilizada del agente oxidante puede ser de 2,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [la]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

La reacción del compuesto [e] y el compuesto [d] o una sal del mismo se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado. La sal similar del compuesto [d] tal como se describió en el proceso de síntesis A1 anterior se puede utilizar como una sal del compuesto [d]. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, amidas tales como dimetilformamida, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Es preferible que la reacción se lleve a cabo en presencia de una base con el fin de acelerar la reacción. La base incluye, por ejemplo, diisopropiletilamina, diazabicycloundeceno, y carbonato de sodio, y es preferiblemente diisopropiletilamina. Una cantidad utilizada del compuesto [d] o una sal del mismo puede ser de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto [e]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

Proceso de Síntesis A3

[Fórmula Química 18]



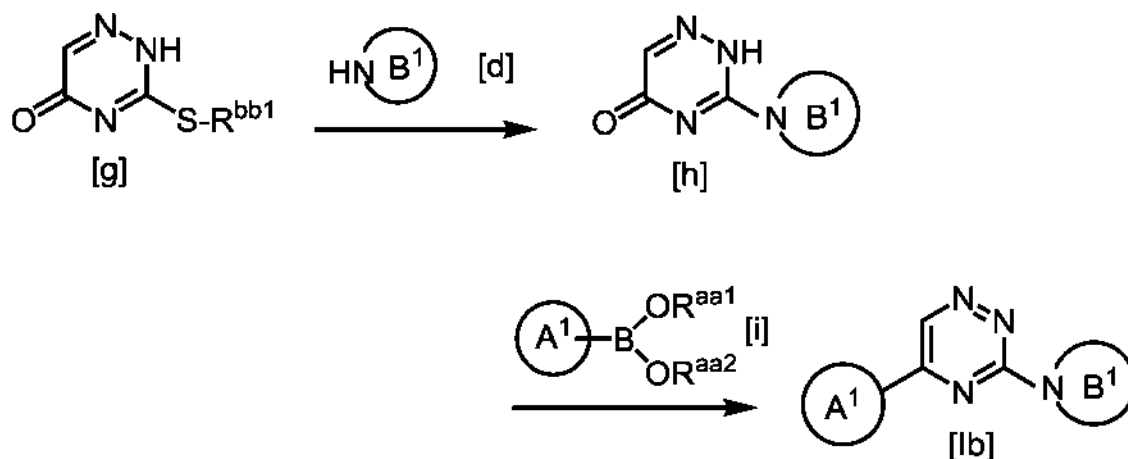
en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto deseado [lc] se puede preparar por una reacción de condensación entre un compuesto de la fórmula general [lb'] y un compuesto de la fórmula general [f] o una sal del mismo.

La reacción de condensación entre un compuesto de la fórmula general [lb'] y un compuesto de la fórmula general [f] o una sal del mismo se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de un agente de condensación y una base de acuerdo con un método convencional. La sal similar del compuesto [d] tal como se describió en el proceso de síntesis A1 anterior se puede utilizar como una sal del compuesto [f]. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, amidas tales como dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, e hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. El agente de condensación incluye, por ejemplo, o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La base incluye, por ejemplo, aminas tales como diisopropiletilamina. Una cantidad utilizada del agente de condensación puede ser de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 3,0 equivalentes con respecto al compuesto [lb']. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 6,0 equivalentes con respecto al compuesto [lb']. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta 100 °C, preferiblemente a temperatura ambiente

Proceso de Síntesis B

[Fórmula Química 19]



en donde R^{aa1} y R^{aa2} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o ambos se unen entre sí en los extremos de los mismos para formar un grupo alquilenos de cadena lineal o ramificada; y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [lb] deseado también se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

En primer lugar, un compuesto de la fórmula general [g] se hace reaccionar con el compuesto [d] o una sal del mismo para dar un compuesto de la fórmula general [h]. El compuesto [lb] deseado se puede preparar al someter este compuesto [h] a una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula general [i].

La reacción del compuesto [g] y el compuesto [d] o una sal del mismo se puede llevar a cabo de manera similar a aquella del compuesto [la] y el compuesto [d] o una sal del mismo. La sal similar del compuesto [d] tal como se describió en el proceso de síntesis A1 anterior se puede utilizar como una sal del compuesto [d].

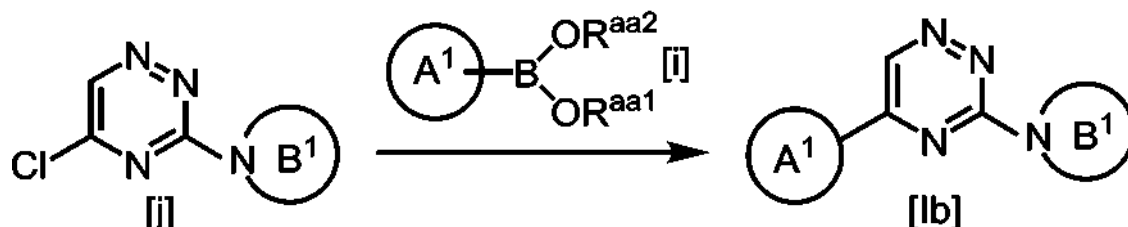
La reacción de acoplamiento entre el compuesto [h] y el compuesto [i] se puede llevar a cabo de acuerdo con un método convencional en un disolvente apropiado en presencia de una base, un agente de condensación de tipo fosfonio, un catalizador de paladio, y agua. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como dioxano, amidas tales como dimetilformamida, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o una mezcla de los mismos. El agente de condensación de tipo fosfonio incluye, por ejemplo, hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio (PyBROP), y benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (BOP). La base incluye, por ejemplo, aminas tales como trietilamina, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, y fosfato de potasio. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina) dipaladio, acetato de paladio, y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio. El ligando incluye, por ejemplo, tri-t-butilfosfina, trifenilfosfina, y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos). Una cantidad utilizada del agente de condensación de tipo fosfonio anterior puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,2 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Una cantidad utilizada de la base anterior puede ser de 2,0 a 6,0 equivalentes, preferiblemente de 3,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Una cantidad utilizada del compuesto [i] puede ser de 1,0 a 4,0 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 3,0 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Una cantidad utilizada del catalizador de paladio anterior puede ser de 0,01 a 0,1 equivalentes,

preferiblemente 0,05 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 120 °C.

Proceso de Síntesis C1

5

[Fórmula Química 20]



10 en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

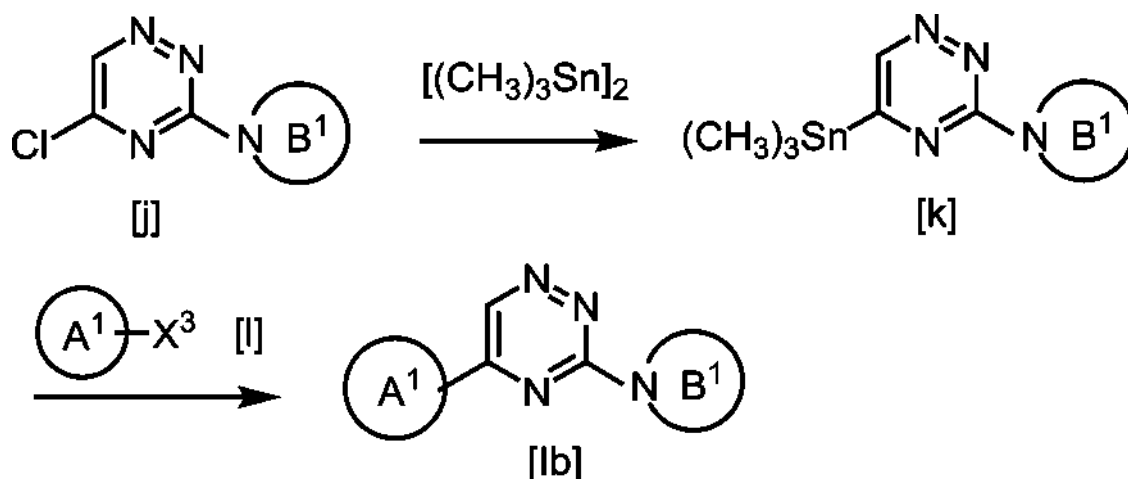
Un compuesto [lb] deseado también se puede preparar, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto de la fórmula general [j] y el compuesto [i].

15 La reacción de acoplamiento entre el compuesto [j] y el compuesto [i] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio y una base en presencia o ausencia de un ligando de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, amidas tales como dimetilformamida, agua, o una mezcla de los mismos. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. La base incluye, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de cesio y fosfato de potasio. El ligando incluye, por ejemplo, tri(terc-butil)fosfina, y fosfina terciaria tal como trifenilfosfina. Una cantidad utilizada del compuesto [i] puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Una cantidad utilizada del catalizador de paladio puede ser de 0,01 a 0,1 equivalentes, preferiblemente 0,05 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 2,0 a 6,0 equivalentes, preferiblemente de 3,0 a 4,0 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Una cantidad utilizada del ligando puede ser de 0,02 a 0,2 equivalentes, preferiblemente 0,1 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 200 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 150 °C.

Proceso de Síntesis C2

30

[Fórmula Química 21]



35 en donde X³ representa un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de bromo), y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [lb] deseado también se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

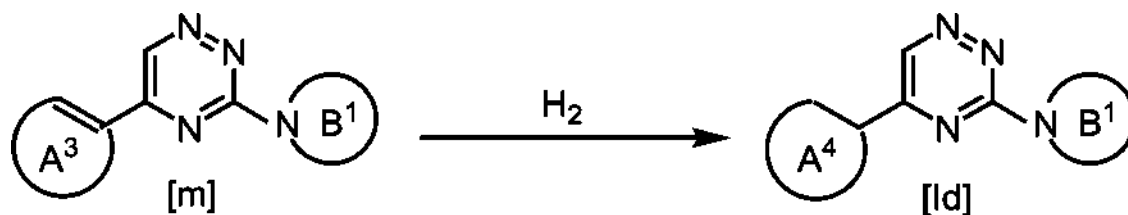
40 En primer lugar, el compuesto [j] se convierte en un compuesto de estaño de la fórmula general [k]. A continuación, el compuesto [lb] deseado se puede preparar al someter el compuesto [k] a una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula general [l].

La reacción para obtener el compuesto [k] a partir del compuesto [j] se puede llevar a cabo al hacer reaccionar el compuesto [j] con bis (trimetilestano) en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)dipaladio, y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. Una cantidad utilizada de bis(trimetilestano) puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,5 a 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Una cantidad utilizada de un catalizador de paladio puede ser de 0,01 a 0,1 equivalentes, preferiblemente 0,03 equivalentes con respecto al compuesto [j]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 120 °C.

La reacción de acoplamiento entre el compuesto [k] y el compuesto [l] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)dipaladio, y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. Una cantidad utilizada del compuesto [l] puede ser de 1,0 a 1,5 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,2 equivalentes con respecto al compuesto [k]. Una cantidad utilizada de un catalizador de paladio puede ser de 0,01 a 0,1 equivalentes, preferiblemente 0,1 equivalentes con respecto al compuesto [k]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 120 °C.

Proceso de Síntesis C3

[Fórmula Química 22]



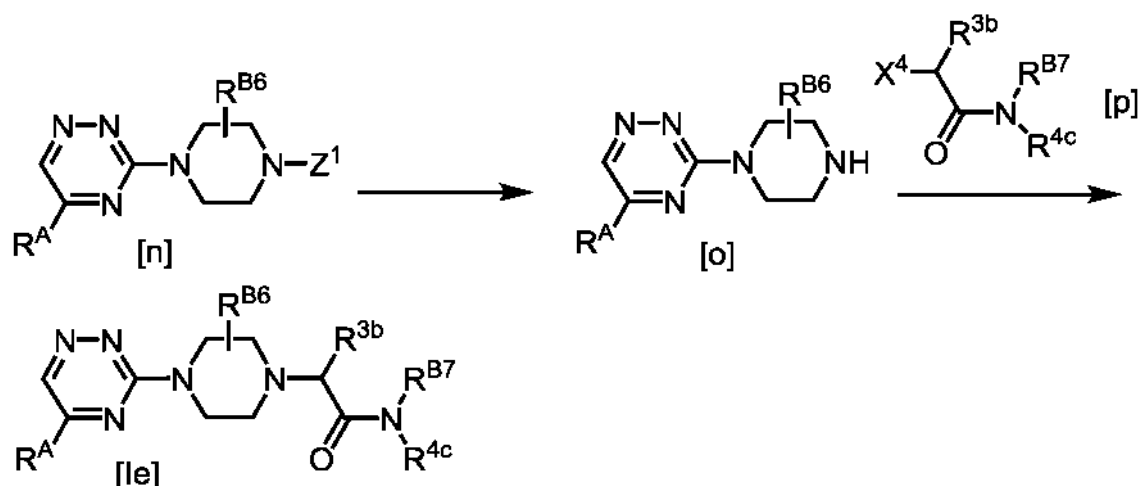
en donde el anillo A³ representa un grupo cicloalqueno que puede estar sustituido, el anillo A⁴ representa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, y los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [ld] deseado se puede preparar al someter un compuesto de la fórmula general [m] a reducción catalítica.

La reacción de reducción catalítica del compuesto [m] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base y un catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, ésteres tales como acetato de etilo, éteres tales como tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos. El catalizador incluye, por ejemplo, un catalizador de paladio/carbono. La base incluye, por ejemplo, aminas tales como trietilamina. Una cantidad utilizada del catalizador puede ser de 0,3 a 1,0, preferiblemente 0,3 en una relación en peso con respecto al compuesto [m]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 3 a 10, preferiblemente 5 en una relación en volumen/peso con respecto al compuesto [m]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Proceso de Síntesis C4

[Fórmula Química 23]



en donde Z^1 representa un grupo protector de un grupo amino (por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo), X^4 representa un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, y un átomo de bromo), y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [le] deseado también se puede preparar de la siguiente manera.

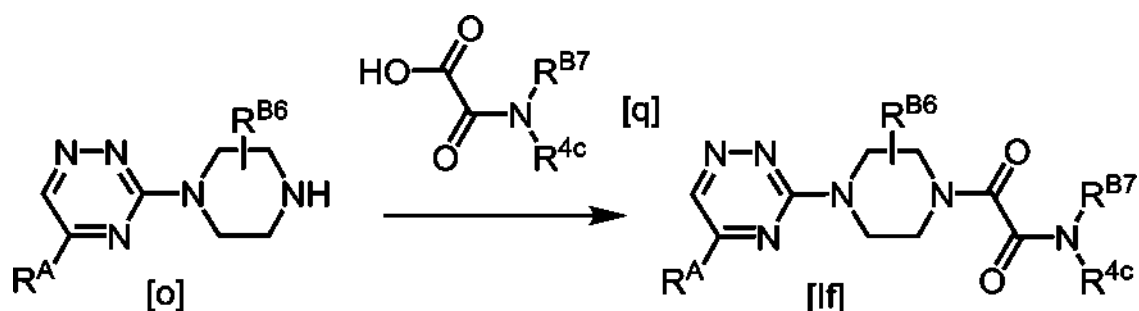
En primer lugar, un compuesto de la fórmula general [n] es desprotegido para dar un compuesto de la fórmula general [o]. El compuesto [le] deseado se puede preparar al someter el compuesto [o] a una reacción de sustitución con un compuesto de la fórmula general [p].

Una reacción de desprotección del compuesto [n] para obtener el compuesto [o] se puede llevar a cabo mediante la eliminación de un grupo protector utilizando un método convencional dependiendo de un tipo de dicho grupo protector Z^1 . Por ejemplo, cuando Z^1 es un grupo terc-butoxicarbonilo, dicho grupo protector se puede eliminar mediante el tratamiento del compuesto [n] con un ácido en un disolvente apropiado de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, ésteres tales como acetato de etilo, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, alcoholes tales como metanol, o una mezcla de los mismos. El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, y ácido trifluoroacético.

La reacción de sustitución del compuesto [o] y el compuesto [p] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, nitrilos tales como acetonitrilo, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, aminas orgánicas tales como trietilamina. Una cantidad utilizada del compuesto [p] puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [o]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [o]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a 50 °C hasta 60 °C.

Proceso de Síntesis C5

[Fórmula Química 24]



en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

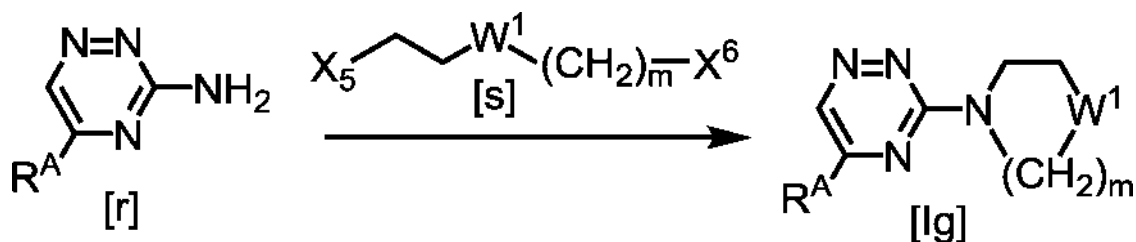
Un compuesto [lf] deseado se puede preparar por una reacción de condensación entre el compuesto [o] y el

compuesto [q].

La condensación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente de condensación y una base de acuerdo con un método convencional. El disolvente, el agente de condensación, la base, la temperatura de reacción se pueden utilizar bajo condiciones similares a las del Proceso de Síntesis A3.

Proceso de Síntesis D

[Fórmula Química 25]



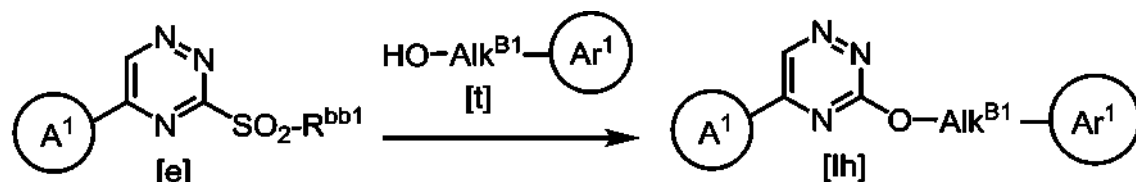
en donde W^1 representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, cada uno de X^5 y X^6 representa un grupo saliente (por ejemplo, un grupo p-toluenosulfonilo), m representa un número entero de 2 o 3, y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [lg] deseado se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general [r] con un compuesto de la fórmula general [s].

La reacción del compuesto [r] y el compuesto [s] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de una base. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, amidas tales como dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio. Una cantidad utilizada del compuesto [s] puede ser de 1,0 a 1,2 equivalentes, preferiblemente 1,0 equivalente con respecto al compuesto [r]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 2,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 2,5 equivalentes con respecto al compuesto [r]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 100 °C.

Proceso de Síntesis E

[Fórmula Química 26]



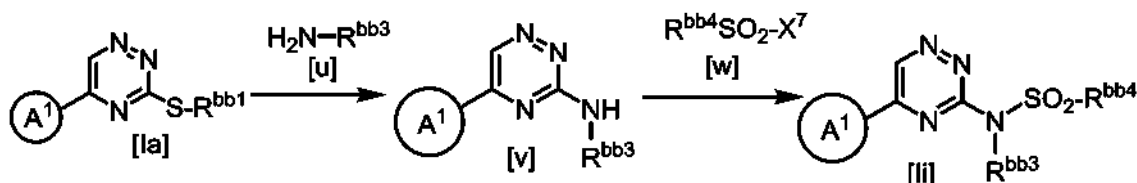
en donde Alk^{B1} representa un grupo metileno, y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [lh] deseado se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto [e] con un compuesto de la fórmula general [t].

La reacción del compuesto [e] y el compuesto [t] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de una base. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, y n-butil-litio. Una cantidad utilizada del compuesto [t] puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,1 a 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [e]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [e]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Proceso de Síntesis F1

[Fórmula Química 27]



en donde R^{bb3} representa un grupo alquilo que puede estar sustituido, R^{bb4} representa un grupo alquilo, X^7 representa un residuo reactivo (por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro), y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [li] deseado se puede preparar de la siguiente manera.

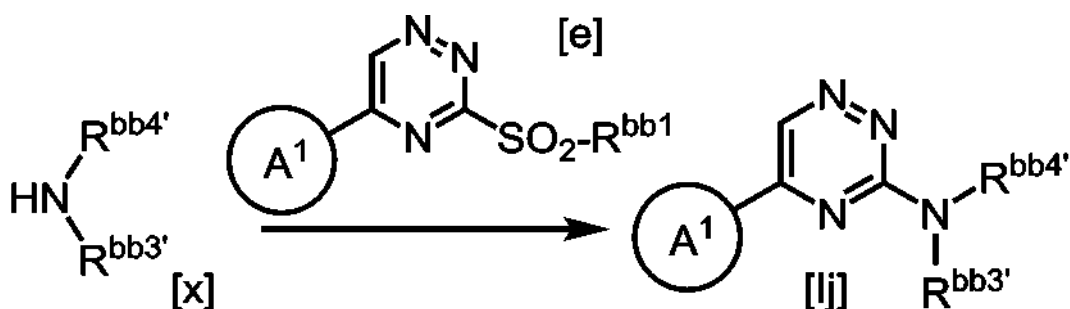
En primer lugar, el compuesto [la] se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general [u] para dar un compuesto de la fórmula general [v]. El compuesto [li] deseado se puede preparar al someter el compuesto [v] a una reacción de sulfonación con un compuesto de la fórmula general [w].

La reacción del compuesto [la] y el compuesto [u] o una sal del mismo se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de una base. Una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato e hidrosulfato se puede utilizar como una sal del compuesto [u]. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, amidas tales como N-metilpirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, dimetilsulfóxido, agua, o una mezcla de los mismos. Es preferible que la reacción se lleve a cabo en presencia de una base con el fin de acelerar la reacción. Tal base incluye diisopropiletilamina, diazabicycloundeceno, y carbonato de sodio, y es preferiblemente diisopropiletilamina. Una cantidad utilizada del compuesto [u] o una sal del mismo puede ser de 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 7,0 equivalentes con respecto al compuesto [la]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 250 °C, preferiblemente a 150 °C hasta 240 °C.

La reacción del compuesto [v] y el compuesto [w] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de una base. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, n-butil-litio, y diisopropilamida de litio. Una cantidad utilizada del compuesto [w] puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [v]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [v]. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Proceso de Síntesis F2

[Fórmula Química 28]



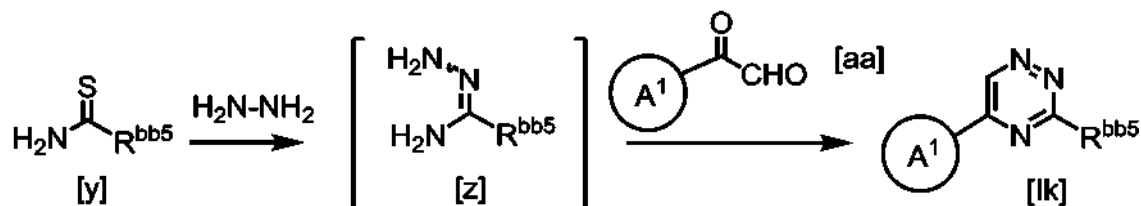
en donde $R^{bb3'}$ representa un grupo alquilsulfonilo que puede estar sustituido, y $R^{bb4'}$ representa un grupo alquilo que puede estar sustituido, o $R^{bb3'}$ representa un grupo alquilo sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y $R^{bb4'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [li] deseado se puede preparar al hacer reaccionar el compuesto [e] con un compuesto de la fórmula general [x].

La reacción del compuesto [e] y el compuesto [x] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de una base. La reacción de conversión se puede llevar a cabo mediante una manera similar a aquella del compuesto [v] al compuesto [li] deseado.

Proceso de Síntesis G1

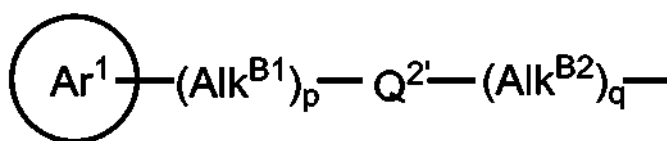
[Fórmula Química 29]



5 en donde R^{bb5} es

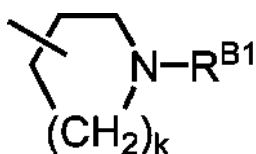
- (1) un grupo cicloalquilo monocíclico,
 (2) un grupo de la siguiente fórmula:

10 [Fórmula Química 30]



- 15 en donde el anillo Ar^1 representa un grupo arilo que puede estar sustituido, Alk^{B1} y Alk^{B2} son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo metileno, $Q^{2'}$ representa un átomo de oxígeno o un enlace sencillo, cada uno de p y q representa independientemente 0 o 1, y p+q es 1 o 2 o
 (3) un grupo de la siguiente fórmula:

[Fórmula Química 31]



, y los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

25 Un compuesto [lk] deseado se puede preparar de la siguiente manera.

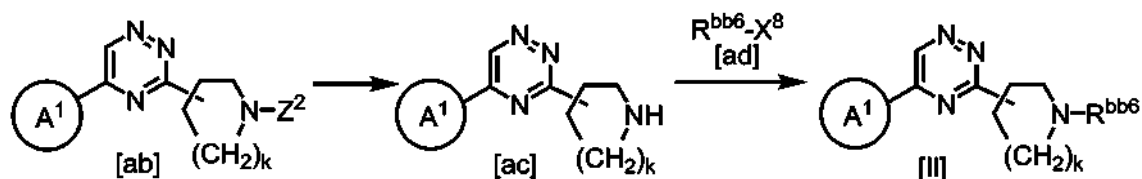
En primer lugar, un compuesto de la fórmula general [y] se hace reaccionar con hidrazina o un hidrato del mismo para dar un compuesto de la fórmula general [z]. A continuación, este compuesto se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general [aa] para dar el compuesto [lk] deseado.

30 La reacción del compuesto [y] e hidrazina o un hidrato del mismo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos. Una cantidad utilizada de la hidrazina puede ser de 1,0 a 1,1 equivalentes, preferiblemente 1,0 equivalente con respecto al compuesto [y].
 35 Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente.

La reacción del compuesto [z] y el compuesto [aa] se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, alcoholes tales como etanol, éteres tales como tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. Una cantidad utilizada del compuesto [aa] puede ser de 1,0 a 1,1 equivalentes, preferiblemente 1,0 equivalente con respecto al compuesto [z].
 40 Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta 100 °C, preferiblemente a 60 °C.

Proceso de Síntesis G2

45 [Fórmula Química 32]



en donde R^{bb6} representa un grupo heteroarilo, Z^2 representa un grupo protector de un grupo amino (por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo), X^8 representa un átomo de halógeno, y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

Un compuesto [I1] deseado se puede preparar de la siguiente manera.

En primer lugar, un compuesto de la fórmula general [ab] es desprotegido para dar un compuesto de la fórmula general [ac]. A continuación, el compuesto [I1] deseado se puede obtener al someter el compuesto [ac] resultante a una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula general [ad].

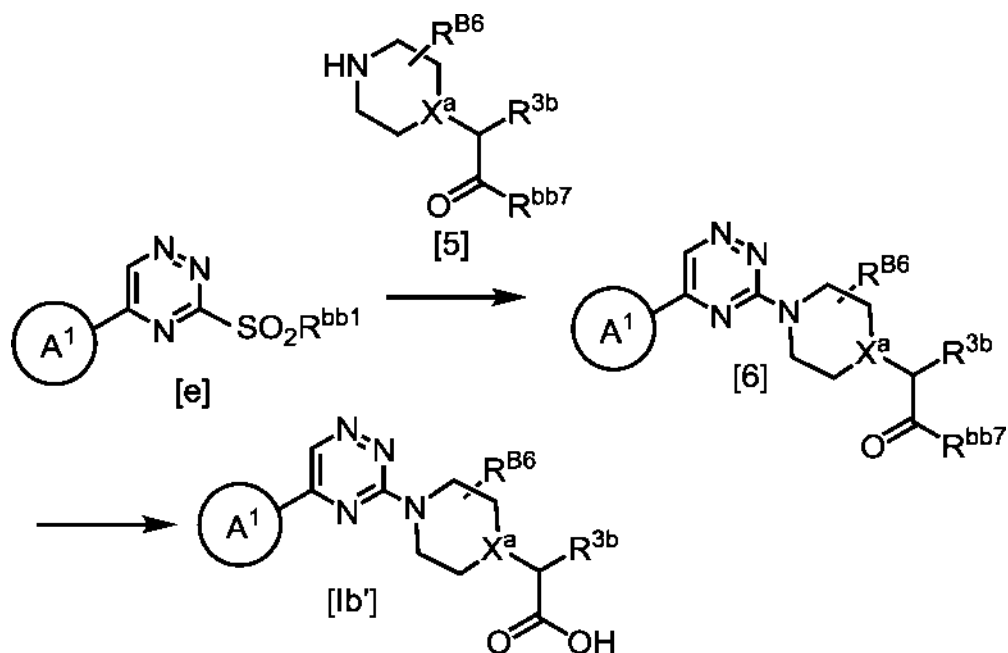
La desprotección del compuesto [ab] se puede llevar a cabo mediante una manera similar a aquella del compuesto [n].

La reacción de acoplamiento entre el compuesto [ac] y el compuesto [ad] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador de paladio y una base en presencia o ausencia de un ligando de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, alcoholes tales como t-butanol, éteres tales como tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y acetato de paladio. La base incluye, por ejemplo, alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butoxisodio, carbonato de cesio, y fosfato de potasio. El ligando incluye, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo. Una cantidad utilizada del compuesto [ac] puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 1,4 equivalentes con respecto al compuesto [ab]. Una cantidad utilizada del catalizador de paladio puede ser de 0,01 a 0,05 equivalentes, preferiblemente 0,04 equivalentes con respecto al compuesto [ab]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 1,5 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [ab]. Una cantidad utilizada del ligando puede ser de 0,03 a 0,3 equivalentes, preferiblemente 0,12 equivalentes con respecto al compuesto [ab]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente a 80 °C hasta 120 °C.

Un compuesto de partida para la preparación de un compuesto de la presente invención se puede preparar mediante un método conocido o los siguientes métodos.

Método para la Preparación del Compuesto de Partida (a)

[Fórmula Química 33]



en donde R^{bb7} representa un grupo alcoxi, y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

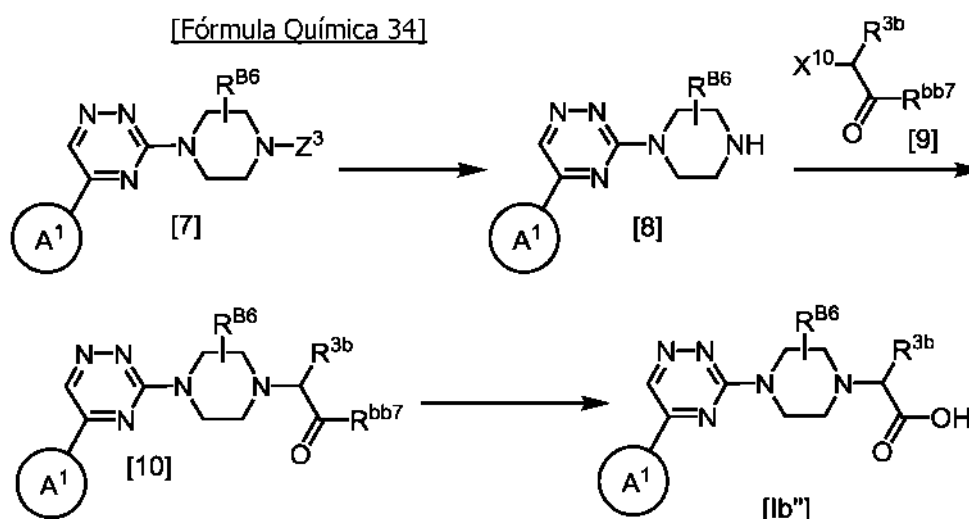
El compuesto [Ib'] utilizado en el proceso de síntesis A3 anterior se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

En primer lugar, el compuesto [6] se obtiene al someter el compuesto [e] a una reacción de sustitución con el compuesto [5]. A continuación, el compuesto [Ib'] se puede obtener mediante la hidrólisis de este compuesto.

La reacción de sustitución del compuesto [e] y el compuesto [5] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, amidas tales como dimetilformamida, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como cloroformo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente. Una cantidad utilizada del compuesto [5] puede ser con respecto al compuesto [e] de 2,0 s 4,0 equivalentes, preferiblemente 2,5 equivalentes.

La hidrólisis del compuesto [6] para obtener el compuesto [Ib'] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base y agua de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, alcoholes tales como etanol, y éteres tales como tetrahidrofurano. La base incluye, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio. Esta reacción se puede llevar a cabo a 0 °C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 1,0 a 3,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [6].

Método para la Preparación del Compuesto de Partida (b)



en donde Z^3 representa un grupo protector de un grupo amino (por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo), X^{10} representa un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro y un átomo de bromo), y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

El compuesto [Ib''] se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

En primer lugar, un grupo protector se elimina del compuesto [7] para dar el compuesto [8]. A continuación, este compuesto se somete a una reacción de sustitución con el compuesto [9] para dar el compuesto [10]. A continuación, el compuesto [Ib''] se puede obtener al someter el compuesto [10] a una hidrólisis.

La eliminación del grupo protector (Z^3) del compuesto [7] se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante una manera similar a aquella del grupo protector del compuesto [n].

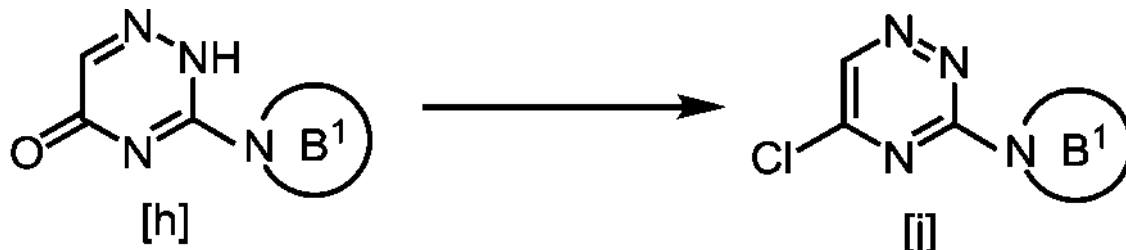
La reacción de sustitución del compuesto [8] y el compuesto [9] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base de acuerdo con un método convencional. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como tetrahidrofurano, amidas tales como dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y aminas orgánicas tales como diisopropiletilamina. Una cantidad utilizada del compuesto [9] puede ser de 1,0 a 2,0 equivalentes, preferiblemente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto [8]. Una cantidad utilizada de la base puede ser de 2,0 a 4,0 equivalentes, preferiblemente 2,0 equivalentes con respecto al compuesto [8]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a temperatura

ambiente hasta 60 °C.

La hidrólisis del compuesto [10] para obtener el compuesto [1b"] se puede llevar a cabo mediante una manera similar a aquella del compuesto [6] para obtener el compuesto [1b'].

Método para la Preparación del Compuesto de Partida (c)

[Fórmula Química 35]



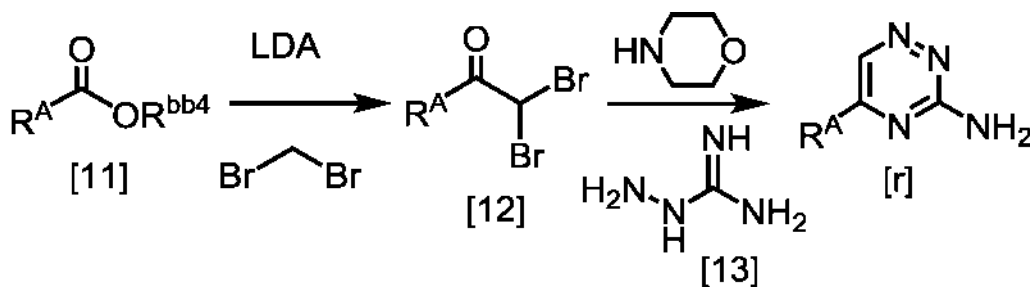
en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

El compuesto [j] utilizado en los procesos de síntesis C1 y C2 anteriores se puede preparar, por ejemplo, mediante la cloración del compuesto [h].

La reacción de cloración del compuesto [h] para obtener el compuesto [j] se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la reacción del compuesto [h] con un donador de cloro en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de un ligando. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como dioxano, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como diclorometano, o una mezcla de los mismos. El donador de cloro incluye, por ejemplo, N-clorosuccinimida (NCS) y oxícloruro de fósforo. El ligando incluye, por ejemplo, fosfina terciaria tal como trifenilfosfina. Una cantidad utilizada del donador de cloro puede ser de 2,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 3,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Una cantidad utilizada del ligando puede ser de 2,0 a 10 equivalentes, preferiblemente de 3,0 a 5,0 equivalentes con respecto al compuesto [h]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 150 °C, preferiblemente a 100 °C.

Método para la Preparación del Compuesto de Partida (d)

[Fórmula Química 36]



en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente.

El compuesto [r] utilizado en el proceso de síntesis D anterior se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera.

En primer lugar, el compuesto [11] se hace reaccionar con bromuro de metileno para dar el compuesto [12]. El compuesto [r] se puede obtener mediante la reacción del compuesto resultante [12] con morfolina y el compuesto [13] o un hidrato del mismo.

La reacción del compuesto [11] y bromuro de metileno se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente apropiado en presencia de una base. El disolvente, que no interfiere con la reacción, incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o una mezcla de los mismos. La base incluye, por ejemplo, diisopropilamida de litio. Esta reacción se puede llevar a cabo a -78 °C hasta -50 °C, preferiblemente a -78 °C.

La reacción del compuesto [12] con morfolina y el compuesto [13] se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un ácido. Se requiere que el disolvente no interfiera con la reacción, e incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, o una mezcla de los mismos. El ácido incluye, por ejemplo, ácido acético. Una cantidad utilizada de la morfolina puede ser de 4,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 4,2

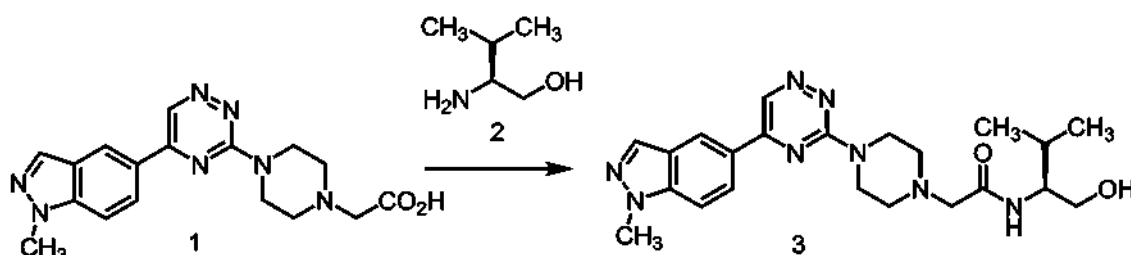
equivalentes con respecto al compuesto [12]. Una cantidad utilizada del compuesto [13] puede ser de 1,0 a 1,2 equivalentes, preferiblemente 1,0 equivalente con respecto al compuesto [12]. Una cantidad utilizada del ácido puede ser de 3,0 a 4,0 equivalentes, preferiblemente 3,0 equivalentes con respecto al compuesto [12]. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100 °C, preferiblemente a 70 °C.

En la presente especificación, THF significa tetrahidrofurano, y DMF significa dimetilformamida.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Método A)

[Fórmula Química 37]

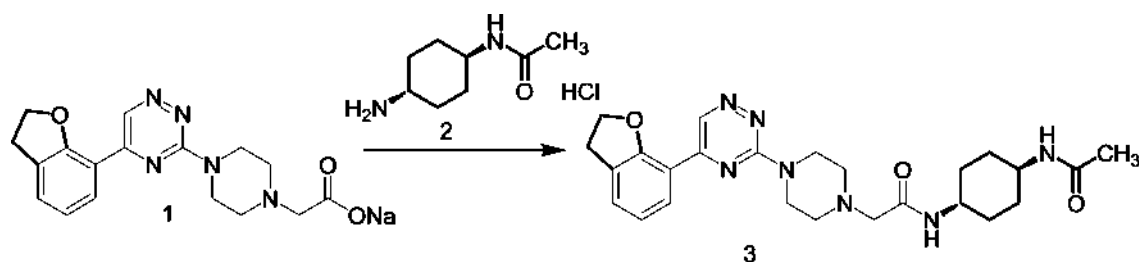


El compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (117 mg) se suspendieron en DMF (2 ml). Diisopropiletilamina (197 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (323 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5). El residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó mediante filtración, y se secó para dar 3-[4-((S)-1-hidroxi-3-metilbutano-2-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-triazina (158 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 439 [M+H]⁺

Ejemplo 2 (Método B)

[Fórmula Química 38]



El compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (80 mg) se suspendieron en DMF (3 ml). Diisopropiletilamina (193 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (125 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado se recolectó por filtración. Los cristales crudos resultantes se suspendieron y se lavaron en acetato de etilo, se recolectaron mediante filtración, y se secaron para dar 3-[4-[[trans-4-(acetoamino) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(dihidrobenzopiran-7-il)-1,2,4-triazina (53 mg) como un sólido de color amarillo.

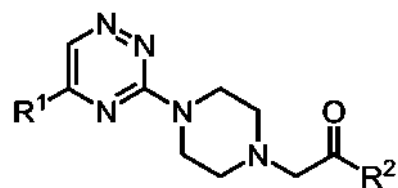
SM (ESI) 480 [M+H]⁺

Ejemplos 3 a 121

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 1 o 2 anterior para dar los compuestos descritos en los siguientes Cuadros 1 a 12. Sin embargo, "*" junto a los números de Ejemplo significa que el compuesto de dicho Ejemplo se preparó de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 1. Sin "**" significa que el compuesto se preparó de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 2.

Cuadro 1

[Fórmula Química 39]

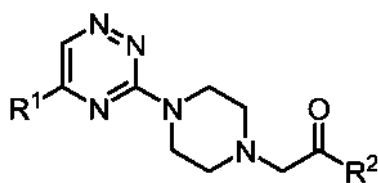


[Cuadro 1]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
3			49S [M+H] ⁺ APCI	
4*			549/551 [M+H] ⁺ APCI	
5			478 [M+H] ⁺ APCI	
6			437 [M+H] ⁺ ESI	
7*			407 [M+H] ⁺ APCI	HCl
8*			425 [M+H] ⁺ APCI	
9*			425 [M+H] ⁺ APCI	
10*			399 [M+H] ⁺ APCI	
11*			397 [M+H] ⁺ APCI	

Cuadro 2

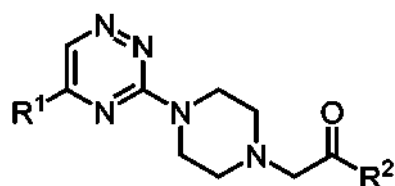
[Fórmula Química 40]

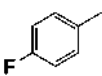
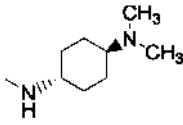
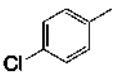
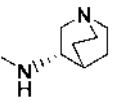
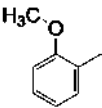
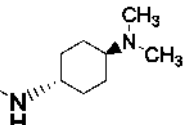
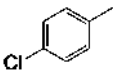
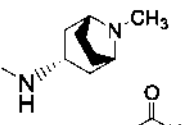
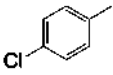
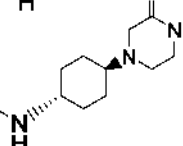
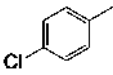
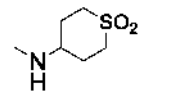
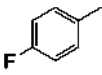
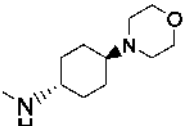
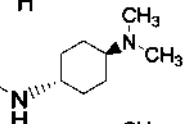
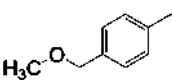
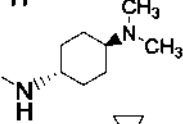
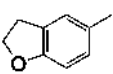
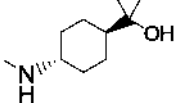


[Cuadro 2]			
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
12*			425 [M+H] ⁺ APCI
13*			399 [M+H] ⁺ APCI
14			453 [M+H] ⁺ APCI
15			453 [M+H] ⁺ APCI
16			453 [M+H] ⁺ APCI
17			454 [M+H] ⁺ APCI
18			458/460 [M+H] ⁺ APCI
19*			465 [M+H] ⁺ APCI
20*			469 [M+H] ⁺ APCI
21*			493 [M+H] ⁺ APCI

Cuadro 3

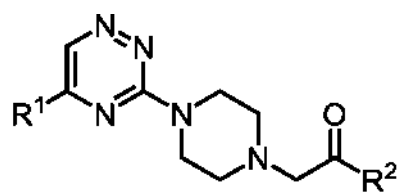
[Fórmula Química 41]



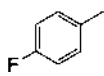
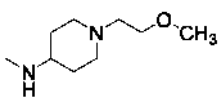
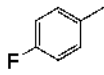
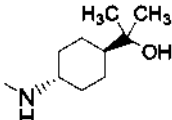
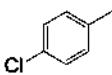
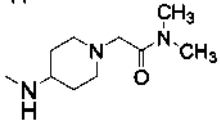
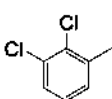
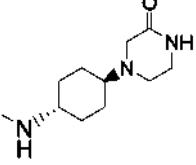
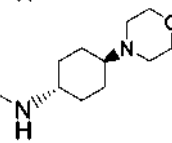
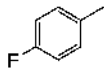
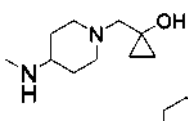
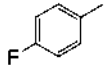
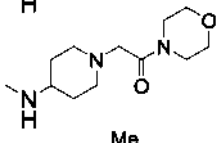
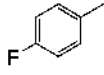
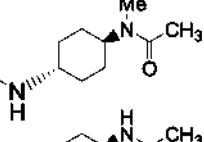
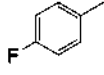
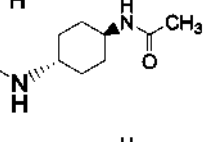
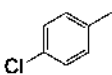
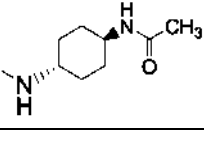
[Cuadro 3]				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
22			442 [M+H] ⁺ APCI	
23			442/444 [M+H] ⁺ ESI	
24*			454 [M+H] ⁺ APCI	
25			456/458 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
26			513/515 [M+H] ⁺ APCI	
27			465/467 [M+H] ⁺ APCI	
28			484 [M+H] ⁺ APCI	
29*			438 [M+H] ⁺ ESI	
30*			468 [M+H] ⁺ APCI	
31			479 [M+H] ⁺ APCI	

Cuadro 4

[Fórmula Química 42]

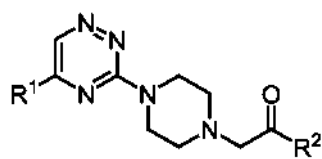


[Cuadro 4]

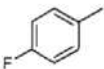
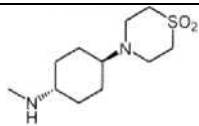
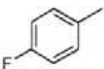
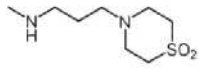
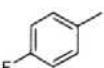
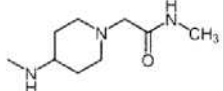
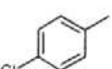
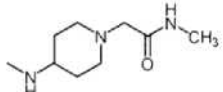
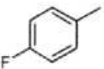
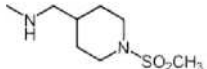
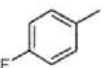
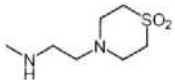
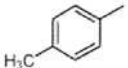
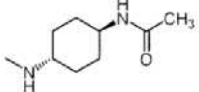
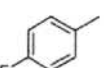
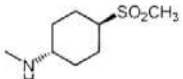
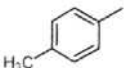
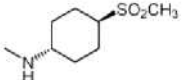
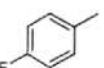
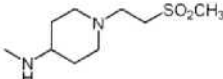
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
32			458 [M+H] ⁺ APCI
33			457 [M+H] ⁺ APCI
34			501/503 [M+H] ⁺ APCI
35*			547/549 [M+H] ⁺ APCI
36*			480 [M+H] ⁺ APCI
37			470 [M+H] ⁺ APCI
38			527 [M+H] ⁺ ESI
39			470 [M+H] ⁺ APCI
40			456 [M+H] ⁺ ESI
41			472/474 [M+H] ⁺ ESI

Cuadro 5

[Fórmula Química 43]

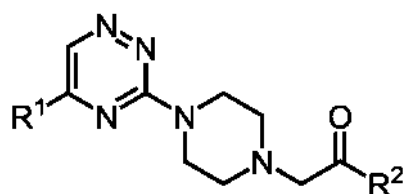


[Cuadro 5]

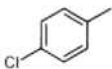
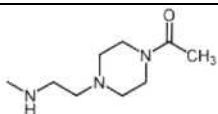
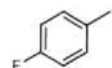
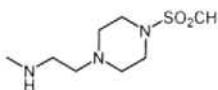
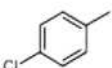
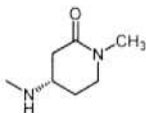
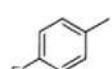
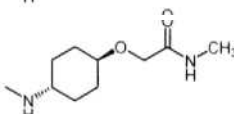
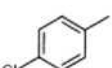
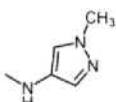
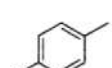
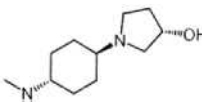
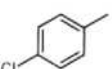
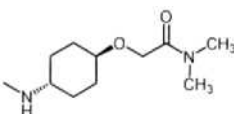
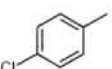
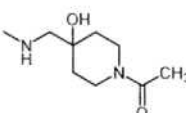
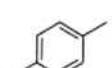
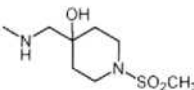
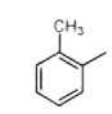
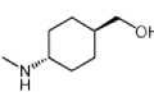
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
42			532 [M+H] ⁺ ESI	
43			492 [M+H] ⁺ APCI	
44			471 [M+H] ⁺ ESI	
45			487/489 [M+H] ⁺ ESI	
46			492 [M+H] ⁺ ESI	
47			478 [M+H] ⁺ APCI	
48			452 [M+H] ⁺ APCI	
49			477 [M+H] ⁺ APCI	
50			473 [M+H] ⁺ APCI	
51			506 [M+H] ⁺ APCI	

Cuadro 6

[Fórmula Química 44]

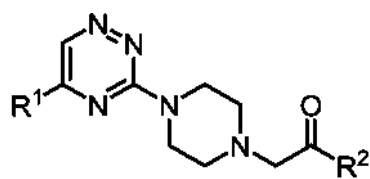


[Cuadro 6]

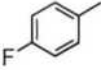
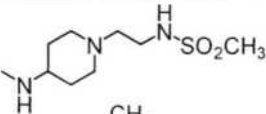
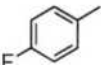
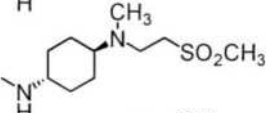
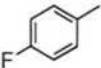
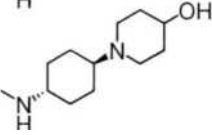
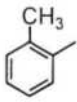
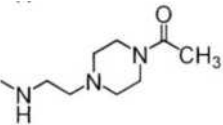
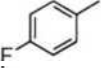
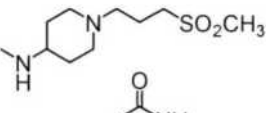
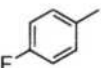
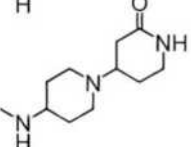
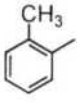
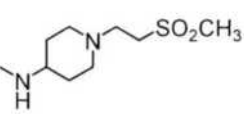
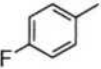
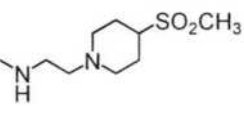
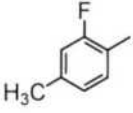
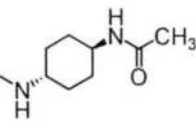
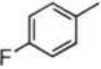
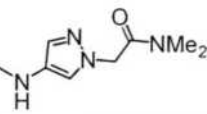
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
52			467/489 [M+H] ⁺ APCI	
53			507 [M+H] ⁺ APCI	
54			444/446 [M+H] ⁺ APCI	
55			406 [M+H] ⁺ ESI	
56			413/415 [M+H] ⁺ APCI	
57			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
58			516/518 [M+H] ⁺ APCI	
59			488/490 [M+H] ⁺ APCI	
60			524/526 [M+H] ⁺ APCI	
61*			425 [M+H] ⁺ APCI	

Cuadro 7

[Fórmula Química 45]

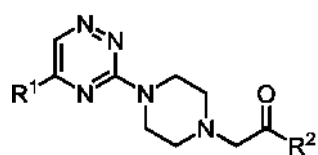


[Cuadro 7]

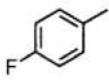
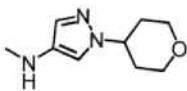
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
62			521 [M+H] ⁺ APCI	
63			534 [M+H] ⁺ ESI	
64			498 [M+H] ⁺ APCI	2 HCl
65*			467 [M+H] ⁺ ESI	
66			520 [M+H] ⁺ APCI	
67			497 [M+H] ⁺ APCI	
68*			502 [M+H] ⁺ APCI	
69			506 [M+H] ⁺ ESI	
70			470 [M+H] ⁺ ESI	
71			468 [M+H] ⁺ APCI	

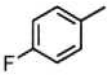
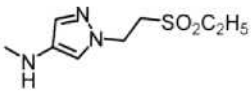
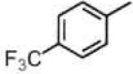
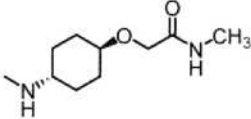
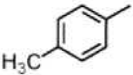
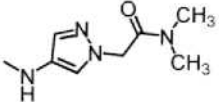
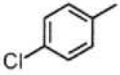
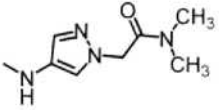
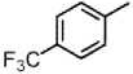
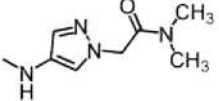
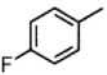
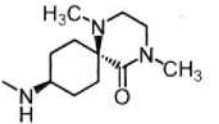
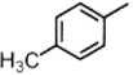
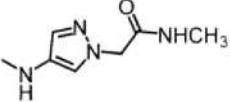
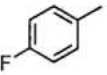
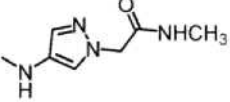
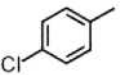
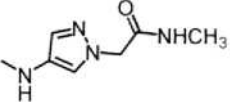
Cuadro 8

[Fórmula Química 46]



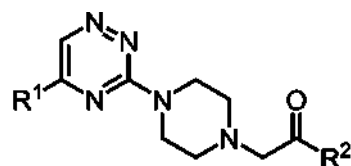
[Cuadro 8]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
72			467 [M+H] ⁺ APCI

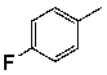
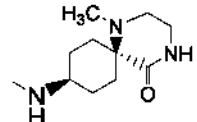
(continuación)			
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
73			503 [M+H] ⁺ APCI
74			536 [M+H] ⁺ APCI
75			464 [M+H] ⁺ APCI
76			484 [M+H] ⁺ APCI
77			518 [M+H] ⁺ APCI
78			511 [M+H] ⁺ APCI
79			450 [M+H] ⁺ APCI
80			454 [M+H] ⁺ APCI
81			470/472 [M+H] ⁺ APCI

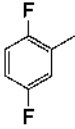
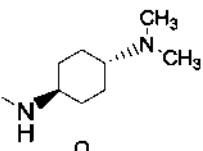
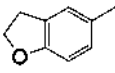
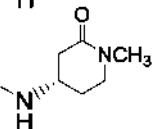
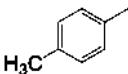
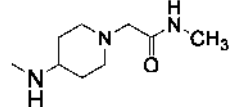
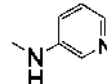
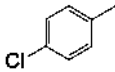
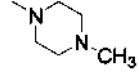
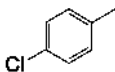
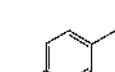
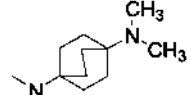
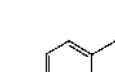
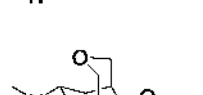
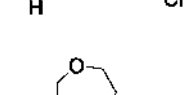
Cuadro 9

[Fórmula Química 47]



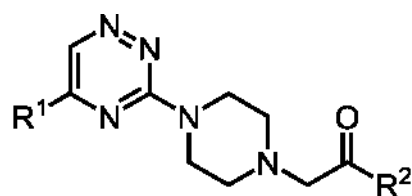
[Cuadro 9]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
82			497 [M+H] ⁺ APCI

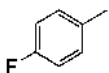
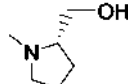
(continuación)			
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
83*			460 [M+H] ⁺ ESI
84			452 [M+H] ⁺ APCI
85			467 [M+H] ⁺ APCI
86*			390 [M+H] ⁺ APCI
87			416/418 [M+H] ⁺ APCI
88			483/485 [M+H] ⁺ APCI
89			484/486 [M+H] ⁺ ESI
90			487/489 [M+H] ⁺ APCI
91			458 [M+H] ⁺ APCI

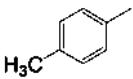
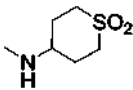
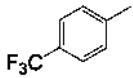
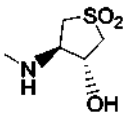
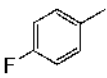
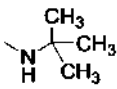
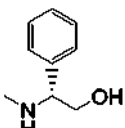
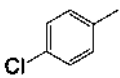
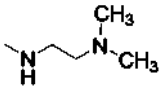
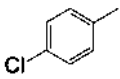
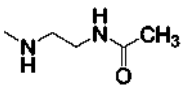
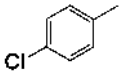
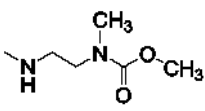
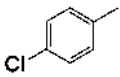
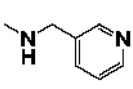
Cuadro 10

[Fórmula Química 48]



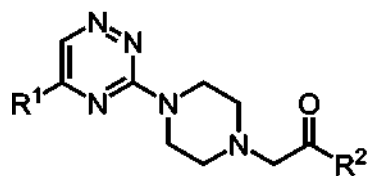
[Cuadro 10]

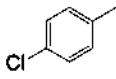
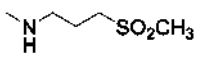
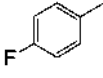
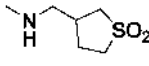
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
92			401 [M+H] ⁺ APCI	

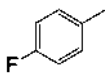
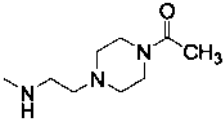
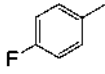
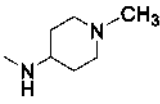
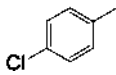
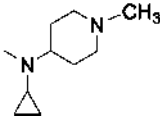
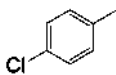
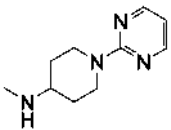
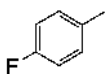
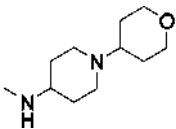
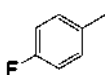
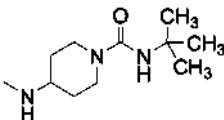
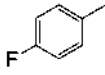
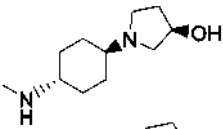
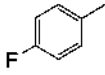
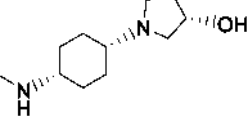
(continuación)				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
93			445 [M+H] ⁺ APCI	
94			501 [M+H] ⁺ APCI	
95*			341 [M+H] ⁺ APCI	
96			373 [M+H] ⁺ APCI	HCl
97*			433 [M+H] ⁺ APCI	
98			404/406 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
99			418/420 [M+H] ⁺ ESI	
100			448/450 [M+H] ⁺ ESI	2HCl
101			424/426 [M+H] ⁺ APCI	

Cuadro 11

[Fórmula Química 49]

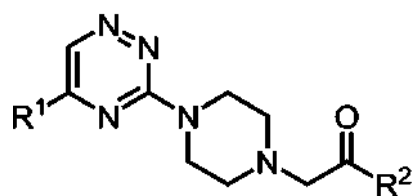


[Cuadro 11]				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
102			453/455 [M+H] ⁺ APCI	
103			449 [M+H] ⁺ APCI	

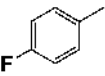
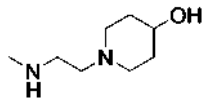
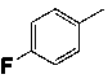
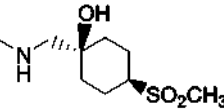
(continuación)				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
104			471 [M+H] ⁺ APCI	
105			414 [M+H] ⁺ APCI	
106			470/472 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
107			494/496 [M+H] ⁺ APCI	
108			484 [M+H] ⁺ APCI	
109			499 [M+H] ⁺ APCI	
110			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
111			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

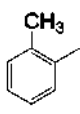
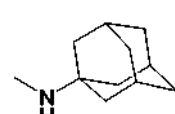
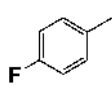
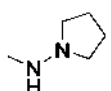
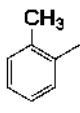
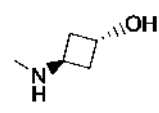
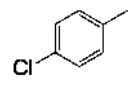
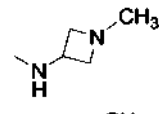
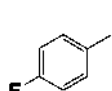
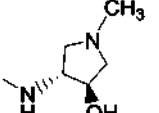
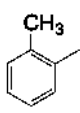
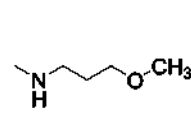
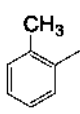
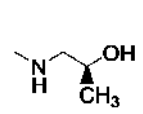
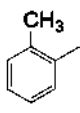
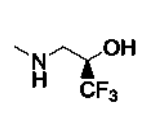
Cuadro 12

[Fórmula Química 50]



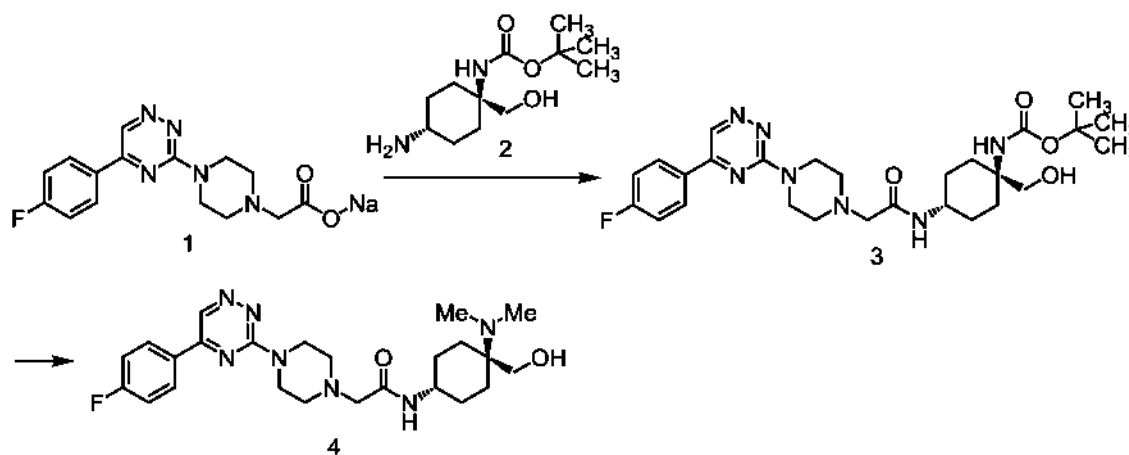
[Cuadro 12]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
112			444 [M+H] ⁺ ESI	
113			507 [M+H] ⁺ APCI	

(continuación)				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
114*			447 [M+H] ⁺ APCI	
115			386 [M+H] ⁺ APCI	
116*			383 [M+H] ⁺ APCI	
117			402/404 [M+H] ⁺ APCI	
118			416 [M+H] ⁺ ESI	
119*			385 [M+H] ⁺ APCI	
120*			371 [M+H] ⁺ APCI	
121*			425 [M+H] ⁺ APCI	HCl

Ejemplo 122

5 [Fórmula Química 51]



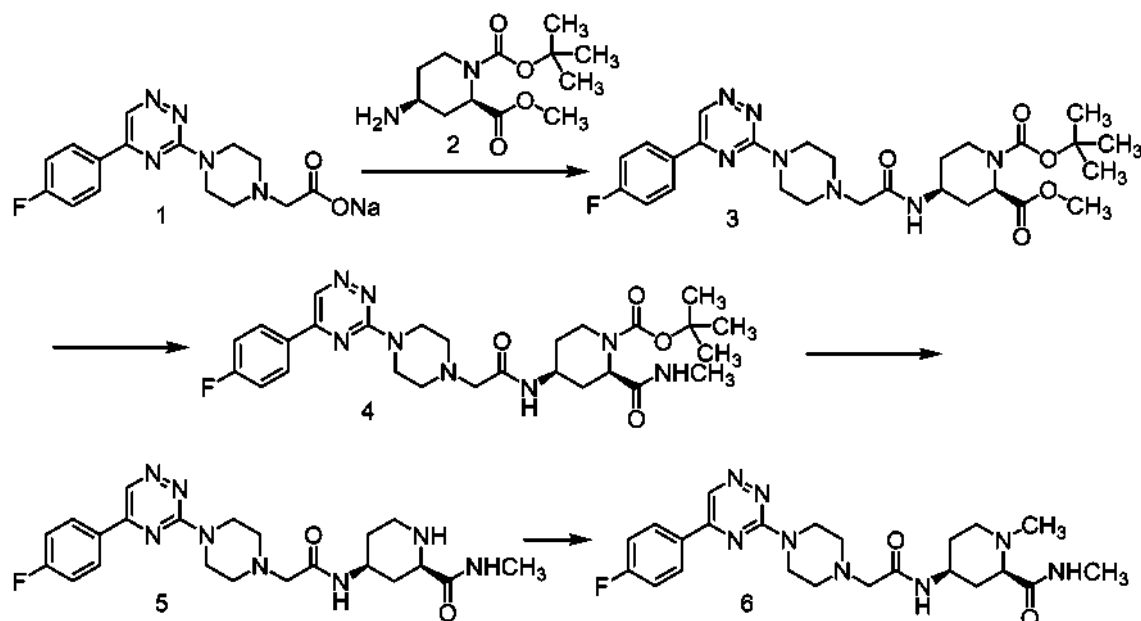
10 (1) El compuesto 1 (121,0 mg) se suspendió en acetonitrilo (3,5 ml). El compuesto 2 (101,0 mg), el cual se sintetizó de acuerdo con un método descrito en la Publicación Internacional No. WO 2002/030891, y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (270,7 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y a continuación la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la evaporación del

disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-92:8) para dar el compuesto 3 (88,1 mg) como un sólido de color amarillo. SM (APCI) 544 [M+H]⁺

(2) El compuesto 3 (80,0 mg) se disolvió en cloroformo (1 ml). Ácido trifluoroacético (1 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó metanol (2 ml), y la mezcla de reacción se trató con una columna de resina de intercambio catiónico fuerte (Waters, PoraPak Rxn Cx, eluyente: 1 mol/l de amoniaco en solución de metanol), seguido de la evaporación del disolvente en el eluato. El residuo resultante se disolvió en cloroformo (1,5 ml), y a continuación ácido acético (10 µl), formalina al 35% (60 µl), triacetoxiborohidruro de sodio (95,5 mg) se agregaron a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol, gradiente: 100:0-90:10). La fracción resultante se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo y éter dietílico, y a continuación la solución se trató con una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo, y el sobrenadante se separó por centrifugación. El precipitado se suspendió y se lavó en éter dietílico, y el sobrenadante se eliminó por centrifugación para dar 3-[4-[[trans-4-dimetilamino-4-(hidroximetil) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (30,4 mg, polvo de color amarillo pálido) como diclorhidrato. SM(APCI) 472 [M+H]⁺

Ejemplo 123

[Fórmula Química 52]



(1) El compuesto 1 (76 mg) y el compuesto 2 (70 mg) se suspendieron en DMF (2,5 ml). Diisopropiletilamina (78 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (86 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de hidróxido de potasio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (125 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 558 [M+H]⁺

(2) El compuesto 3 (70 mg) se disolvió en etanol (1 ml) - THF (1 ml). Una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (220 µl) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y a continuación el residuo se suspendió en DMF (1 ml), una solución de 2 moles/l de metilamina en THF (110 µl), diisopropiletilamina (38 µl), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (63 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de carbonato de potasio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato

de etilo; gradiente: 20:80-0:100) para dar el compuesto 4 (35 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 558 [M+H]⁺

(3) El compuesto 4 (545 mg) se disolvió en cloroformo (1 ml). Ácido trifluoroacético (700 µl) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 5 (23 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 458 [M+H]⁺

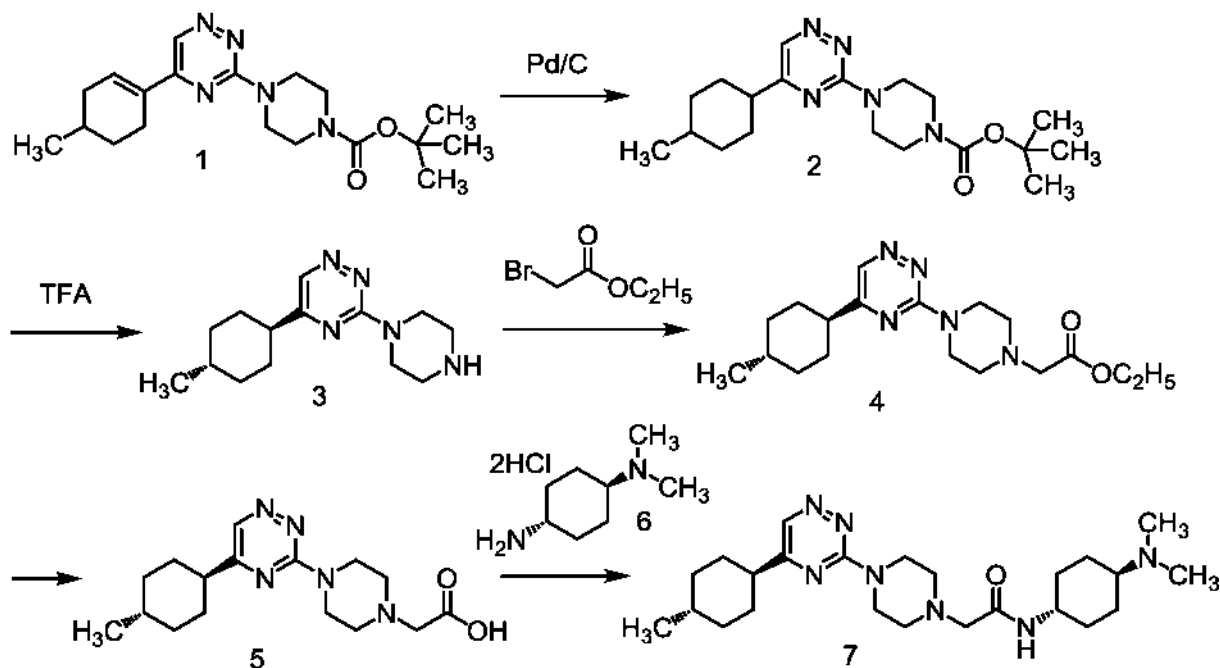
(4) El compuesto 5 (19 mg) se disolvió en cloroformo (1 ml). Formalina al 37% (100 µl), ácido acético (2,5 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (27 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano, se recolectó mediante filtración, y se secó para dar 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[[(2R,4S)-1-metil-2-(N-metilcarbamoyl)piperidin-4-il]carbamoylmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazin

a (14 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 471 [M+H]⁺

Ejemplo 124

[Fórmula Química 53]



(1) A una solución del compuesto 1 (1200 mg) en metanol (40 ml)-triethylamina (5 ml) se le agregó paladio húmedo al 10% sobre carbono (360 mg), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4,5 horas. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 2 (960 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo de una mezcla de cis:trans = 7:3.

SM (ESI) 362 [M + H]⁺

(2) A una solución del compuesto 2 (960 mg) en DMF (9 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 2 días adicionales a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó una solución acuosa de carbonato de potasio bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre carbonato de potasio, y el disolvente se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (750 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo de una mezcla de cis:trans = 1:9.

SM (ESI) 262 [M + H]⁺

(3) El compuesto 3 (690 mg) se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Acetato de bromoetilo (354 µl) y carbonato de sodio (564 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía

en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80:20-60:40), y a continuación se aisló por HPLC (Chiralpak IA, hexano/2-propanol/dietilamina = 80/20/1,1, caudal: 20 ml/min) para dar el compuesto 4 (470 mg) como una sustancia viscosa de color marrón.

SM (ESI) 348 [M + H]⁺

(4) El compuesto 4 (470 mg) se disolvió en etanol (8 ml) - THF (8 ml). Una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (2,7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se disolvió en agua, y a continuación 1 mol/l de ácido clorhídrico (2,7 ml) se agregó a la solución para ajustar el pH de la solución a 4. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se suspendió y se lavó en agua, se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto 5 (135 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (ESI) 320 [M + H]⁺

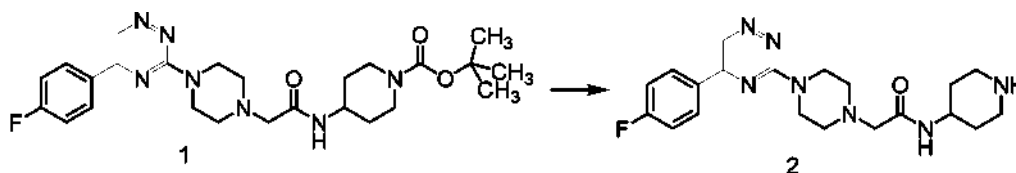
(5) El compuesto 5 (133 mg) y el compuesto 6 (180 mg) se suspendieron en DMF (4 ml). Diisopropiletilamina (296 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (316 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa de carbonato de potasio, la solución se extrajo dos veces con cloroformo, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-95:5), y a continuación se aisló por HPLC (Chiralpak IA, etanol/THF/dietilamina = 95/5/0,5, caudal: 20 ml/min) para dar

3-[4-[[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(trans-4-metilciclohexil)-1,2,4-triazina (65 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (ESI) 444 [M + H]⁺

Ejemplo 125

[Fórmula Química 54]



A una solución del compuesto 1 (5,3 g) en cloroformo (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (11 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2,1 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa de 2 mol/l de hidróxido de sodio se agregaron a la misma, y la mezcla de reacción se extrajo 4 veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piperidin-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (3,2 g) como un sólido de color amarillo.

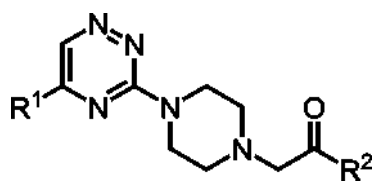
SM (APCI) 400[M + H]⁺

Ejemplos 126 a 130

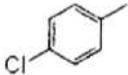
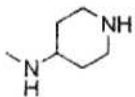
El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 125 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 13.

Cuadro 13

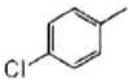
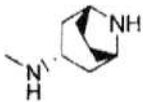
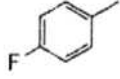
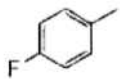
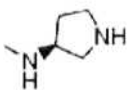
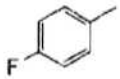
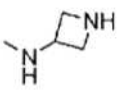
[Fórmula Química 55]



[Cuadro 13]

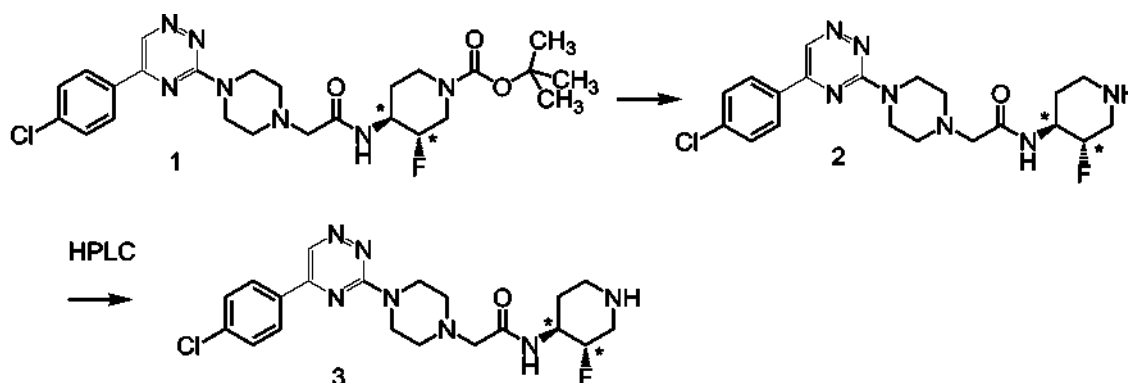
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
126			416/418 [M+H] ⁺ APCI	3HCl

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
127			442/444 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
128			442 [M+H] ⁺ APCI	
129			386 [M+H] ⁺ APCI	
130			372 [M+H] ⁺ APCI	

Ejemplo 131

5 [Fórmula Química 56]



10 (en donde la estereoquímica para un sustituyente del átomo de carbono marcado con "*" significa configuración trans, y no especifica su configuración absoluta).

15 A una solución del compuesto 1 (85 mg) en diclorometano (1 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto racémico 2 (57 mg) como un sólido de color amarillo.
SM (APCI) 434/436 [M + H]⁺

20 Un isómero óptico del compuesto racémico 2 (45 mg) se aisló por HPLC de reciclado (Chiralpak IA (30 x 250), etanol/THF/dietilamina = 90/10/0,1, caudal: 20 ml/min), y una fracción que contenía cada isómero se concentró bajo presión reducida para dar 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(trans- 3-fluoropiperidin-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (21 mg) como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 131a

25 Tiempo de retención: 7,21 minutos (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/THF/dietilamina = 90/10/0,1, caudal 0,5 ml/min)
Pureza óptica 100% ee
SM (APCI) 434/436 [M + H]⁺

30 Ejemplo 131b (enantiómero del Ejemplo 131a)

Tiempo de retención: 10,12 minutos

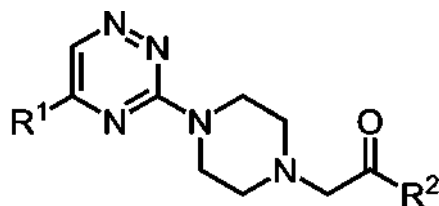
Ejemplos 132 a 134

- 5 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 131 anterior para dar el compuesto descrito en el siguiente Cuadro 14. Sin embargo, la estereoquímica para un sustituyente del átomo de carbono marcado con "*" significa configuración trans o cis, y no especifica su configuración absoluta.

Cuadro 14

10

[Fórmula Química 57]



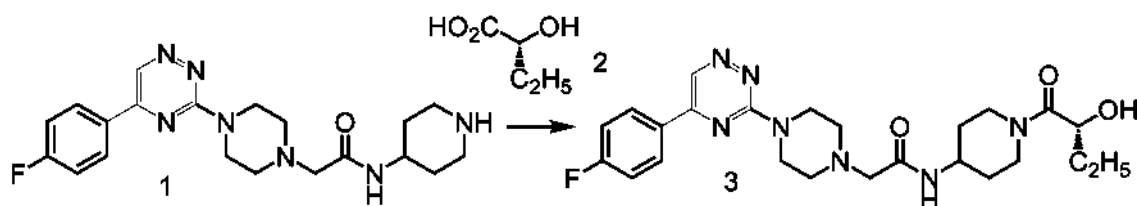
[Cuadro 14]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
132a			446/448 [M+H] ⁺ APCI		8,69	CHIRALPAK IA-3 THF/Etanol/Metanol/Di etilamina = 5/47, 5/47,5/0,1 Caudal 0,5 ml/min
132b	(Enantiómero de 132a)				10,41	
133a			432/434 [M+H] ⁺ APCI		15,17	CHIRALPAK IA-3 2-Propanol/THF/Dietila mina = 90/10/0,1 Caudal 0,5 ml/min
33b	(Enantiómero de 133a)				9,44	
134a			418 [M+H] ⁺ APCI 2HCl		9,31	CHIRALPAK IA-3Hexano/Etanol/ THF/Dietilamina = 70/20/10/0,1 Caudal 0,5 ml/min
134b	(Enantiómero de 134a)				10,79	

15

Ejemplo 135

[Fórmula Química 58]



20

El compuesto 1 (107 mg) descrito en el Ejemplo 125 y el compuesto 2 (42 mg) se disolvieron en DMF (3 ml). Diisopropiletilamina (94 µl), 1-hidroxibenzotriazol (54 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (77 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con

25

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5), se trató con una solución de 4 mol/d de HCl en acetato de etilo. El precipitado se recolectó por filtración, y se secó para dar 2 clorhidrato de

5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-((R)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (53 mg) como un polvo de color anaranjado.

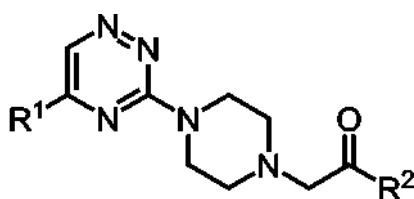
SM (APCI) 486 [M + H]⁺

Ejemplos 136 a 145

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 135 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 15.

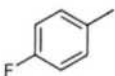
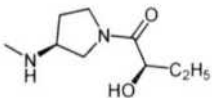
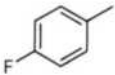
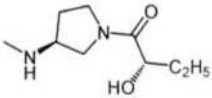
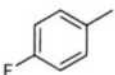
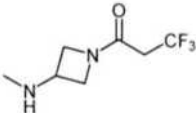
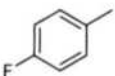
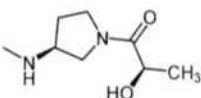
Cuadro 15

[Fórmula Química 59]



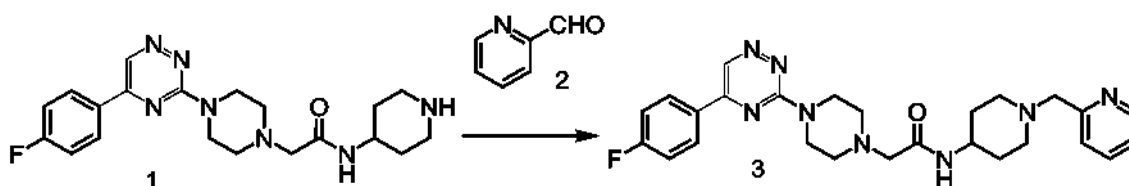
[Cuadro 15]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
136			486 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
137			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
138			470 [M+H] ⁺ APCI	
139			486 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
140			470 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
141			456 [M+H] ⁺ APCI	

(continuación)				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
142			472 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
143			472 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
144			482 [M+H] ⁺ APCI	
145			458 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

Ejemplo 146

5 [Fórmula Química 60]



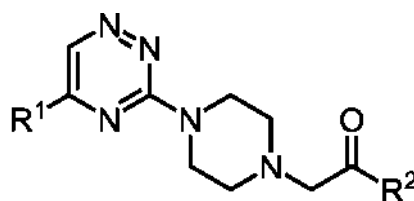
- 10 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 125 (el compuesto 1, 151 mg) en cloroformo (5 ml) se le agregaron el compuesto 2 (61 mg), ácido acético (22 µl), y triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg), la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio, seguido de la evaporación del disolvente.
- 15 El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, la solución se dejó reposar durante 2 días para dar cristales, los cristales se recolectaron por filtración, y se secaron para dar 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-(2-piridilmetil)piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (87 mg) como un sólido de color amarillo.
- SM (APCI) 491 [M + H]⁺

Ejemplo 147

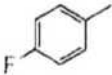
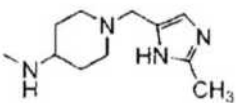
- 20 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 146 anterior para dar el compuesto descrito en el siguiente Cuadro 16.

Cuadro 16

[Fórmula Química 61]

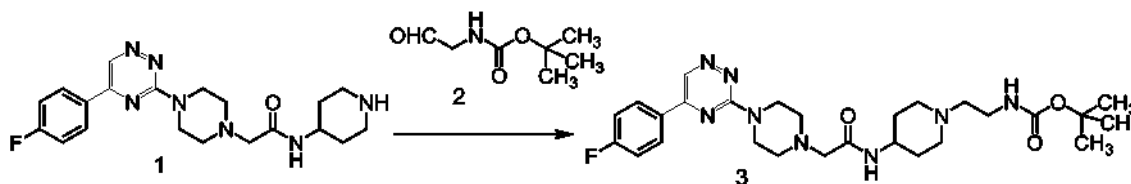


[Cuadro 16]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
147			494 [M+H] ⁺ APCI	3HCl

Ejemplo 148

5 [Fórmula Química 62]

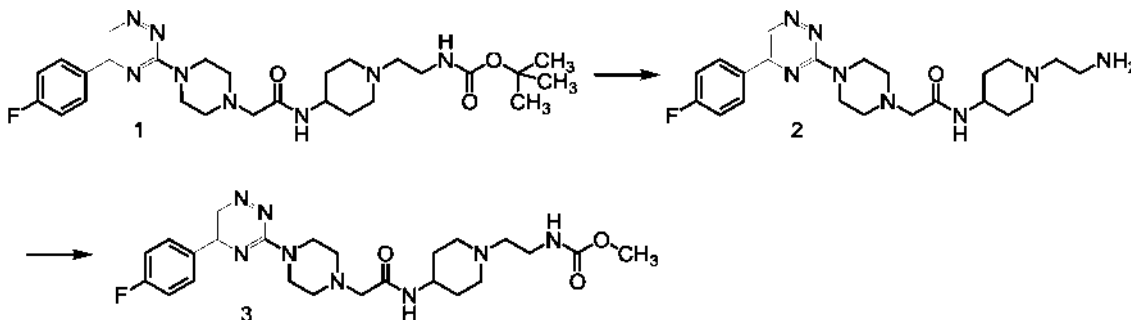


10 A una solución del compuesto 2 (398 mg) en cloroformo (5 ml) se le agregaron el compuesto obtenido en el Ejemplo 125 (el compuesto 1, 1,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (795 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 30:70- 0:100), y se secó para dar

15 3-[4-[[1-[2-(terc-butiloxicarbonilamino)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (1,02 g) como un sólido de color amarillo.
SM (APCI) 543 [M + H]⁺

20 Ejemplo 149

[Fórmula Química 63]

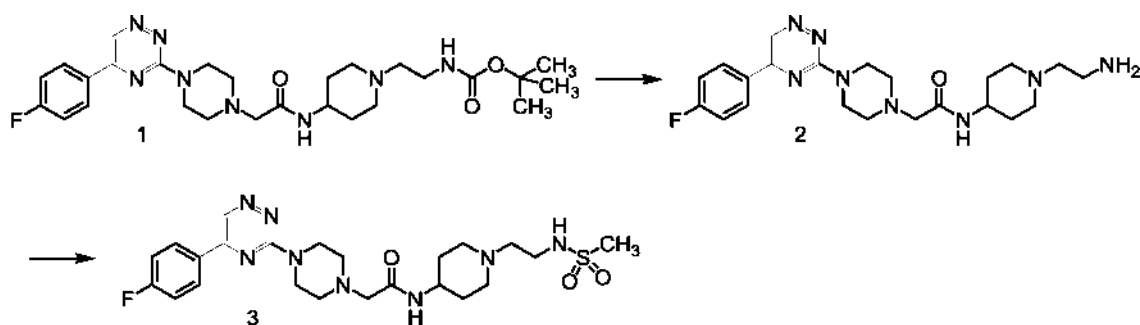


25 A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 148 (el compuesto 1, 200 mg) en cloroformo (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo resultante en cloroformo (2 ml) se le agregaron trietilamina (153 µl) y clorofornio de metilo (57 µl) bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo 4 veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[2-(metoxicarbonilamino)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (126 mg) como un sólido de color amarillo.

35 SM (APCI) 501 [M + H]⁺

40 Ejemplo 150

[Fórmula Química 64]

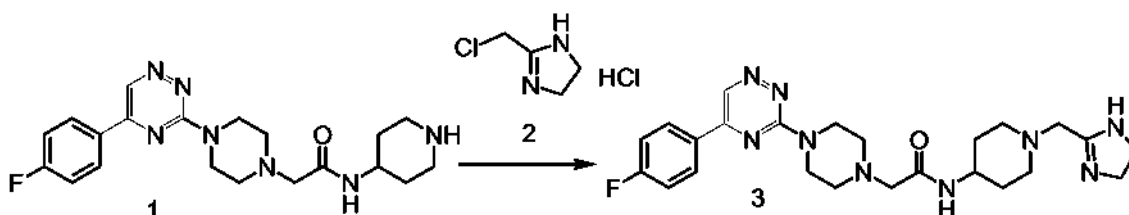


A una solución del compuesto descrito en el Ejemplo 148 (el compuesto 1, 200 mg) en cloroformo (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH_3 en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo resultante en cloroformo (2 ml) se le agregaron trietilamina (153 μl) y cloruro de mesilo (57 μl) bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo 4 veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[2-(metilsulfonilamino)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (85 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 151

[Fórmula Química 65]



El compuesto descrito en el Ejemplo 125 (el compuesto 1, 300 mg) y el compuesto 2 (151 mg) se suspendieron en DMF (6 ml).

Diisopropiletilamina (392 μl) se agregó a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 13,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol- agua y amoníaco al 10 % de conc. = 90:9:1), y el residuo cristalino resultante se precipitó a partir de una solución mixta de etanol-acetato de etilo, los cristales se recolectaron por filtración, y se secaron para dar 3-[4-[[1-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (91 mg) como un sólido de color amarillo.

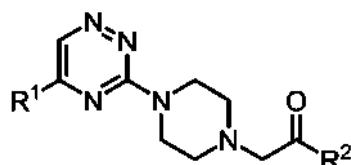
SM (APCI) 482 $[\text{M} + \text{H}]^+$

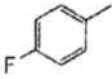
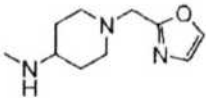
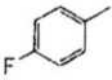
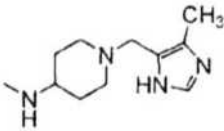
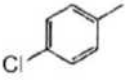
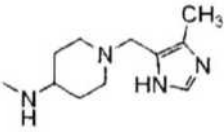
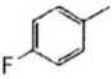
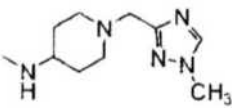
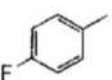
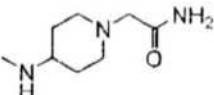
Ejemplos 152-156

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 151 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 17.

Cuadro 17

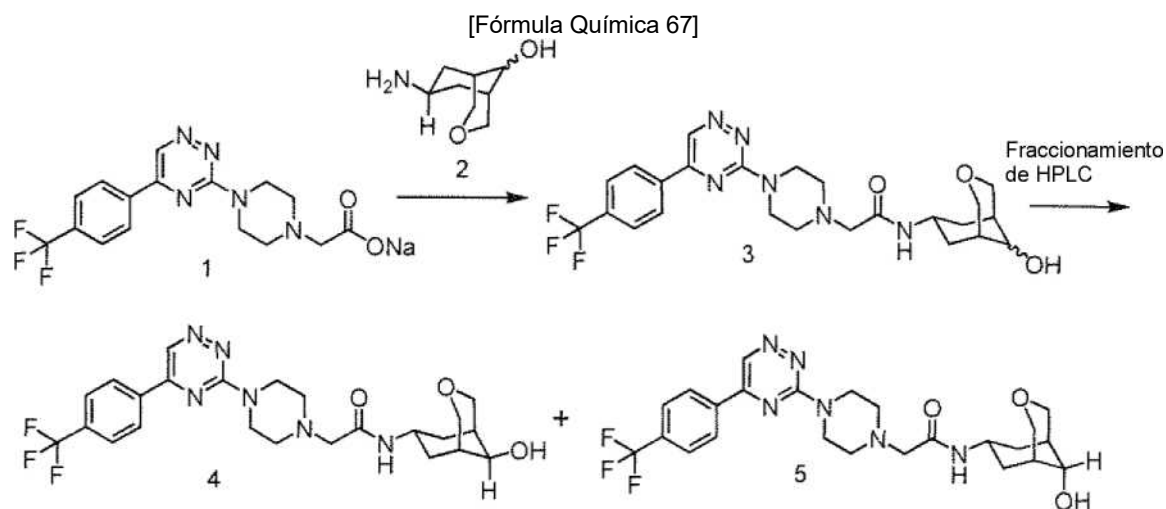
[Fórmula Química 66]



[Cuadro 17]				
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
152			481 [M+H] ⁺ APCI	
153			494 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
154			510/512 [M+M] ⁺ APCI	2HCl
155			495 [M+H] ⁺ APCI	
156			457 [M+H] ⁺ APCI	

Ejemplo 157a, Ejemplo 157b

5



El compuesto 1 (297 mg) y el compuesto 2 (180 mg) se suspendieron en DMF (8 ml). Diisopropiletilamina (265 μ l) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (347 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano, se recolectó por filtración, y se secó. El residuo resultante se aisló por HPLC de reciclado (Chiralpak IF (30 x 250), 2-propanol/THF/dietilamina = 75/25/0,1, caudal: 20 ml/min), y a continuación la fracción resultante se concentró bajo presión reducida para dar 3-[4-[[[(7-exo-9-endo)-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina (Ejemplo 157a, sólido de color amarillo, 83 mg), y 3-[4-[[[(7-exo-9-exo)-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina

(Ejemplo 157b, sólido de color amarillo, 82 mg).

Ejemplo 157a

5 Tiempo de retención: 5,41 minutos (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), 2-propanol/THF/dietilamina = 75/25/0,1, caudal 0,5 ml/min)
SM (ESI) 507 [M + H]⁺

10 Ejemplo 157b

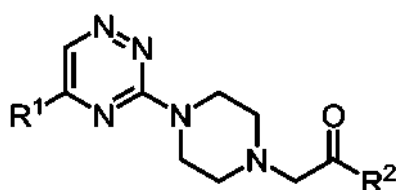
Tiempo de retención: 8,48 minutos (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), 2-propanol/THF/dietilamina = 75/25/0,1, caudal 0,5 ml/min)
SM (APCI) 507 [M + H]⁺

15 Ejemplo 158

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 157 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 18.

20 Cuadro 18

[Fórmula Química 68]



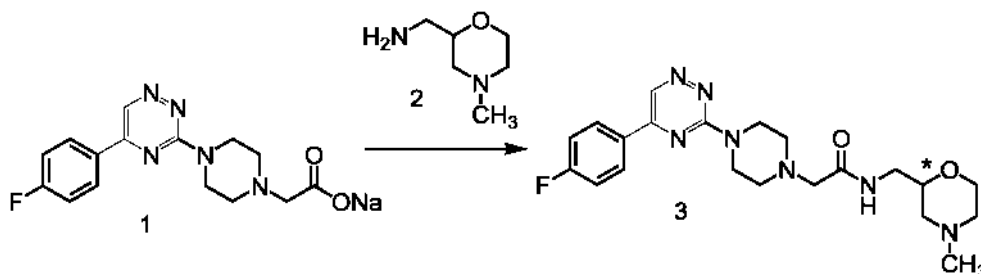
25

[Cuadro 18]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
158a			457 [M+H] ⁺ APCI	6,16	CHIRALPAK IA-3 Hexano/2-Propanol/THF /Dietilamina = 40/30/30/0,1 Caudal 0,5 ml/min
158b	(Forma cis de 158a)			7,28	

Ejemplo 159a, Ejemplo 159b

30 [Fórmula Química 69]



35 El compuesto 1 (250 mg) y el compuesto 2 (144 mg) se disolvieron en DMF (7,5 ml). Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (430 mg) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación el concentrado se diluyó con agua, y una solución acuosa y saturada de carbonato de potasio se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 50:50-0:100) para dar un racemato de 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (300 mg) como un sólido de color amarillo.

40

A continuación, dos isómeros que tenían diferente configuración estérica en un átomo de carbono marcado con "*" en la fórmula anterior del racemato se aislaron por HPLC de reciclado (Chiralpak IA (30x250), etanol/dietilamina = 100/0,1, caudal: 20 ml/min). La fracción obtenida que contenía cada uno de los isómeros se concentró bajo presión reducida, y el concentrado se trató con una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo, seguido de centrifugación para eliminar el sobrenadante. El precipitado se suspendió, se lavó en éter dietílico, y el sobrenadante se eliminó por centrifugación, y se se secó para dar dos estereoisómeros de 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina como una sal de 2HCl (Ejemplo 159a, polvo de color amarillo pálido, 150 mg y Ejemplo 159b, polvo de color amarillo pálido, 134 mg).

Ejemplo 159a

Tiempo de retención: 10,60 minutos (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/dietilamina = 100/0,1, caudal 0,5 ml/min)
Pureza óptica > 99,8 % ee
Configuración R absoluta
SM (APCI) 430 [M + H]⁺

Ejemplo 159b

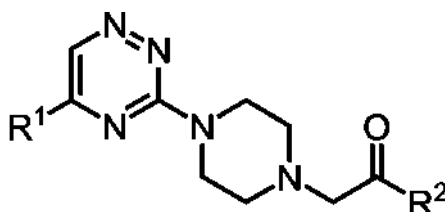
Tiempo de retención: 12,63 minutos (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/dietilamina = 100/0,1, caudal 0,5 ml/min)
Pureza óptica 97,2 % ee
Configuración S absoluta
SM (APCI) 430 [M + H]⁺

Ejemplos 160 a 168

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 159 anterior para dar los compuestos descritos en los siguientes Cuadros 19 y 20. Sin embargo, la estereoquímica para un sustituyente del átomo de carbono marcado con "*" no especifica su configuración absoluta.

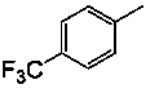
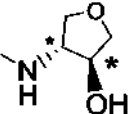
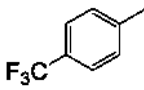
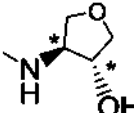
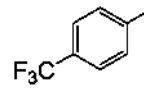
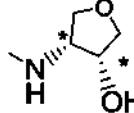
Cuadro 19

[Fórmula Química 70]



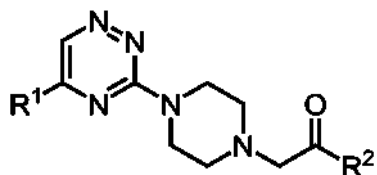
[Cuadro 15]

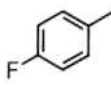
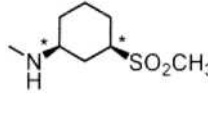
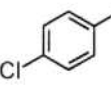
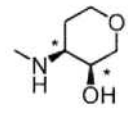
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
Ejemplo						
160a			442 [M+H] ⁺ APCI	2HCl	15,14	CHIRALPAK IC-3 2-Propanol/Acetonitrilo/ Dietilamina=50/50/0,5 Caudal 0,5 ml/min
160b	(Enantiómero de 160a)				11,49	
161a			433/435 [M+H] ⁺ APCI		10,11	CHIRALPAK IA-3 Metanol/THF/Dietilamin a=90/10/0,1 Caudal 0,5 ml/min
161b	(Enantiómero de 161a)				11,31	

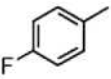
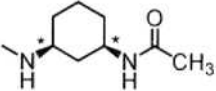
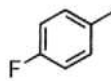
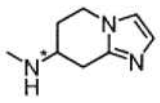
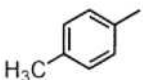
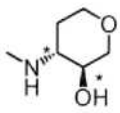
(continuación)						
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
162			453 [M+H] ⁺ APCI		1024	CHIRALPAK IC-3 Metanol/THF/Dietilamin a=95/5/0,1 Caudal 0,5 ml/min
163			453 [M+H] ⁺ APCI		11,70	CHIRALPAK IC-3 Metanol/THF/Dietilamin a=95/5/0,1 Caudal 0,5 ml/min
164a			453 [M+H] ⁺ APCI		979	CHIRALPAK IC-3 Metanol/THF/Dietilamin a=95/5/0,1 Caudal 0,5 ml/min
164b	(Enantiómero de 164a)				1225	

Cuadro 20

[Fórmula Química 71]

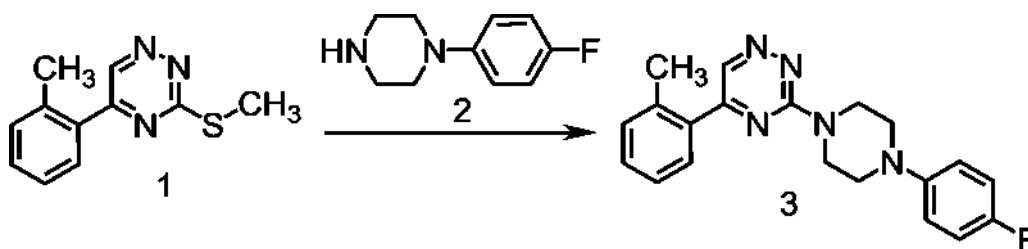


[Cuadro 20]						
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
165a			477 [M+H] ⁺ APCI		7,61	CHIRALPAK IA-3 Metanol/THF/ Dietilamina=95/5/0,1 Caudal 0,5 ml/min
165b	(Enantiómero de 165a)				9,63	
166a			433/435 [M+H] ⁺ APCI		6,89	CHIRALPAK IC-3 Metanol/THF/ Dietilamina=90/10/0,1 Caudal 0,5 ml/min
166b	(Enantiómero de 166a)				8,98	

(continuación)						
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal	Tiempo de retención (min)	Condiciones de HPLC
167a			456 [M+H] ⁺ APCI		4,82	CHIRALCEL OJ-3 Metanol/Dietilamina =100/0,1 Caudal 0,5 ml/min
167b	(Enantiómero de 167a)				5,98	
168a			437 [M+H] ⁺ APCI		9,74	CHIRALPAK IC-3 Metanol/THF/Dietilamina=85/15/0,1 Caudal 0,5 ml/min
168b	(Enantiómero de 168a)				11,0	
169a			413 [M+H] ⁺ ESI		11,1	CHIRALPAK IC-3 Metanol/Acetonitrilo/ Dietilamina=80/20/0,1 Caudal 0,5 ml/min
169b	(Enantiómero de 169a)				13,3	

Ejemplo de referencia 170

5 [Fórmula Química 72]



10 El compuesto 1 (2 g) y el compuesto 2 (11,6 g) se suspendieron en N-metilpirrolidona (3,5 ml), y la suspensión se agitó durante 1,5 horas a 235 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80:20-65:35). El residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano (1:5), se recolectó por filtración, y se secó para dar 3-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (2,6 g) como un sólido de color amarillo. SM (APCI) 350 [M + H]⁺

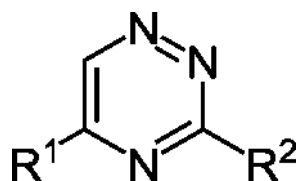
Ejemplos de referencia 171 a 173

20 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 170 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 21.

Cuadro 21

25

[Fórmula Química 73]

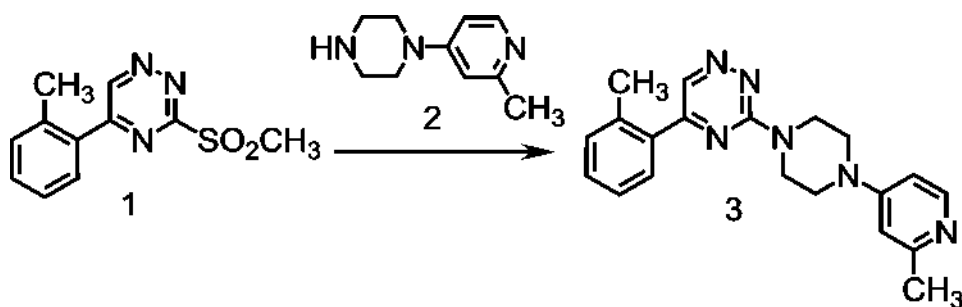


[Cuadro 21]

Ejemplo	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺
171			372 (ESI)
172			289 (ESI)
173*			263 (ESI)
* Ejemplo de referencia			

5 Ejemplo de referencia 174

[Fórmula Química 74]



10

A una solución del compuesto 1 (142 mg) en THF anhidro (2 ml) se le agregó el compuesto 2 (100 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 6,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 30:70-0:100) para dar 3-[4-(2-metil-4-piridil) piperazin-1-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (76 mg) como un sólido de color amarillo.

15

SM (APCI) 347 [M + H]⁺

Ejemplos 175 a 208

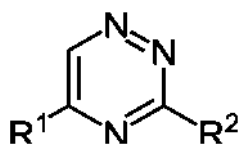
20

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 174 anterior para dar los compuestos descritos en los siguientes Cuadros 22 a 25.

Cuadro 22

25

[Fórmula Química 75]



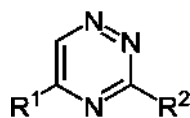
[Cuadro 22]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
175			298 [M+H] ⁺ APCI	
176			336 [M+H] ⁺ APCI	
177			361 [M+H] ⁺ APCI	
178			360/362 [M+H] ⁺ APCI	
179			359 [M+H] ⁺ APCI	
180			373 [M+H] ⁺ ESI	HCl
181			423 [M+H] ⁺ APCI	
182			355 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

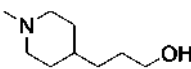
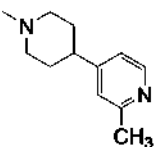
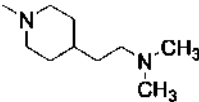
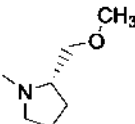
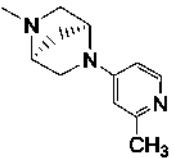
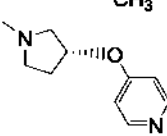
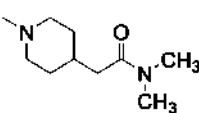
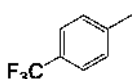
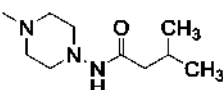
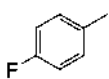
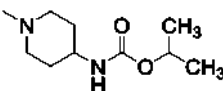
las estructuras 175 a 178 se refieren a ejemplos de referencia.

Cuadro 23

[Fórmula Química 76]



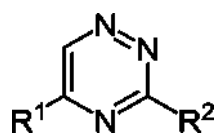
[Cuadro 23]

Ejemplo 3	R ¹	R ²	Ms	Sal
183			313 [M+H] ⁺ APCI	
184			346 [M+H] ⁺ APCI	
185			326 [M+H] ⁺ APCI	
186			285 [M+H] ⁺ APCI	
187			359 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
188			334 [M+H] ⁺ APCI	
189			340 [M+H] ⁺ APCI	
190			409 [M+H] ⁺ APCI	
191			360 [M+H] ⁺ APCI	

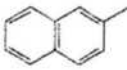
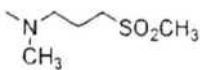
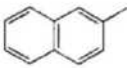
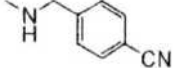
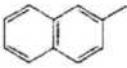
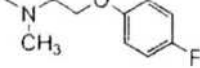
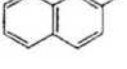
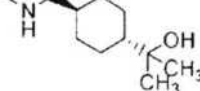
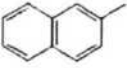
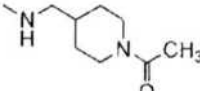
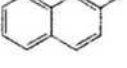
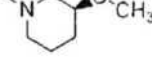
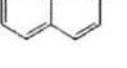
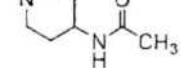
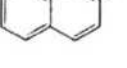
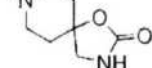
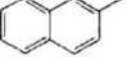
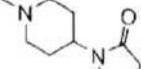
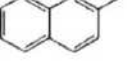
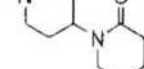
las estructuras 183 a 188, 191 se refieren a ejemplos de referencia.

Cuadro 24 (Ejemplos de Referencia)

[Fórmula Química 77]

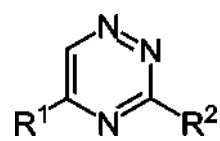


[Cuadro 24]

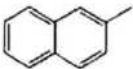
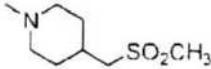
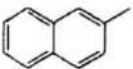
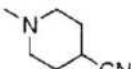
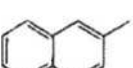
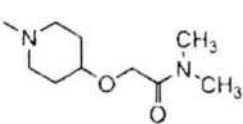
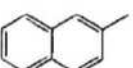
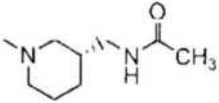
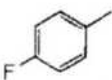
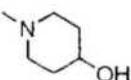
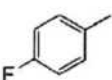
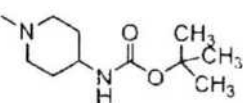
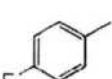
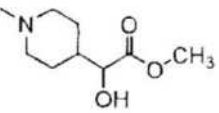
Ejemplo	R ¹	R ²	Ms
192			357 [M+H] ⁺ APCI
193			338 [M+H] ⁺ APCI
194			375 [M+H] ⁺ APCI
195			377 [M+H] ⁺ APCI
196			362 [M+H] ⁺ APCI
197			321 [M+H] ⁺ APCI
198			348 [M+H] ⁺ APCI
199			362 [M+H] ⁺ APCI
200			374 [M+H] ⁺ APCI
201			388 [M+H] ⁺ APCI

Cuadro 25

[Fórmula Química 78]

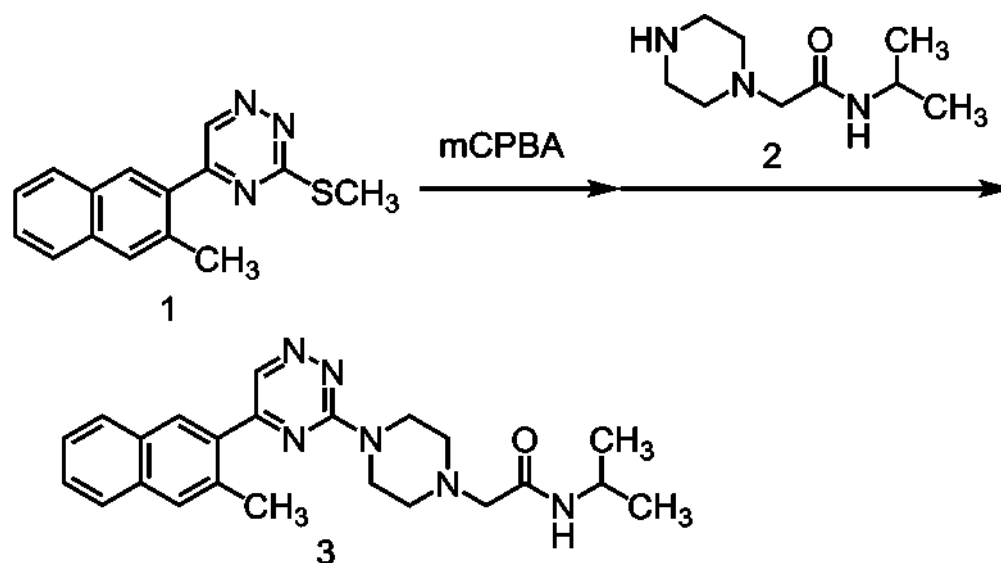


[Tabla 25]

Ejemplo	R ¹	R ²	Ms	Sal
202			383 [M+H] ⁺ APCI	
203			316 [M+H] ⁺ APCI	HCl
204			392 [M+H] ⁺ APCI	
205			362 [M+H] ⁺ APCI	
206			275 [M+H] ⁺ APCI	
207			374 [M+H] ⁺ APCI	
208			347 [M+H] ⁺ APCI	

Ejemplo 209

[Fórmula Química 79]



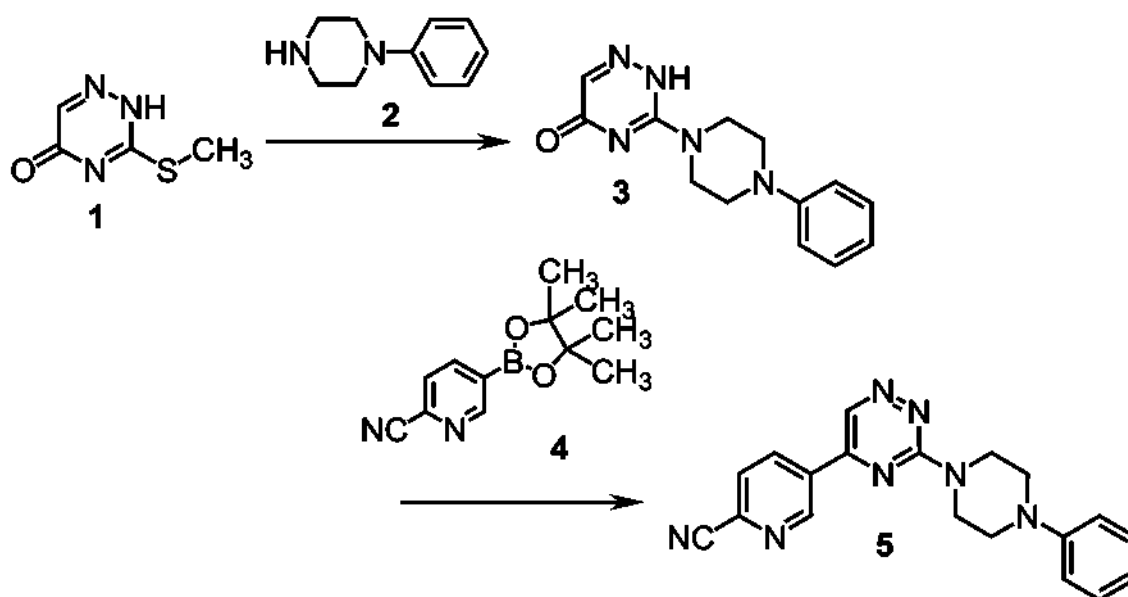
A una solución del compuesto 1 (100 mg) en diclorometano (4 ml) se le agregó ácido m-cloroperbenzoico acuoso al

25% (202 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 15,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (2 ml), y el compuesto 2 (106 mg) y diisopropiletilamina (98 μ l) se agregaron a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 3 horas adicionales a 60 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 90:10-60:40) para dar 5-(3-metil-2-naftil)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil) piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (123 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo.

SM (APCI) 405 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 210

[Fórmula Química 80]



(1) El compuesto 1 (1 g) y el compuesto 2 (3,4 g) se suspendieron en THF (30 ml), y la suspensión se agitó durante 1 día bajo una atmósfera de argón con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto 3 (1,3 g) como un sólido incoloro.

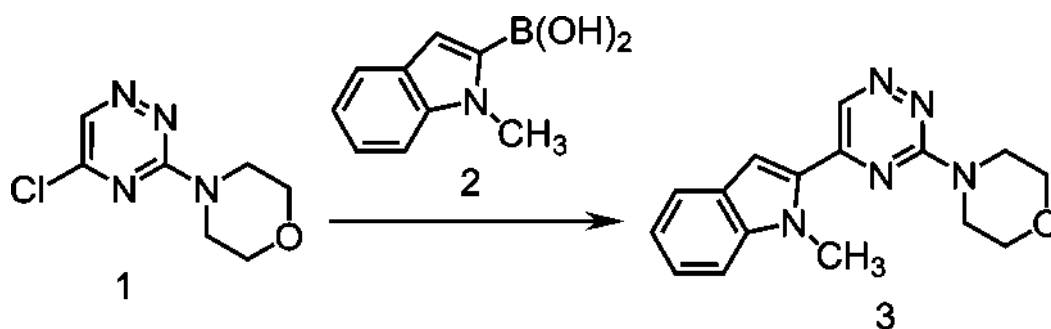
SM (APCI) 258 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (100 mg) y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (217 mg) se suspendieron en dioxano (4 ml). Trietilamina (163 μ l) se agregó a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio (14 mg). El compuesto 4 (179 mg) y carbonato de sodio (206 mg) se agregaron a la mezcla de reacción, y se agregó adicionalmente agua (1 ml) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 65:35-50:50) para dar 5-(2-ciano-5-piridil)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,2,4-triazina (22 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 344 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 211

[Fórmula Química 81]



A una solución mixta del compuesto 1 (60 mg), el compuesto 2 (63 mg), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) en dioxano (2 ml) se le agregó una solución acuosa de 2 moles/l de carbonato de sodio (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 150 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, a continuación el residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (2:1), se recolectó por filtración, y se secó para dar 5-(1-metil-1H-indol-2-il)-3-morfolin-1,2,4-triazina (50 mg) como un sólido de color amarillo.

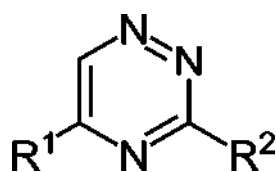
SM (APCI) 296 [M + H]⁺

Ejemplos de referencia 212 a 213

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 211 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 26.

Cuadro 26

[Fórmula Química 82]

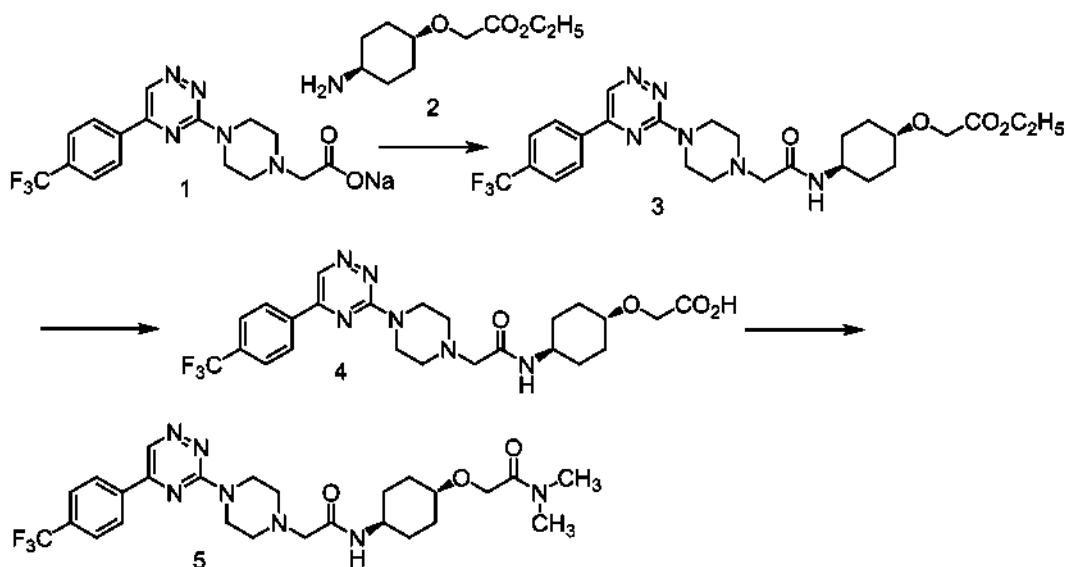


[Cuadro 26]

Ejemplo	R ¹	R ²	MS[M + H] ⁺
212			307 (APCI)
213			294 (APCI)

Ejemplo 214

[Fórmula Química 83]



(1) El compuesto 1 (400 mg) se disolvió en DMF (10 ml). El compuesto 2 (70 mg), diisopropiletilamina (360 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (781 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 50:50-0:100) para dar el compuesto 3 (443 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 551 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (430 mg) se disolvió en etanol (8 ml) - THF (2 ml). Una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (8 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en agua. Se ajustó el pH de la solución a pH 4-5 mediante la adición de una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (349 mg) como un sólido de color amarillo.

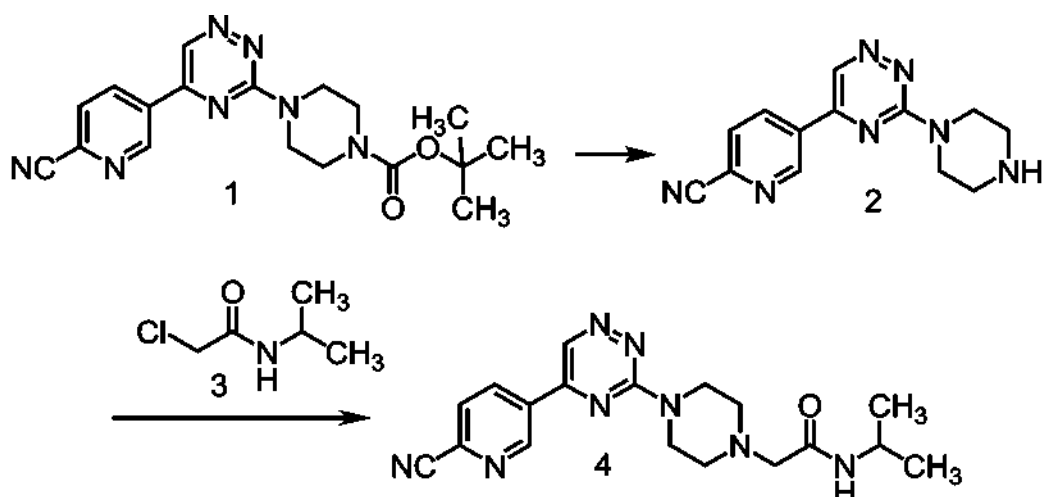
SM (APCI) 523 [M + H]⁺

(3) El compuesto 4 (100 mg) se disolvió en DMF (1,9 ml). Una solución de 1 mol/l de dimetilamina en THF (190 µl), diisopropiletilamina (70 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (95 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo- metanol; gradiente: 100:0-95:5), se trató con una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo, y el sobrenadante se eliminó por centrifugación, y a continuación el precipitado se secó para dar 5-(4-(trifluorometilfenil)-3-[4-[[trans-4-(N,N-dimetilcarbamoilmetiloxi) ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (polvo de color amarillo, 83 mg) como una sal de HCl.

SM (APCI) 550 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 215

[Fórmula Química 84]



(1) A una solución del compuesto 1 (152 mg) en diclorometano (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y a continuación la solución se trató con una solución acuosa de carbonato de potasio al 40%. La capa acuosa se saturó con carbonato de potasio, y a continuación se extrajo 3 veces con un disolvente mixto de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (102 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 268 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (30 mg), el compuesto 3 (30 mg) y carbonato de sodio (24 mg) se suspendieron en acetonitrilo (3 ml), y la suspensión se agitó durante 14 horas a 60 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0- 95:5) para dar 5-(2-ciano-5-piridil)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil)piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (20 mg) como un sólido de color amarillo.

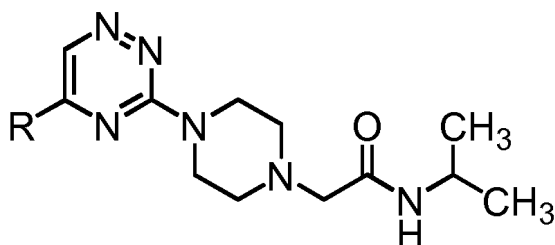
SM (APCI) 367 [M + H]⁺

Ejemplos 216 a 227

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 215 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 27.

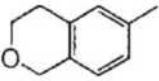
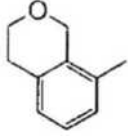
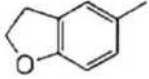
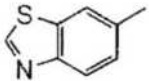
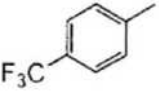
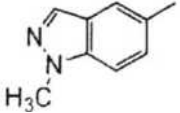
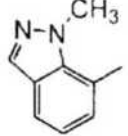
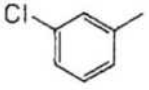
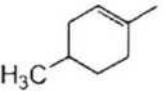
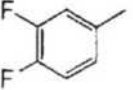
Cuadro 27

[Fórmula Química 85]



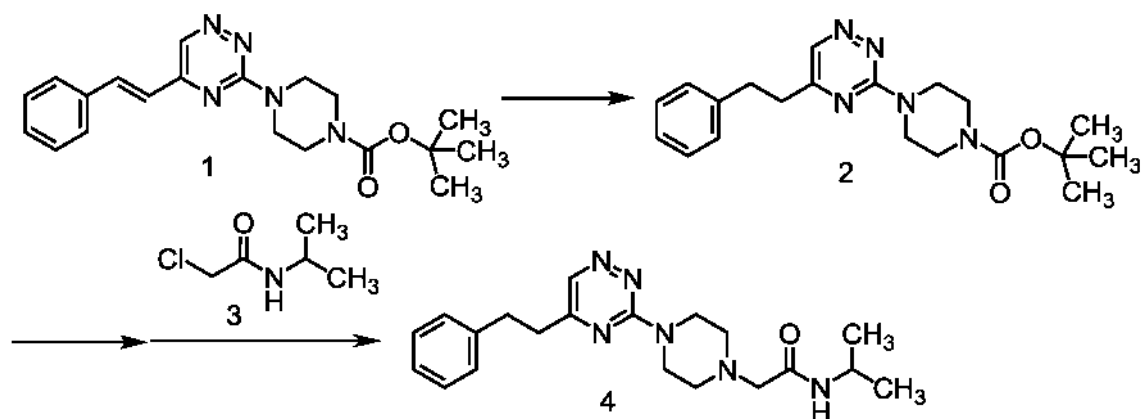
[Cuadro 27]

Ejemplo	R	Ms	Sal
216		383 [M+H] ⁺ APCI	

(continuación)			
Ejemplo	R	Ms	Sal
217		397 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
218		397 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
219		383 [M+H] ⁺ APCI	
220		398 [M+H] ⁺ APCI	
221		409 [M+H] ⁺ APCI	
222		395 [M+H] ⁺ APCI	
223		395 [M+H] ⁺ APCI	
224		375/377 [M+H] ⁺ APCI	
225		395 [M+H] ⁺ APCI	
226		359 [M+H] ⁺ APCI	
227		377 [M+H] ⁺ APCI	

Ejemplo de referencia 228

[Fórmula Química 86]



(1) A una solución del compuesto 1 (177 mg) en metanol (7 ml)-triethylamina (1,2 ml) se le agregó paladio húmedo al 10% sobre carbono (53 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-cloroformo; gradiente: 70:30-40:60) para dar el compuesto 2 (87 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 370 [M + H]⁺

(2) A una solución del compuesto 2 (112 mg) en diclorometano (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, a continuación la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante, el compuesto 3 (82 mg) y carbonato de sodio (64 mg) se suspendieron en acetonitrilo (3 ml), y la suspensión se agitó durante 19 horas a 65 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo, y a continuación se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80:20-50:50) para dar 3-[4-(isopropilcarbamoilmetil) piperazin-1-il]-5-fenetil-1,2,4-triazina (101 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo.

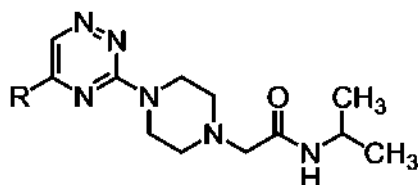
SM (APCI) 369 [M + H]⁺

Ejemplos de referencia 229 a 230

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 228 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 28.

Cuadro 28

[Fórmula Química 87]

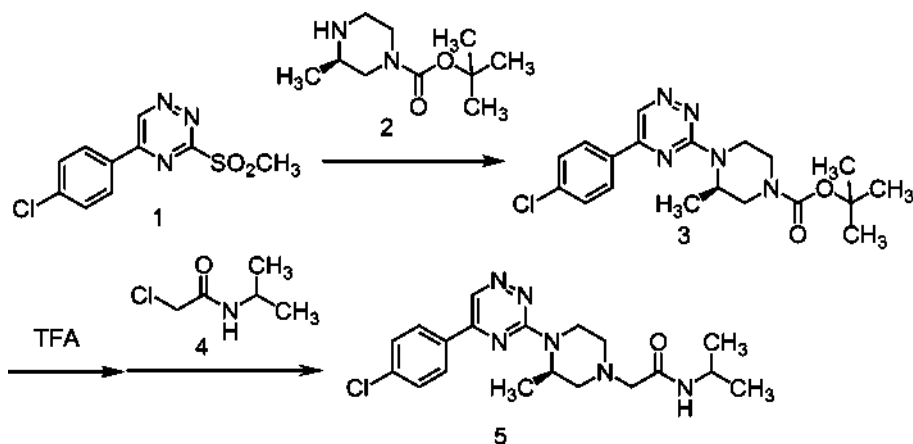


[Cuadro 28]

Ejemplo	R	Ms
229		395 [M+H] ⁺ APCI
230		361 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 231

[Fórmula Química 88]



5

10

(1) A una solución del compuesto 1 (500 mg) en DMF anhidro (3,7 ml) se le agregó el compuesto 2 (1100 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y a continuación se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y a continuación se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 85:15-60:40) para dar el compuesto 3 (85 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo.

SM (APCI) 390/392 [M + H]⁺

15

(2) A una solución del compuesto 2 (80 mg) en cloroformo (1 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante, el compuesto 4 (57 mg), y carbonato de sodio (45 mg) se suspendieron en acetonitrilo (1,5 ml), y la suspensión se agitó durante 15 horas a 60 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y a continuación se extrajo dos veces con cloroformo, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 90:10-60:40) para dar 5-(4-clorofenil)-3-[(R)-4-(isopropilcarbamoilmetil)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-triazina (57 mg) como una sustancia viscosa de color anaranjado.

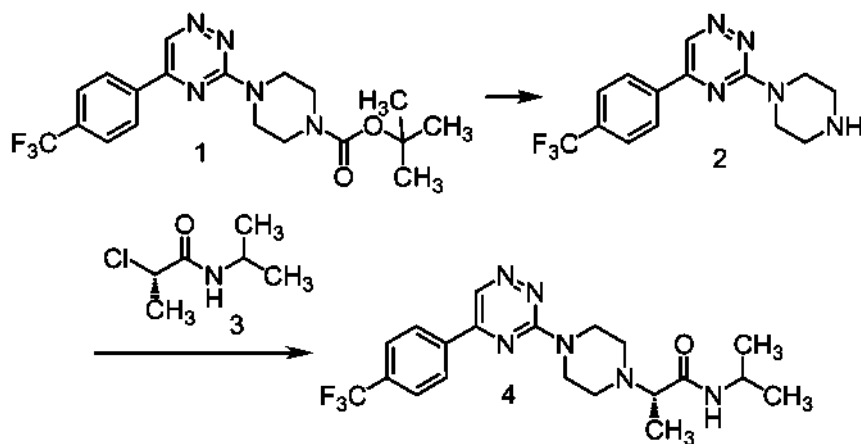
25

SM (APCI) 389/391 [M + H]⁺

Ejemplo 232

[Fórmula Química 89]

30



(1) A una solución del compuesto 1 (407 mg) en diclorometano (2,5 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación la solución se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol). El eluato se concentró bajo presión

35

reducida para dar el compuesto 2 (258 mg) como un sólido de color amarillo.

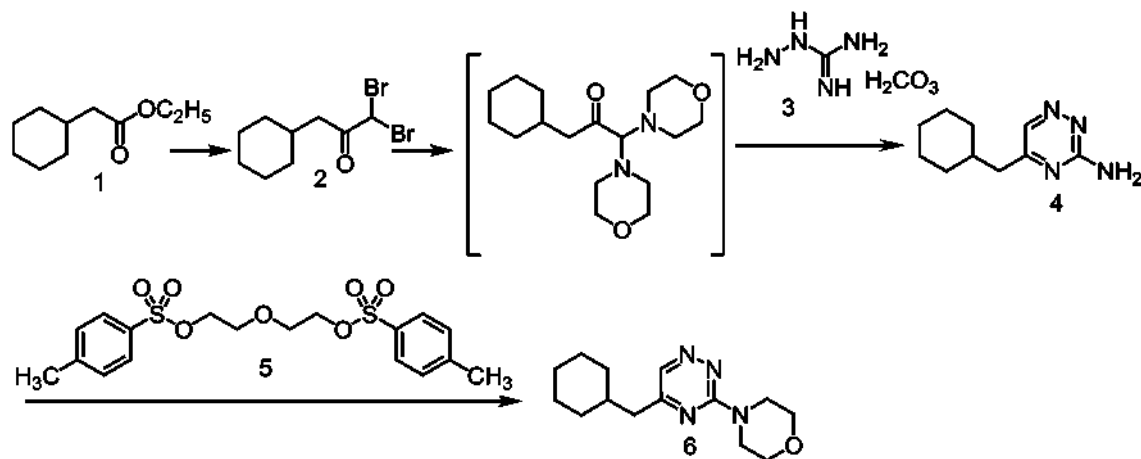
SM (APCI) 310 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (79 mg), el compuesto 3 (104 mg) y carbonato de sodio (56 mg) se suspendieron en acetonitrilo (3 ml), y la suspensión se agitó durante 3,5 horas a 75 °C bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le agregó adicionalmente el compuesto 3 (3 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas adicionales a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol 90:10). A continuación, el residuo cristalino resultante se disolvió en acetato de etilo, la solución se trató con 4 moles/l de HCl/acetato de etilo. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se suspendió y se lavó en éter dietílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar clorhidrato de 3-[4-[(S)-1-(isopropilcarbamoyl)etil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina (27 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 423 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 233

[Fórmula Química 90]



(1) Una solución de diisopropilamina (6,5 ml) en THF anhidro (40 ml) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 1,59 mol/l de n-butil-litio en hexano (26,6 ml) se agregó gota a gota a la solución, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -10 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agregó gota a gota a una solución del compuesto 1 (3,6 g) y bromuro de metileno (7,4 g) en THF anhidro (40 ml) a -78 °C durante 7 minutos, y se agitó durante 30 minutos a la misma bajo una atmósfera de argón. Una solución de 6 moles/l de ácido clorhídrico (20 ml) se agregó lentamente a la solución para enfriar rápidamente la reacción, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 2 (4,1 g) como una solución de color amarillo pálido.

SM (ESI) 295/297 [M-H]⁻

(2) A una solución del compuesto 2 (4,0 g) en THF (20 ml) se le agregó morfolina (5,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 horas a 50 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó por filtración, se lavó con THF, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (20 ml), y el compuesto 3 (1,8 g) se agregó a la solución. A la mezcla de reacción se le agregó gota a gota ácido acético (2,3 ml) durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 19 horas adicionales con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y a continuación el concentrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 20%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol, gradiente: 99:1-92:8) para dar el compuesto 4 (317 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (APCI) 193 [M + H]⁺

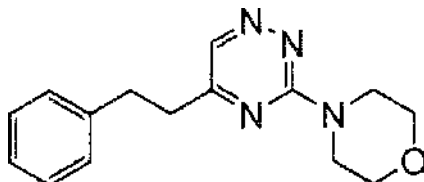
(3) A una solución del compuesto 4 (80 mg) en DMF anhidro (3 ml) se le agregó hidruro de sodio (42 mg) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 5 (173 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 1 día adicional a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y

agua se agregó lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30-50:50) para dar 5-ciclohexilmetil-3-morfolin-1,2,4-triazina (16 mg) como un sólido de color

amarillo.
SM (APCI) 263 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 234

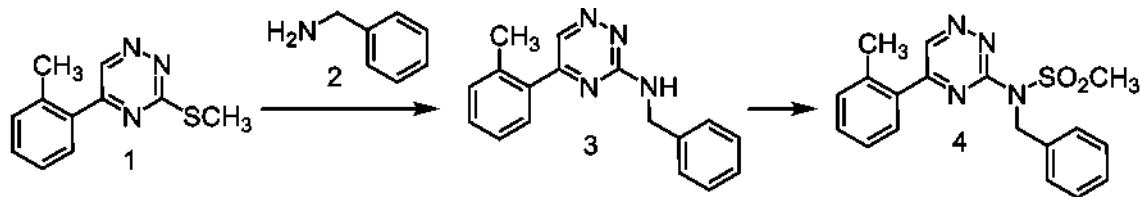
[Fórmula Química 91]



El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 233 anterior para dar 3-morfolin-5-fenetil-1,2,4-triazina. SM (APCI) 271 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 235

[Fórmula Química 92]



(1) A una solución del compuesto 1 (400 mg) en N-metilpirrolidona (1 ml) se le agregó el compuesto 2 (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 200 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30- 50:50) para dar el compuesto 3 (436 mg) como un sólido de color amarillo.

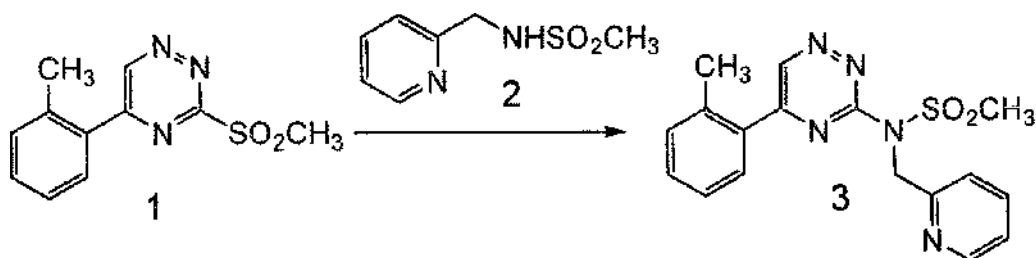
SM (APCI) 277 [M + H]⁺

(2) A una solución del compuesto 3 (50 mg) en THF anhidro (3 ml) se le agregó hidruro de sodio (13 mg) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó cloruro de ácido metanosulfónico (34 µl), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua lentamente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-acetato de etilo 95:5) para dar 3-[N-bencil-N-(metilsulfonil)amino]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (56 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo pálido.

SM (APCI) 355 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 236

[Fórmula Química 93]



A una solución del compuesto 2 (66 mg) en DMF anhidro (1,5 ml) se le agregó hidruro de sodio (15 mg) bajo una

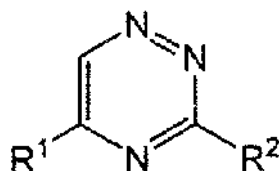
atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 1 (80 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua lentamente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 65:35-45:55) para dar 3-[N-(metilsulfonil)-N-(2-piridilmetil) amino]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (112 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo pálido.
SM (APCI) 356 [M + H]⁺

10 Ejemplos de referencia 237-238

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 235 o 236 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 29.

15 Cuadro 29

[Fórmula Química 94]

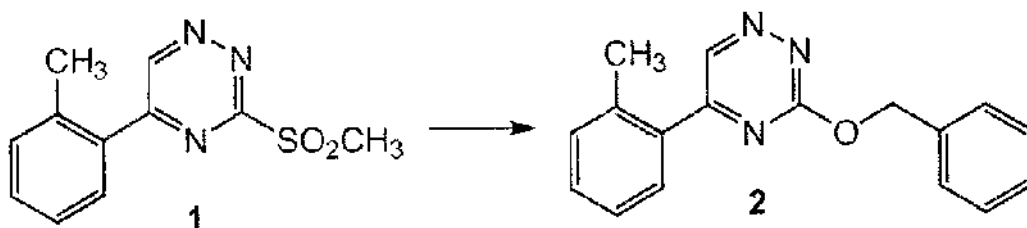


[Cuadro 29]

Ejemplo	R ¹	R ²	MS[M + H] ⁺	Método
237			355 (APCI)	Manera similar a aquella del Ejemplo 235
238			305 (APCI)	Manera similar a aquella del Ejemplo 236

Ejemplo de referencia 239

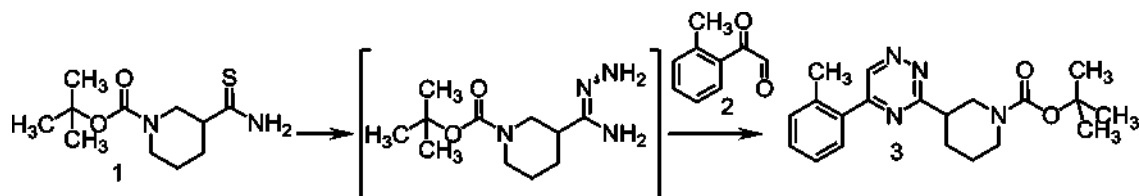
25 [Fórmula Química 95]



A una solución de alcohol bencílico (83 µl) en THF anhidro (2 ml) se le agregó hidruro de sodio (24 mg) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 1 (100 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua lentamente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-acetato de etilo 95:5) para dar 3-benciloxi-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (67 mg) como un sólido incoloro.
SM (APCI) 278 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 240

[Fórmula Química 96]



Una solución del compuesto 1 (2,4 g) e hidrato de hidrazina (510 μ l) en etanol (20 ml) se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 2 (1,6 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 15,5 horas a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 1 hora adicional a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80: 20-60:40) para dar 3-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-3-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (1,1 g) como un sólido de color anaranjado.

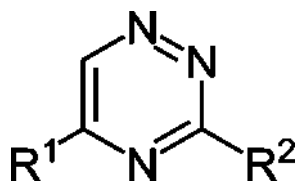
SM (APCI) 355 [M + H]⁺

Ejemplos de referencia 241 a 243

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 240 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 30.

Cuadro de referencia 30

[Fórmula Química 97]

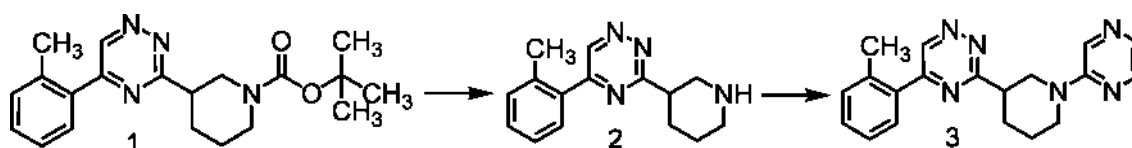


[Cuadro 30]

Ejemplo	R ¹	R ²	MS[M + H] ⁺
241			262 (APCI)
242			359 (APCI)
243			212

Ejemplo de referencia 244

[Fórmula Química 98]



(1) Al compuesto 1 (1,1 g) se le agregó una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-90:10) para dar el compuesto 2 (752 mg) como un sólido de color marrón pálido.

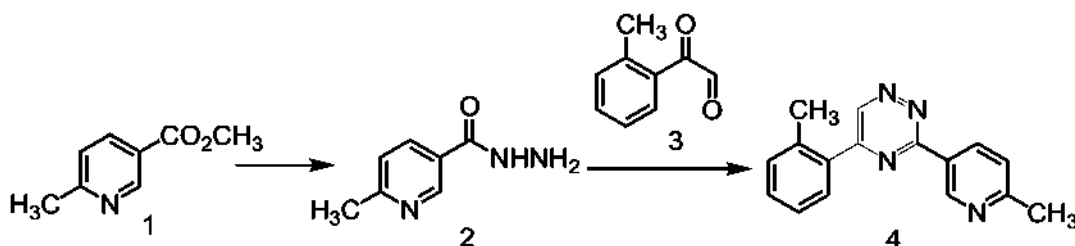
SM (APCI) 255 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (100 mg), 2-yodopirazina (111 mg), xantphos (27 mg), y t-butoxido de sodio (57 mg) se suspendieron en tolueno (2 ml), y la suspensión se desgasificó bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón. A la mezcla de reacción se le agregó tris(dibencilidenacetona) dipaladio (14 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80: 20-60:40) para dar 3-[1-(pirimidin-2-il)-piperidin-3-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (49 mg) como una sustancia viscosa de color marrón pálido.

SM (APCI) 333 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 245

[Fórmula Química 99]



(1) A una solución del compuesto 1 (6,1 g) en metanol (2,5 ml) se le agregó ácido hidrato de hidrazina (3,9 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 7 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó acetato de etilo a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto 2 (4,2 g) como un sólido de color ligeramente marrón.

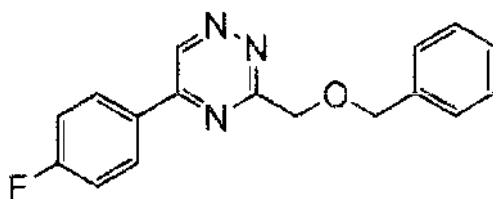
SM (APCI) 152 [M + H]⁺

(2) Una solución del compuesto 2 (290 mg) y el compuesto 3 (330 mg) en etanol (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó acetato de amonio (745 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 150 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30- 50:50). El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de hexano-éter dietílico (1: 1), se filtró por filtración, y se secó para dar 3-(2-metil-5-piridil)-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (21 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (APCI) 263 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 246

[Fórmula Química 100]

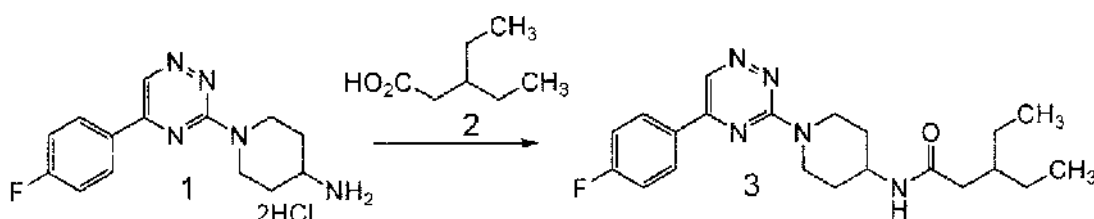


El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 245 anterior para dar 3-benciloximetil-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina.

SM (APCI) 296 [M+H]⁺

Ejemplo 247

[Fórmula Química 101]

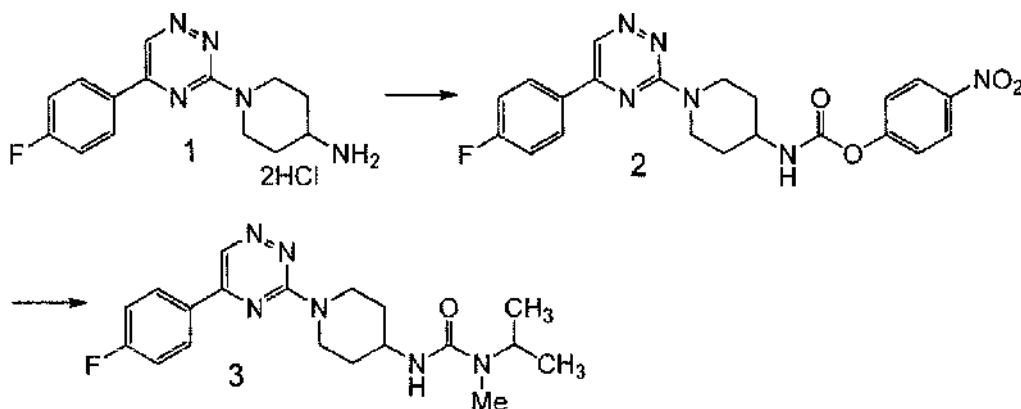


El compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (168 mg) se disolvieron en DMF (4 ml). Diisopropiletilamina (676 μ l) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (491 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la solución se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-acetato de etilo; gradiente: 95:5-50:50) para dar 3-[[4-[(3-etilpentanoil)amino]piperidin-1-yl]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (224 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 386 [M + H]⁺

Ejemplo 248

[Fórmula Química 102]



(1) A una solución del compuesto 1 (400 mg) y diisopropiletilamina (676 μ l) en cloroformo (12 ml) se le agregó cloroformato de 4-nitrofenilo (281 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (356 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 439 [M + H]⁺

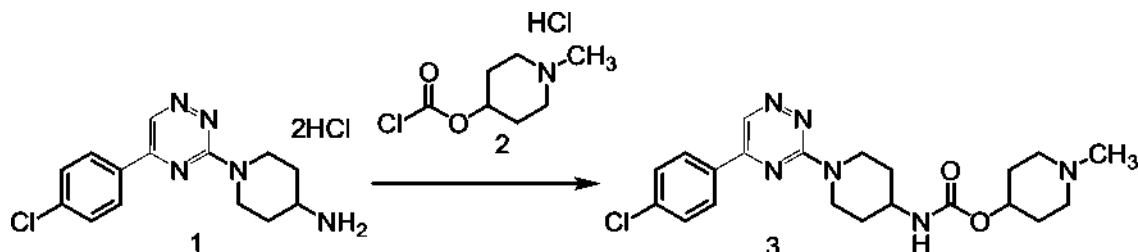
(2) A una solución del compuesto 2 (100 mg) y diisopropiletilamina (340 μ l) en cloroformo (3 ml) se le agregó isopropilmetilamina (85 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato de potasio, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en éter diisopropílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar

5-(4-fluorofenil)-3-[4-(N-isopropil-N-metileureido)piperidin]-1,2,4-triazina (66 mg) como un sólido de color amarillo.
SM (ESI) 373 [M + H]⁺

Ejemplo 249

5

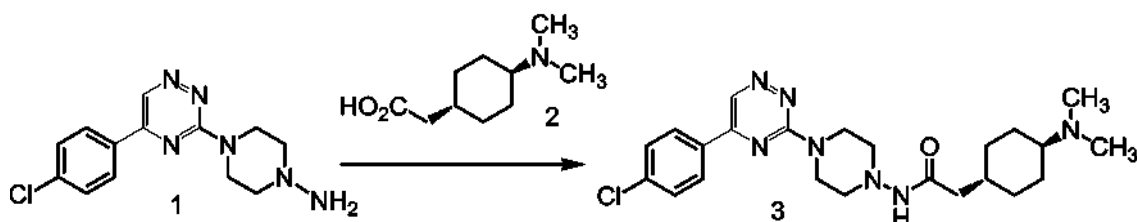
[Fórmula Química 103]



10 El compuesto 1 (100 mg) y el compuesto 2 (89 mg) se suspendieron en acetonitrilo (3 ml). Diisopropiletilamina (240 µl) se agregó a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y una solución acuosa y saturada de carbonato de potasio se agregó a la solución, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-90:10) para dar
15 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxicarbonilamino]piperidin]-1,2,4-triazina (95 mg) como un sólido de color amarillo.
SM (APCI) 431/433 [M + H]⁺

20 Ejemplo 250

[Fórmula Química 104]

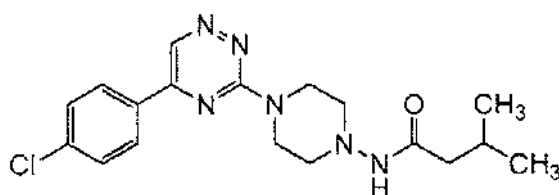


25 El compuesto 1 (40 mg) y el compuesto 2 (40 mg) se disolvieron en DMF (1,5 ml). Diisopropiletilamina (96 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (79 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol 92:8) para dar
30 5-(4-clorofenil)-3-[4-[1-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]acetilamino]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (48 mg) como un sólido de color amarillo.
SM (ESI) 458 [M + H]⁺

35

Ejemplo 251

[Fórmula Química 105]

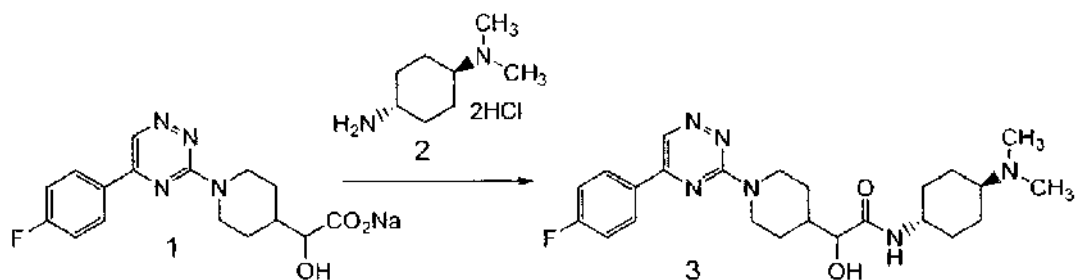


40

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 250 anterior para dar
45 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(3-metilbutanoil)amino]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina.
SM (ESI) 375/377 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 252

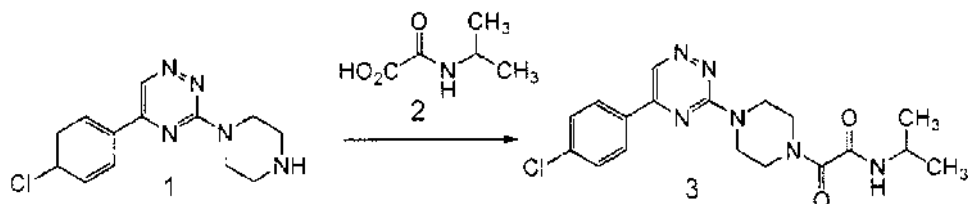
[Fórmula Química 106]



El compuesto 1 (120 mg) y el compuesto 2 (109 mg) se disolvieron en DMF (3,4 ml). Diisopropiletilamina (266 μ l) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (193 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, una solución acuosa y saturada de carbonato de potasio se agregó a la misma, y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-97:3) para dar 3-[4-[[[trans-4-(dimetilamino) ciclohexil]carbamoil]hidroximetil]piperidin]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (110 mg) como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 253

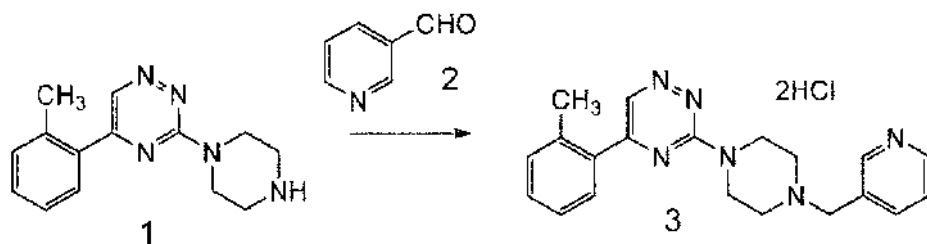
[Fórmula Química 107]



El compuesto 1 (200 mg) y el compuesto 2 (114 mg) se disolvieron en DMF (7 ml). Diisopropiletilamina (500 μ l) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (303 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-97:3) para dar 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(isopropilamino)oxalil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina (267 mg) como un sólido de color amarillo. SM (APCI) 389 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 254

[Fórmula Química 108]

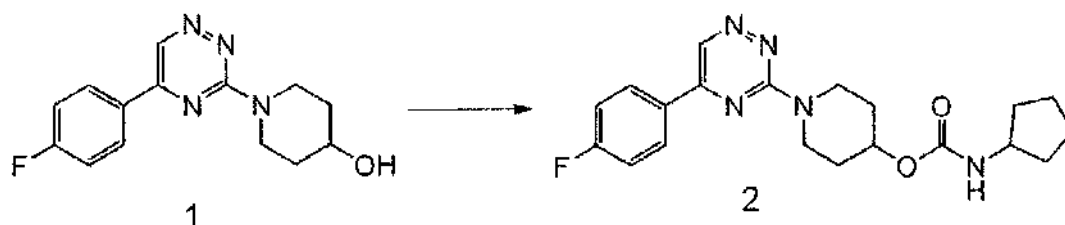


A una solución del compuesto 1 (100 mg) en diclorometano (4 ml) se le agregaron el compuesto 2 (50 mg), ácido acético (2 gotas), y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica resultante se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente:

100:0-95:5), y el residuo resultante se trató con una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo para dar diclorhidrato de 3-[4-(3-piridilmetil) piperazin-1-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina (120 mg) como un polvo de color amarillo. SM (ESI) 347 [M + H]⁺

5 Ejemplo 255

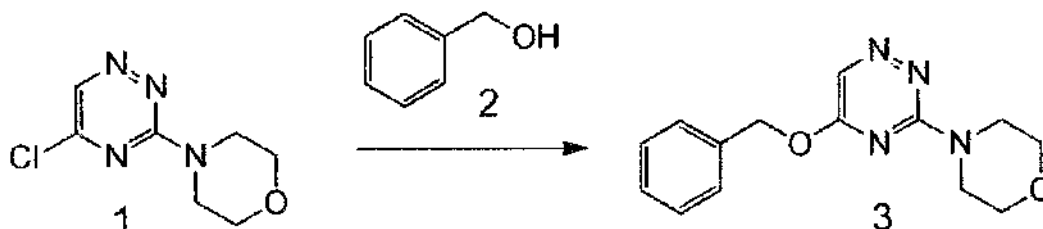
[Fórmula Química 109]



A una solución del compuesto 1 (100 mg) en THF anhidro (3,6 ml) se le agregó isocianato de ciclopentilo (51 μ l), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 °C. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó cloruro de cobre (I) (36 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 17,5 horas a la misma temperatura, y adicionalmente, se agregó isocianato de ciclopentilo (25 μ l) a la misma, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y amoníaco conc. que se había diluido hasta 3 veces, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30-40:60) para dar 3-[4-(N-ciclopentilcarbamoiloxi)piperidin]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina (66 mg) como un sólido de color amarillo. SM (ESI) 386 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 256

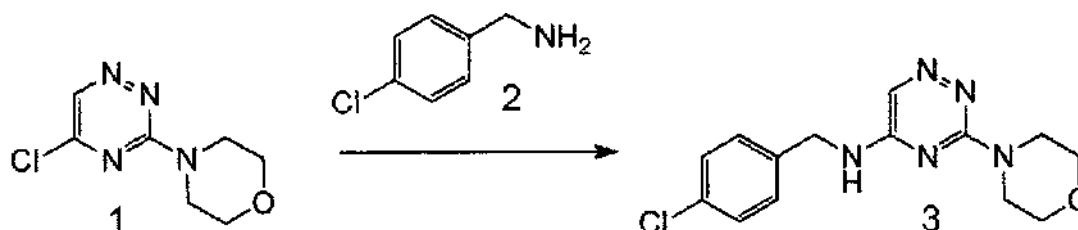
[Fórmula Química 110]



A una suspensión de hidruro de sodio (20 mg) en THF anhidro (2 ml) se le agregó el compuesto 2 (62 μ l) bajo una atmósfera de argón, y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 1 (100 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua lentamente, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano- acetato de etilo; gradiente: 80:20-50:50) para dar 5-benciloxi-3-morfolin-1,2,4-triazina (127 mg) como un sólido incoloro. SM (APCI) 273 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 257

[Fórmula Química 111]



A una solución del compuesto 1 (50 mg) en THF anhidro (1,2 ml) se le agregaron diisopropiletilamina (65 μ l) y el compuesto 2 (36 μ l), y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se

agitó durante 18 horas adicionales a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y a continuación se extrajo dos veces con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: cloroformo-acetato de etilo 80: 20) para dar 5-(4-clorobencil) amino-3-morfolin-1,2,4-triazina (42 mg) como un sólido de color marrón pálido.

SM (APCI) 306/308 [M + H]⁺

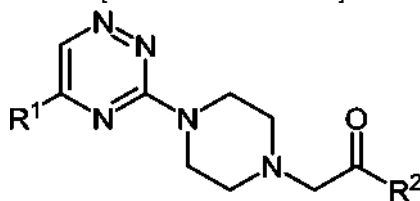
Ejemplos 258 a 262

- 10 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo 2 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 31.

Cuadro 31

15

[Fórmula Química 112]

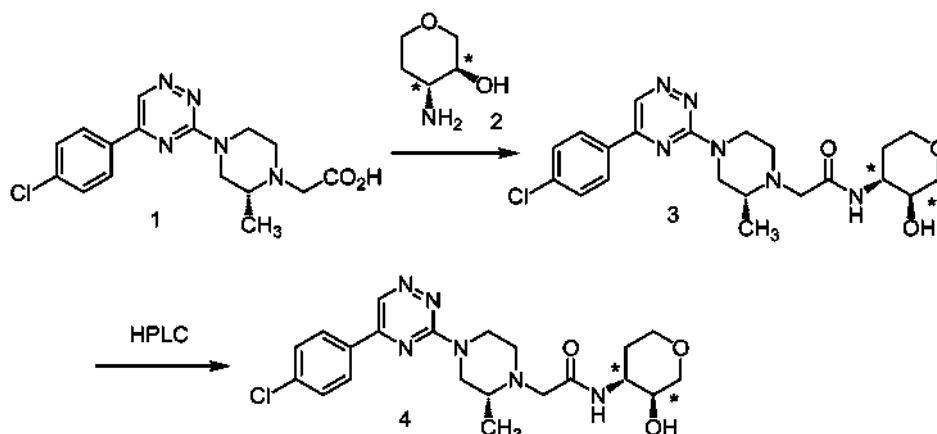


[Tabla 31]

Ejemplo	R ¹	R ²	MS[M + H] ⁺
258			471 (APCI)
259			452 (APCI)
260			504 (APCI)
261			506 (APCI)
262			522/524 (APCI)

- 20 Ejemplo 263a y 263b

[Fórmula Química 113]



(En el esquema anterior, la estereoquímica para un sustituyente del átomo de carbono marcado con "*" significa configuración trans, y no especifica su configuración absoluta).

El compuesto 1 (200 mg), el compuesto 2 (74 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (101 mg) se suspendieron en DMF (4 ml). Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (165 mg) se agregó a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 15,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar un racemato del compuesto 3 (224 mg) como un sólido de color amarillo. SM (APCI) 447/449 [M + H]⁺

A continuación, dos isómeros que tenían una configuración estérica diferente en un átomo de carbono marcado con "*" en el compuesto 3 (206 mg) que era una mezcla de diastereómeros se aislaron por HPLC de reciclado (Chiralpak IF (30 x 250), éter metil-terc- butílico/metanol/dietilamina = 80/20/0,1, caudal: 20 ml/min), la fracción que contenía cada uno de los isómeros se concentró bajo presión reducida para dar 5-(4-clorofenil)-3-[(3R)-4-[(trans-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)carbamoilmetil]-3-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-triazina como un sólido de color amarillo (Ejemplo 263a, sólido de color amarillo, 86 mg y Ejemplo 263b, sólido de color amarillo, 83 mg).

Ejemplo 263a

Tiempo de retención: 11,28 minutos (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), éter metil-terc- butílico/metanol/dietilamina = 80/20/0,1, caudal 0,5 ml/min)
Pureza óptica > 99,8 % ee
SM (APCI) 447/449 [M + H]⁺

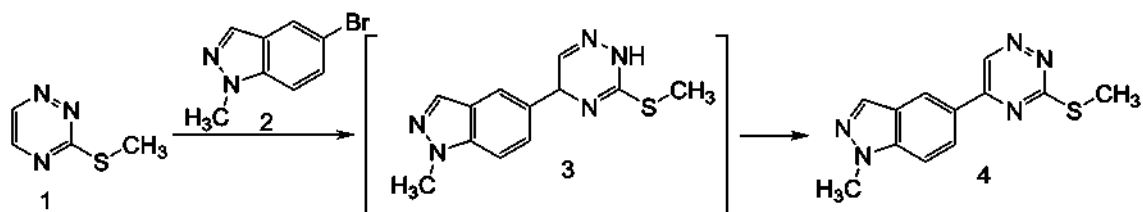
Ejemplo 263b (un diastereómero del Ejemplo 263a)

Tiempo de retención: 13,14 minutos
Pureza óptica 99,73 % ee
SM (APCI) 447/449 [M + H]⁺

Para la preparación de los compuestos de los Ejemplos anteriores, cualquier reactivo comercialmente disponible o cualquier compuesto que se haya preparado mediante la modificación química de los reactivos utilizando métodos convencionales y otros métodos basados en los mismos se pueden utilizar como material de partida y como un intermediario. Adicionalmente, se pueden preparar mediante los métodos descritos en los siguientes Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula Química 114]



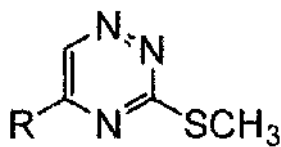
Una solución del compuesto 2 (2,9 g) en THF anhidro (25 ml) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 1,64 moles/l de n-butil-litio en hexano (8,6 ml) se agregó gota a gota a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó gota a gota una solución del compuesto 1 (1,3 g) en THF (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% se agregó lentamente a la solución para enfriar rápidamente la reacción, y a continuación la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo resultante (el producto crudo 3) se disolvió en tolueno (35 ml)-dioxano (35 ml), y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (2,8 g) se agregó en porciones a la solución. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con una solución mixta de soluciones acuosas de 2 moles/l de hidróxido de sodio y tiosulfato de sodio, agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano (2:1), se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (2,3 g) como un sólido de color marrón. SM (APCI) 258 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 2 a 10

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 1 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 32.

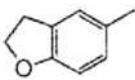
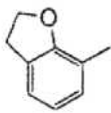
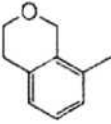
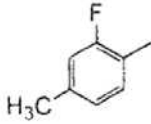
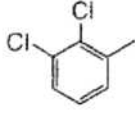
Cuadro 32

[Fórmula Química 115]



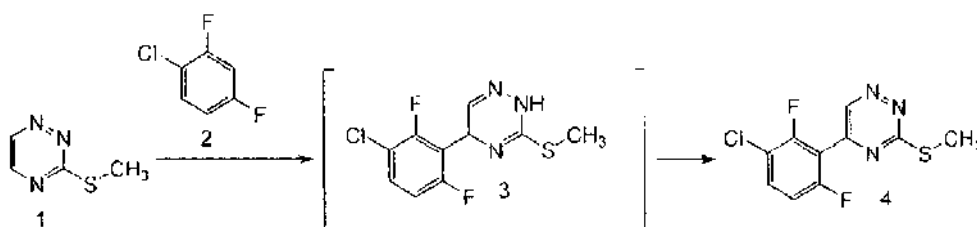
[Cuadro 32]

Ejemplo de Referencia	R	Ms
2		APCI 272 [M+H] ⁺
3		APCI 248 [M+H] ⁺
4		APCI 254 [M+H] ⁺
5		APCI 268 [M+H] ⁺

(continuación)		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
6		APCI 246 [M+H] ⁺
7		APCI 246 [M+H] ⁺
8		APCI 250 [M+H] ⁺
9		APCI 236 [M+H] ⁺
10		APCI 272/274 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 11

5 [Fórmula Química 116]

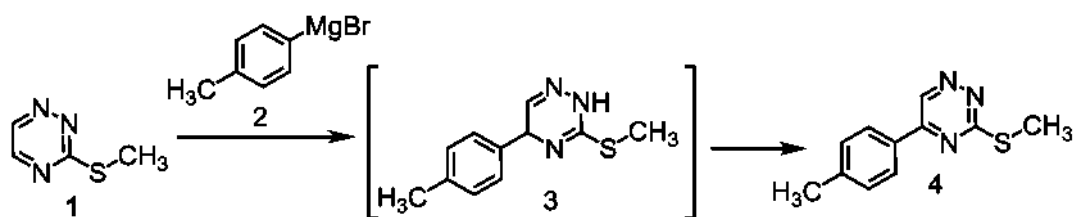


Una solución del compuesto 2 (5,3 ml) en THF anhidro (60 ml) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón, una solución de 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (29 ml) se agregó gota a gota a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó gota a gota una solución del compuesto 1 (4,0 g) en THF (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. Una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% se agregó lentamente a la solución para enfriar rápidamente la reacción, y a continuación la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante (el producto crudo 3) se disolvió en tolueno (160 ml), y 2,3-dicloro- 5,6-diciano-p-benzoquinona (8,6 g) se agregó en porciones a la solución. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con una solución mixta de soluciones acuosas de 2 moles/l de hidróxido de sodio y tiosulfato de sodio, agua, y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en éter diisopropílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (7,5g) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 274/276 [M + H]⁺

25 Ejemplo de referencia 12

[Fórmula Química 117]



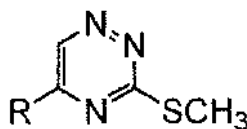
- 5 A una solución del compuesto 1 (3,0 g) en THF anhidro (250 ml) se le agregó gota a gota una solución de 0,5 mol/l del compuesto 2 en THF (52 ml) con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, y a continuación ácido clorhídrico diluido se agregó lentamente bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se ajustó a un pH neutro con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo 3 resultante se disolvió en tolueno (250 ml), y
- 10 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (6,4 g) se agregó en porciones a la solución. Después de agitar durante 40 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con una solución mixta de soluciones acuosas de 2 moles/l de hidróxido de sodio y tiosulfato de sodio, agua, y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano (1:2), se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (3,3 g) como un sólido de color amarillo.
- 15 SM (APCI) 218 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 13 a 17

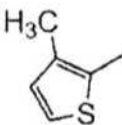
- 20 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 12 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 33.

Cuadro 33

[Fórmula Química 118]

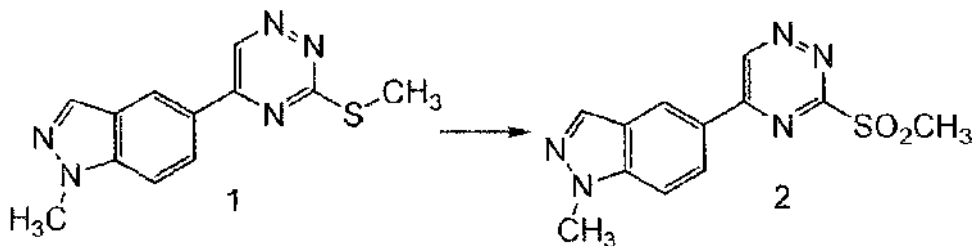


[Cuadro 33]		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
13		APCI 222 [M+H] ⁺
14		APCI 238/240 [M+H] ⁺
15		APCI 218 [M+H] ⁺
16		APCI 234 [M+H] ⁺

(continuación)		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
17		ESI 224 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 18

5 [Fórmula Química 119]



10 A una solución del compuesto 1 (2,3 g) en diclorometano (45 ml) se le agregó una suspensión de ácido m-cloroperbenzoico acuoso al 25% (4,7 g) en diclorometano (45 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y a continuación una solución mixta de una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y agua (aproximadamente 1: 1) se agregó a la misma, y la mezcla de reacción se agitó. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales resultantes se lavaron con agua y diclorometano. El filtrado se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo cristalino resultante se combinó con los cristales previamente obtenidos, y la sustancia combinada se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto 2 (2,4 g) como un sólido de color amarillo.

15 SM (APCI) 290 [M + H]⁺

20

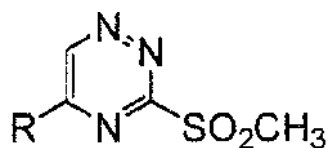
Ejemplo de referencia 19 a 32

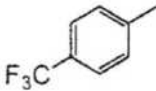
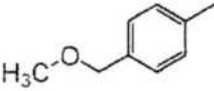
El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 18 anterior para dar los compuestos descritos en los siguientes Cuadros 34 y 35.

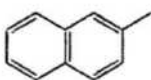
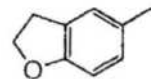
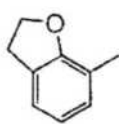
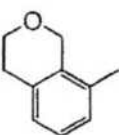
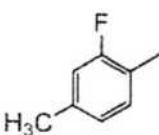
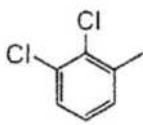
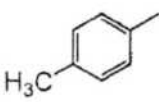
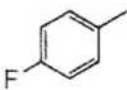
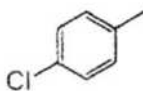
25

Cuadro 34

[Fórmula Química 120]

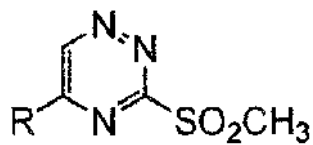


[Cuadro 34]		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
19		APCI 304 [M+H] ⁺
20		APCI 280 [M+H] ⁺

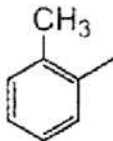
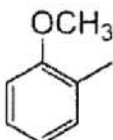
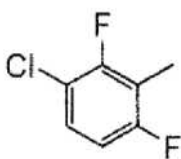
(continuación)		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
21		APCI 286 [M+H] ⁺
22		APCI 278 [M+H] ⁺
23		APCI 278 [M+H] ⁺
24		APCI 292 [M+H] ⁺
25		APCI 268 [M+H] ⁺
26		APCI 304/306 [M+H] ⁺
27		APCI 250 [M+H] ⁺
28		APCI 254 [M+H] ⁺
29		APCI 270/272 [M+H] ⁺

Cuadro 35

[Fórmula Química 121]

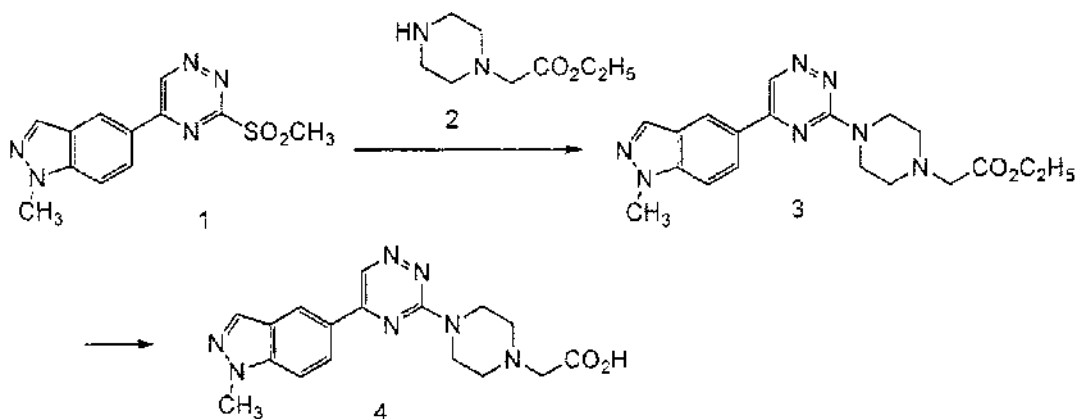


[Cuadro 35]

Ejemplo de Referencia	R	Ms
30		APCI 250 [M+H] ⁺
31		APCI 266 [M+H] ⁺
32		

Ejemplo de referencia 33

5 [Fórmula Química 122]



(1) A una solución del compuesto 1 (1,2 g) en DMF (40 ml) se le agregó el compuesto 2 (1,8 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con agua, una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-90:10). El residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano(1: 1), se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (1,3 g) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 382 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (1,3 g) se disolvió en etanol (15 ml) -THF (15 ml), una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua, y a continuación una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico se agregó a la solución con enfriamiento con hielo para ajustar el pH de la solución a un pH de 4 a 5. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó, y se secó para dar el compuesto 4 (1,3 g) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 354 [M + H]⁺

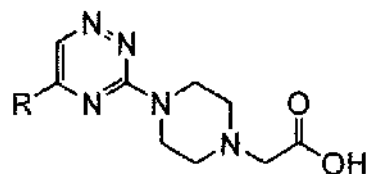
Ejemplo de referencia 34-39

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 33 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 36.

Cuadro 36

[Fórmula Química 123]

5

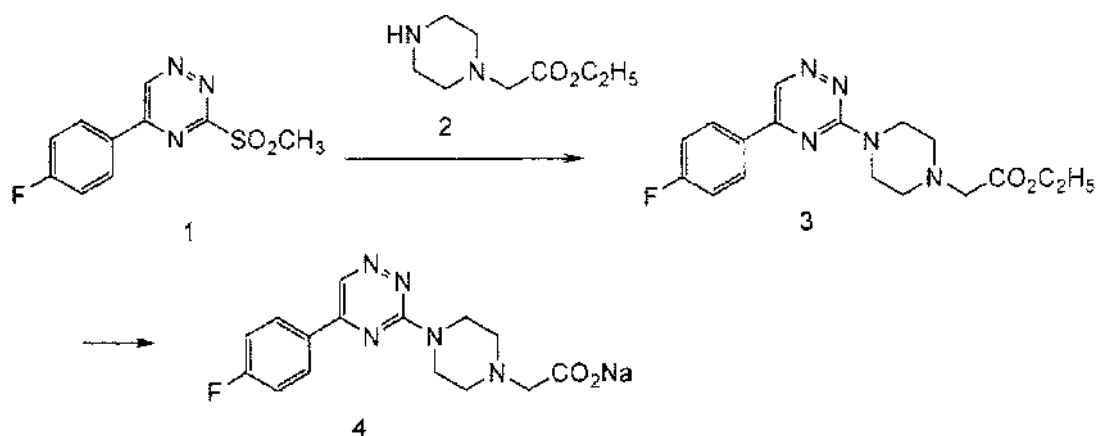


[Cuadro 36]

Ejemplo de Referencia	R	Ms
34		344 [M+H] ⁺ ESI
35		350 [M+H] ⁺ APCI
36		368/370 [M+H] ⁺ APCI
37		314 [M+H] ⁺ APCI
38		330 [M+H] ⁺ APCI
39		370/372 [M+H] ⁺ APCI

10 Ejemplo de referencia 40

[Fórmula Química 124]



(1) A una solución del compuesto 1 (10 g) en acetonitrilo (200 ml) se le agregó el compuesto 2 (13,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 7,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación extrajo dos veces con cloroformo, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 50:50-0:100). El residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en éter dietílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (10,2 g) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 346 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (10,2 g) se disolvió en etanol (80 ml) -THF (10 ml), una solución acuosa de 2 moles/l de hidróxido de sodio (22 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo, y a continuación el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con un disolvente mixto de THF:etanol (1:1), y se secó para dar el compuesto 4 (10 g) como un sólido de color amarillo.

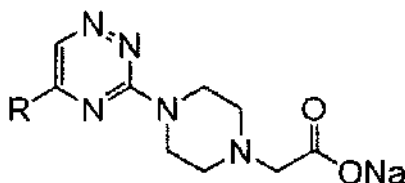
SM (ESI) 316 [M-Na]⁺

Ejemplo de referencia 41-45

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 40 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 37.

Cuadro 37

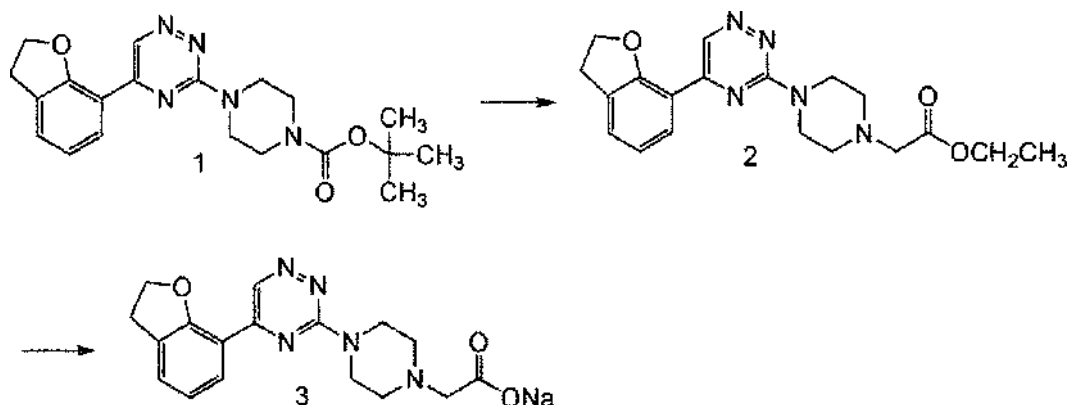
[Fórmula Química 125]



[Cuadro 37]		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
41		366 [M-Na]- ESI
42		340 [M-Na]- ESI
43		330 [M-Na]- ESI
44		312 [M-Na]- ESI
45		332/334 [M-Na]- ESI

Ejemplo de referencia 46

[Fórmula Química 126]



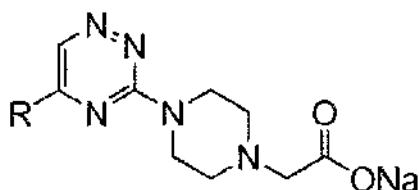
- 5 (1) A una solución del compuesto 1 (1240 mg) en cloroformo (6 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y a continuación una solución acuosa de carbonato de potasio se agregó bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre carbonato de potasio, y el disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (32 ml), a continuación cloroacetato de etilo (420 μ l) y carbonato de sodio (1030 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30-50:50) para dar el compuesto 2 (672 mg) como un sólido de color amarillo.
- 10 SM (APCI) 370 $[M + H]^+$
- 15 (2) El compuesto 2 (672 mg) se disolvió en etanol (10 ml) - THF (10 ml). Una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (1,8 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (582 mg) como un sólido de color amarillo.
- 20 SM (ESI) 340 $[M-Na]^+$

Ejemplo de referencia 47 a 48

- 25 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 46 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 38.

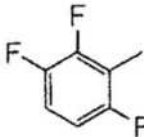
Cuadro 38

- 30 [Fórmula Química 127]



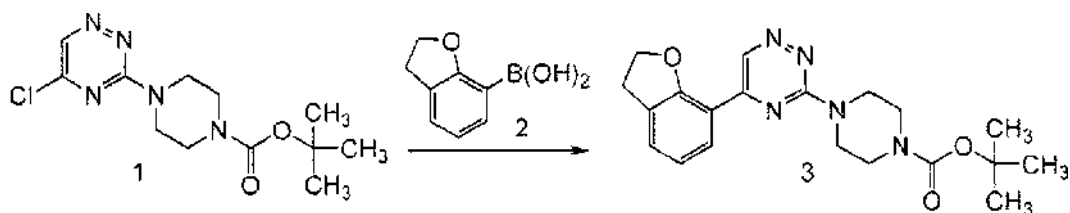
[Cuadro 38]

Ejemplo de Referencia	R	Ms
47		378 $[M-Na]^-$ ESI

(continuación)		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
48		352 [M-Na]- ESI

Ejemplo de referencia 49

5 [Fórmula Química 128]



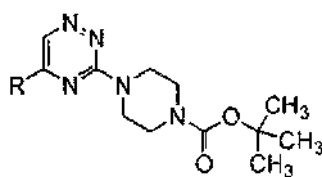
- 10 A una solución mixta del compuesto 1 (100 mg), el compuesto 2 (109 mg), y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (12 mg) en dioxano (3,3 ml) se le agregó una solución acuosa de 2 moles/l de carbonato de sodio (0,7 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 150 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano- acetato de etilo; gradiente: 85:15-50:50)
- 15 para dar el compuesto 3 (97 mg) como un sólido de color amarillo.
SM (APCI) 384 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 50 a 62

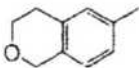
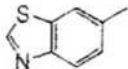
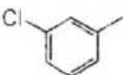
- 20 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 49 anterior para dar los compuestos descritos en los siguientes Cuadros 39 y 40.

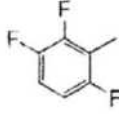
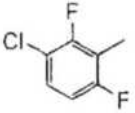
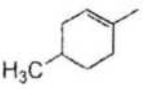
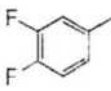
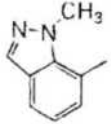
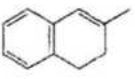
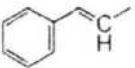
Cuadro 39

25 [Fórmula Química 129]



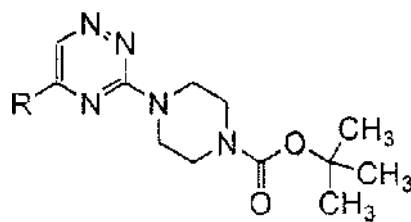
[Cuadro 39]

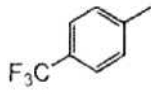
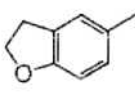
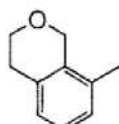
Ejemplo de Referencia	R	Ms
50		APCI 398 [M+H] ⁺
51		APCI 399 [M+H] ⁺
52		APCI 376/378 [M+H] ⁺

(continuación)		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
53		APCI 396 [M+H] ⁺
54		APCI 412M14 [M+H] ⁺
55		APCI 360 [M+H] ⁺
56		APCI 378 [M+H] ⁺
57		APCI 396 [M+H] ⁺
58		APCI 394 [M+H] ⁺
59		APCI 368 [M+H] ⁺

Cuadro 40

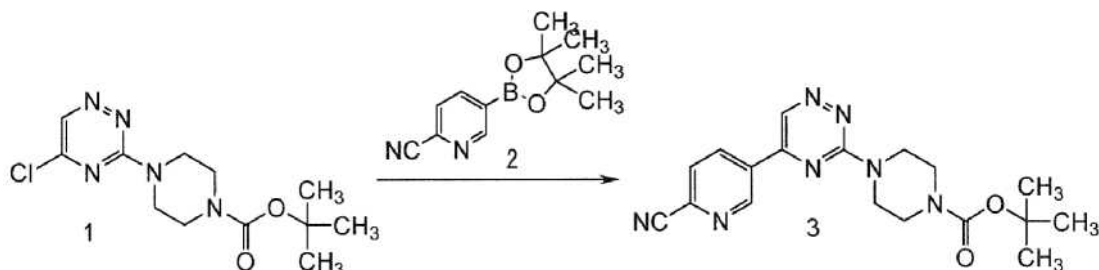
[Fórmula Química 130]



[Cuadro 40]		
Ejemplo de Referencia	R	Ms
60		3136226 APCI 410 [M+H] ⁺
61		3098814 APCI 384 [M+H] ⁺
62		3096558 APCI 398 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 63

[Fórmula Química 131]



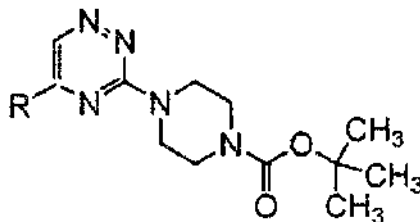
Una solución mixta del compuesto 1 (200 mg), el compuesto 2 (169 mg), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (31 mg), una solución de 1 mol/l de tri-*t*-butilfosfina tolueno (66 μ l), y carbonato de cesio (870 mg) en THF (12 ml) se desgasificó bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la mezcla de reacción se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo cristalino resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (157 mg) como un sólido de color amarillo. SM (APCI) 368 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 64

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 63 anterior para dar el compuesto descrito en el siguiente Cuadro 41.

Cuadro 41

[Fórmula Química 132]

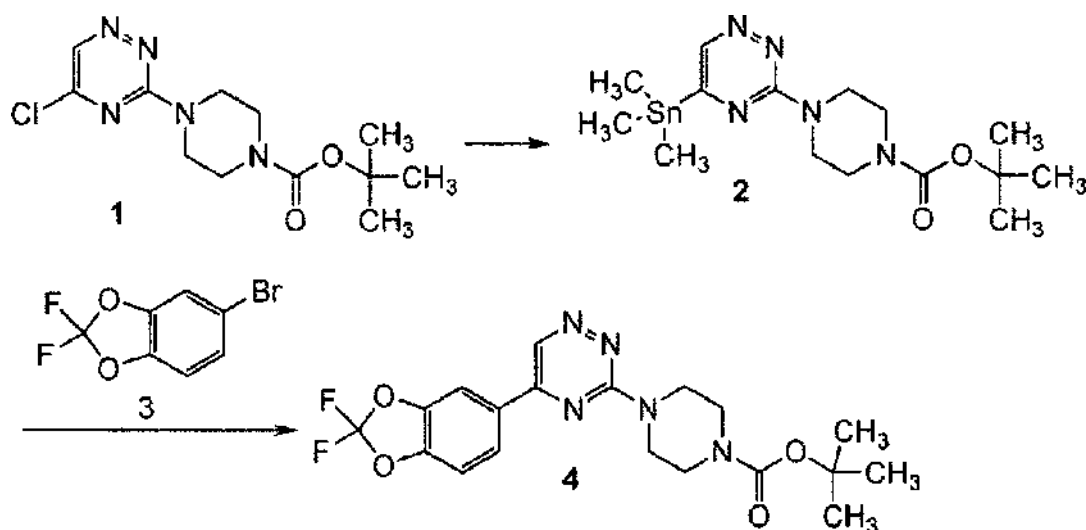


[Cuadro 41]

Ejemplo de Referencia	R	Ms
64		APCI 396 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 65

[Fórmula Química 133]



(1) Una solución del compuesto 1 (2,0 g) en dioxano (6 ml) se desgasificó bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón. A la mezcla de reacción se le agregaron hexametilditina (2,5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (233 mg), la mezcla de reacción se volvió a desgasificar bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,3 horas con calentando a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 95:5-75:25-50:50), y el producto crudo resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo, gradiente: 95:5-70:30-34:66) para dar el compuesto 2 (1,3 g) como un sólido de color amarillo.

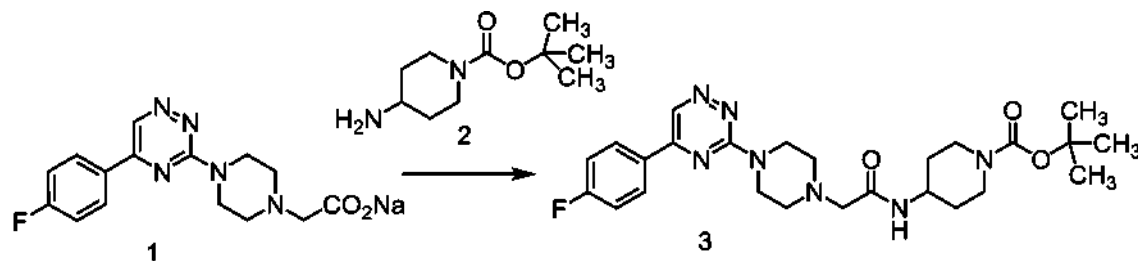
SM (APCI) 426/428/430 $[M + H]^+$

(2) Una solución del compuesto 2 (250 mg) y el compuesto 3 (138 mg) en dioxano (6 ml) se desgasificó bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón. A la mezcla de reacción se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (850 mg), y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón, se agitó durante 17,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución acuosa de fluoruro de potasio al 10% se agregó a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80:20-50:50) para dar el compuesto 4 (192 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 422 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 66

[Fórmula Química 134]



El compuesto 1 (1,0 g) y el compuesto 2 (885 mg) se suspendieron en DMF (20 ml). Diisopropiletilamina (1,0 ml), 1-hidroxibenzotriazol (598 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (848 mg) se agregaron a la suspensión, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar el compuesto 3 (1,6 g) como un polvo de color amarillo.

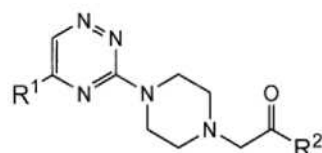
SM (APCI) 500 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 67-75

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 66 anterior para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 42.

Cuadro 42

[Fórmula Química 135]



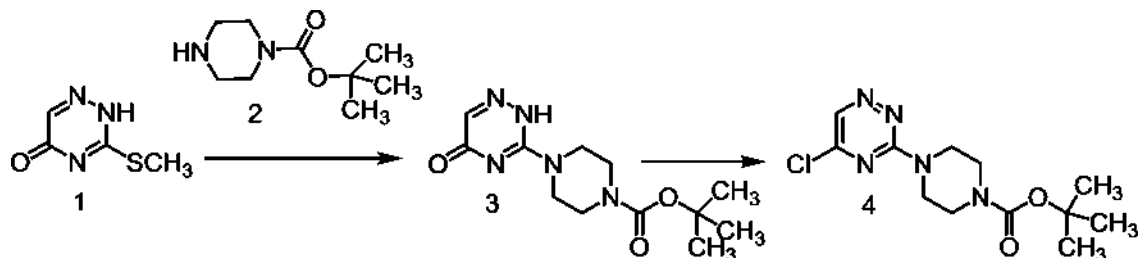
[Cuadro 42]

Ejemplo de Referencia	R ¹	R ²	Ms
67			516/518 APCI [M+H] ⁺
68			472 APCI [M+H] ⁺
69			486 APCI [M+H] ⁺
70			534/536 APCI [M+H] ⁺
71			518 APCI [M+H] ⁺
72			546/548 APCI [M+H] ⁺
73			532/534 [M+H] ⁺ APCI
74			542/544 ESI [M+H] ⁺
75			542 ESI [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 76

[Fórmula Química 136]

5



(1) El compuesto 1 (5,0 g) y el compuesto 2 (19,5 g) se suspendieron en THF (175 ml), y la suspensión se agitó durante 18 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto 3 (6,5 g) como un sólido incoloro.

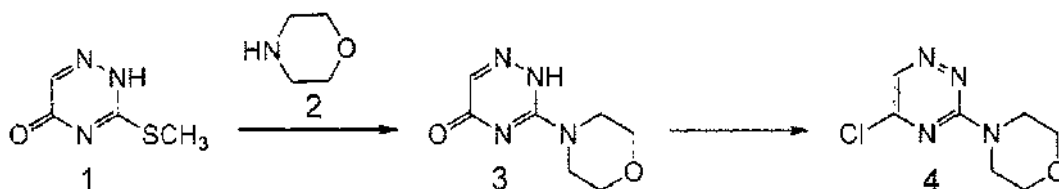
SM (APCI) 282 [M + H]⁺

(2) A una solución de trifenilfosfina (699 mg) en dioxano (22 ml) se le agregó N-clorosuccinimida (356 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 3 (150 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y trietilamina (296 µl) y agua se agregaron a la solución, seguido de filtración para eliminar una sustancia insoluble, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo 80: 20) para dar el compuesto 4 (146 mg) como un sólido de color rojo.

SM (APCI) 300/302 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 77

[Fórmula Química 137]



(1) El compuesto 1 (5,0 g) y el compuesto 2 (9,1 g) se suspendieron en THF (180 ml), y la suspensión se agitó durante 20 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar el compuesto 3 (5,8 g) como un sólido de color amarillo pálido.

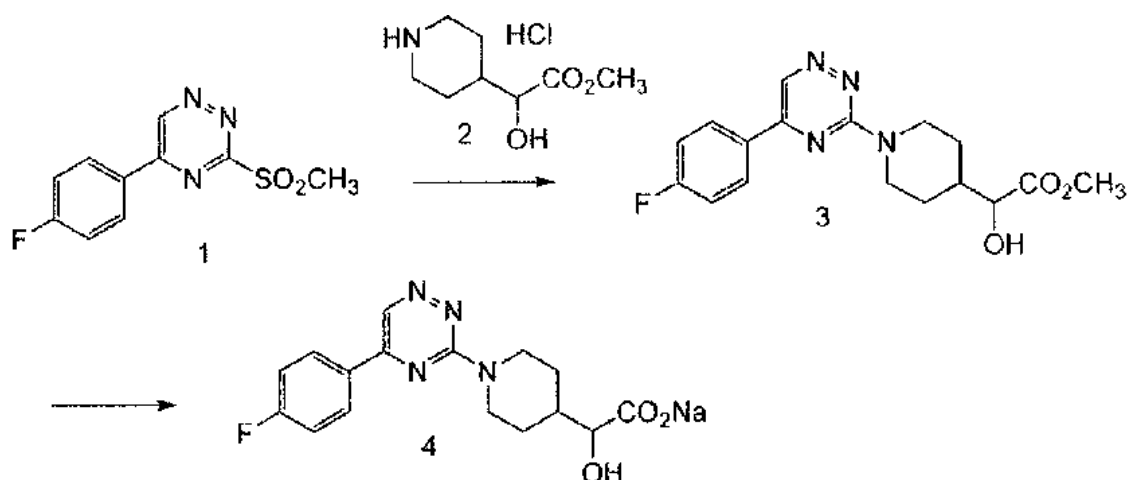
SM (APCI) 183 [M + H]⁺

(2) A una solución de trifenilfosfina (13,0 g) en dioxano (550 ml) se le agregó N-clorosuccinimida (6,7 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó el compuesto 3 (3,0 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo, se agregó trietilamina (5,1 ml) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Una sustancia insoluble se eliminó por filtración, se lavó con dioxano, y a continuación el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 95:5-75:25) para dar el compuesto 4 (2,5 g) como un sólido de color anaranjado.

SM (APCI) 201/203 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 78

[Fórmula Química 138]



(1) A una suspensión del compuesto 1 (500 mg) y el compuesto 2 (624 mg) en acetonitrilo (6 ml) se le agregó diisopropiletilamina (1040 μ l), y la suspensión se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación extrajo 3 veces con cloroformo, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-acetato de etilo 67: 33) para dar el compuesto 3 (409 mg) como un sólido de color amarillo.

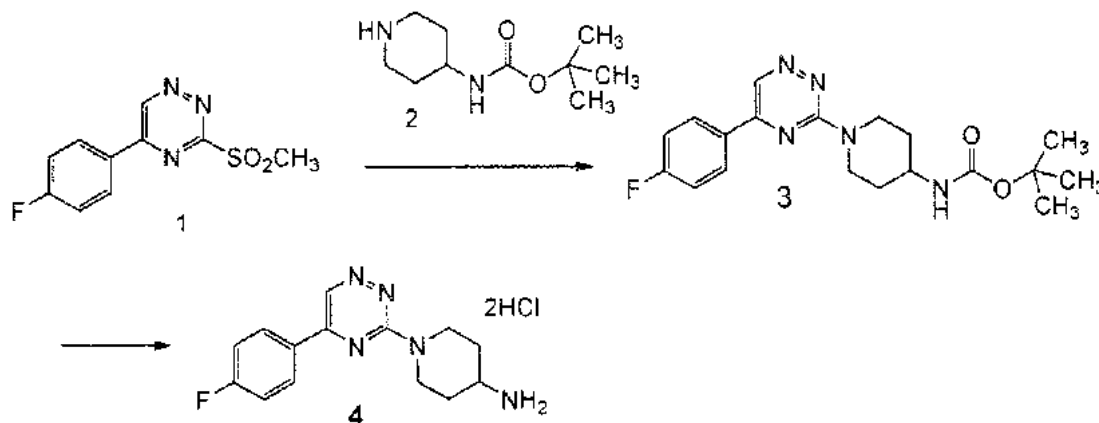
SM (APCI) 347 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 3 (400 mg) se disolvió en metanol (2,3 ml), una solución acuosa de 2 moles/l de hidróxido de sodio (1,2 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, y se secó para dar el compuesto 4 (184 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 331 $[M - Na]^+$

Ejemplo de referencia 79

[Fórmula Química 139]



(1) A una solución del compuesto 1 (3,0 g) y el compuesto 2 (2,37 g) en THF (300 ml) se le agregó trietilamina (3,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó DMF (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 7 horas adicionales a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con agua, una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 65:35-50:50) para dar el compuesto 3 (3,29 g) como un sólido de color amarillo.

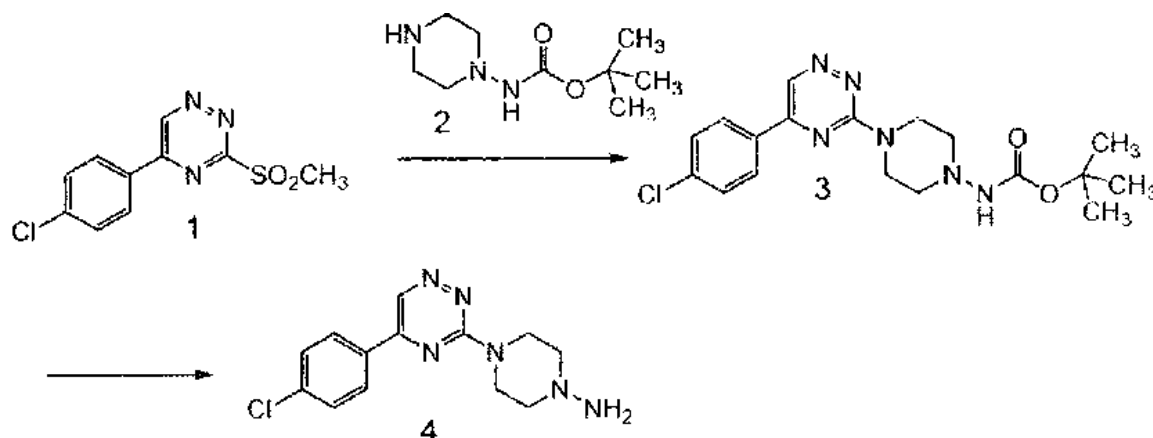
SM (APCI) 374 $[M + H]^+$

(2) A una solución del compuesto 3 (664 mg) en THF (20 ml) se le agregó una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (599 mg) como un polvo de color amarillo pálido.

SM (APCI) 274 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 80

[Fórmula Química 140]



(1) A una solución del compuesto 1 (450 mg) en acetonitrilo (16 ml) se le agregaron el compuesto 2 (403 mg) y diisopropiletilamina (580 μ), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y a continuación se agitó durante 4 horas adicionales a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30-50:50) para dar el compuesto 3 (390 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 391/393 [M + H]⁺

(2) A una solución del compuesto 3 (390 mg) en cloroformo (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (296 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (ESI) 291/293 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 81

[Fórmula Química 141]



A una solución del compuesto 1 (750 mg) en THF (30 ml) se le agregó piperazina (1,3 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 20%, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo- amoniaco acuoso al 10%/metanol; gradiente: 97:3-90:10) para dar el compuesto 2 (524 mg) como una sustancia viscosa de color amarillo.

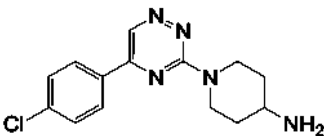
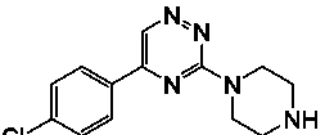
SM (APCI) 256 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 82-83

El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a aquella del Ejemplo de Referencia 79 o del Ejemplo de Referencia 80 anteriores para dar los compuestos descritos en el siguiente Cuadro 43.

Cuadro 43

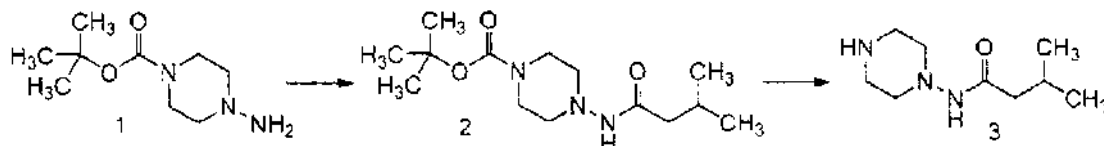
[Cuadro 43]

Ejemplo de Referencia	Estructura	MS[M + H] ⁺	Sal	Método
82		290/292 APCI	2HCl	Método similar a aquel del Ejemplo de Referencia 79
83		276/278 APCI		Método similar a aquel del Ejemplo de Referencia 80

Ejemplo de referencia 84

[Fórmula Química 142]

5



(1) El compuesto 1 (100 mg) y diisopropiletilamina (240 μ l) se disolvieron en cloroformo, cloruro de isovalerilo (217 μ l) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en una solución mixta de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (120 mg) como un sólido incoloro.

10

SM (APCI) 286 [M + H]⁺

(2) A una solución del compuesto 2 (120 mg) en cloroformo (1 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (74 mg) como un sólido incoloro.

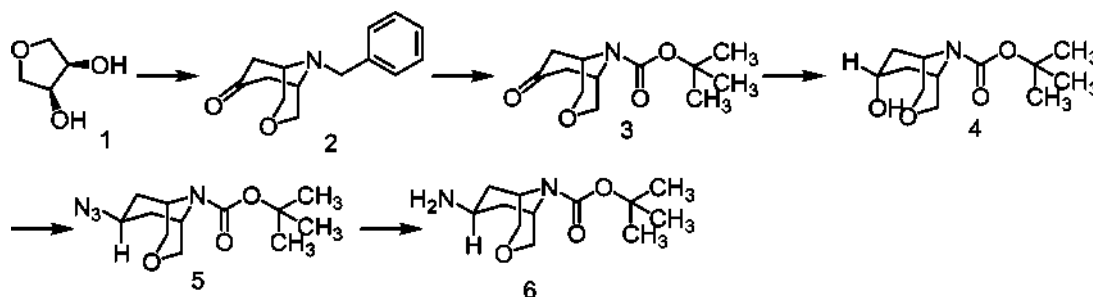
15

20

SM (ESI) 186 [M + H]⁺**Ejemplo de referencia 85**

[Fórmula Química 143]

25



(1) A una solución del compuesto 1 (10 ml) en agua (120 ml) se le agregó periodato de sodio (13 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó acetonitrilo (180 ml), y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, acetonitrilo (180 ml) se agregó al residuo resultante, y una sustancia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en agua, y a continuación ácido acetona-1,3-dicarboxílico (17,8 g) y ácido clorhídrico conc. (6,6 ml) se agregaron a la solución. A continuación, a la mezcla de reacción se le agregó gota a gota bencilamina a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas después de calentar a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio se agregó a la misma, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9-10, y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre carbonato de potasio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en una solución mixta de

30

35

acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (9,9 g) como un sólido incoloro.

SM (ESI) 232 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (3,0 g) se disolvió en metanol (40 ml). Hidróxido de paladio anhidro al 20% sobre carbono (900 mg) y dicarbonato de di-t-butilo (3,1 g) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se llenó de nuevo con argón, y a continuación dicarbonato de di-t-butilo (1,0 g) se agregó a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Hidróxido de paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (2,6 g) como un sólido incoloro.

(3) El compuesto 3 (1,0 g) se disolvió en metanol (10 ml). Borohidruro de sodio (157 mg) se agregó a la solución bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, y a continuación se agitó durante 17 horas adicionales a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó de nuevo borohidruro de sodio (157 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (917 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 244 [M + H]⁺

(4) El compuesto 4 (400 mg) se disolvió en THF (16 ml). Difenilfosforil azida (1360 mg), trifenilfosfina (1280 mg) y una solución de 2,2 moles/l de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (2,3 ml) se agregaron a la solución bajo enfriamiento con hielo, y la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 100:0-80:20) para dar el compuesto 5 (320 mg) como una sustancia viscosa incolora.

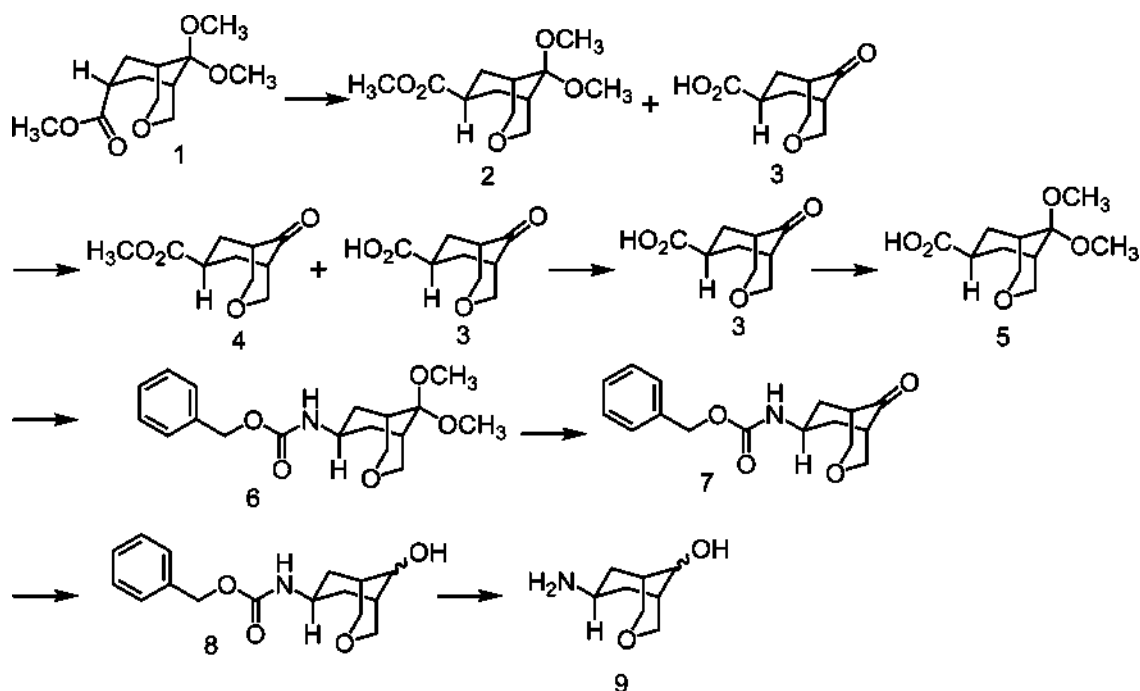
SM (APCI) 269 [M + H]⁺

(5) El compuesto 5 (320 mg) se disolvió en metanol (10 ml). Paladio anhidro al 10 % sobre carbono (160 mg) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en una solución mixta de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 6 (280 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 243 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 86

[Fórmula Química 144]



(1) El compuesto 1 (13,6 g) preparado de acuerdo con un método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 16 (2006) página 5408 se disolvió en metanol (80 ml). Una solución de 5 moles/l de metóxido de sodio

en metanol (16,7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con éter dietílico, 0,5 mol/l de ácido clorhídrico se agregó a la solución, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó para dar una mezcla del compuesto 2 y el compuesto 3.

La mezcla resultante se disolvió en acetona (80 ml). Amberlyst 15 (Aldrich, 1,4 g) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar una mezcla del compuesto 3 y el compuesto 4. A continuación, la mezcla resultante se disolvió en metanol (120 ml), y una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (120 ml) se agregó a la solución, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, y a continuación se evaporó el metanol, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en éter dietílico, se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto 3 (5,0 g) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 185 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (2,0 g) se disolvió en metanol (24 ml), ortoformiato de metilo (8,0 ml) y Amberlyst 15 (Aldrich, 200 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en una solución mixta de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 5 (1040 mg) como un sólido incoloro.

El compuesto 5 (1040 mg) se disolvió en tolueno (25 ml). Difenilfosforil azida (1490 mg) y trietilamina (750 µl) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. A continuación, alcohol bencílico (4,6 ml) se agregó a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 70:30-50:50) para dar el compuesto 6 (954 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 336 [M + H]⁺

(3) El compuesto 6 (954 mg) se disolvió en acetona (15 ml). Amberlyst 15 (Aldrich, 280 mg) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 7 (833 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 290 [M + H]⁺

(4) El compuesto 7 (350 mg) se disolvió en metanol (12 ml), y borohidruro de sodio (92 mg) se agregó a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa de cloruro de amonio, y se evaporó el metanol bajo presión reducida, y a continuación la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 8 (sólido incoloro, 362 mg) como una mezcla cis:trans (1: 1).

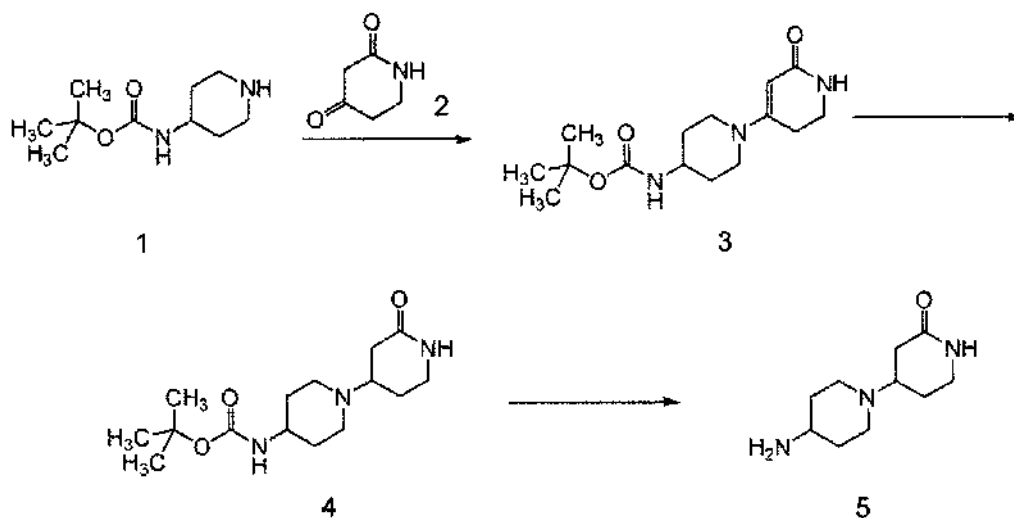
SM (APCI) 292 [M + H]⁺

(5) El compuesto 8 (352 mg) se disolvió en etanol (12 ml), paladio anhidro al 5% sobre carbono (100 mg) se agregó a la solución, la mezcla de reacción se agitó durante 4,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se secó para dar el compuesto 9 (sólido incoloro, 180 mg) como una mezcla cis:trans (1: 1).

SM (APCI) 158 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 87

[Fórmula Química 145]



(1) A una solución del compuesto 1 (2,0 g) en cloroformo (5 ml) se le agregaron el compuesto 2 (1,24 g) y ácido acético (0,63 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-95:5), y se secó para dar el compuesto 3 (900 mg) como un sólido de color marrón.

SM (APCI) 296 [M + H]⁺

(2) El compuesto 3 (900 mg) se disolvió en metanol (15 ml), borohidruro de sodio (340 mg) se agregó a la solución en tres partes bajo enfriamiento con hielo, y la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-90:10), y se secó para dar el compuesto 4 (390 mg) como un sólido incoloro.

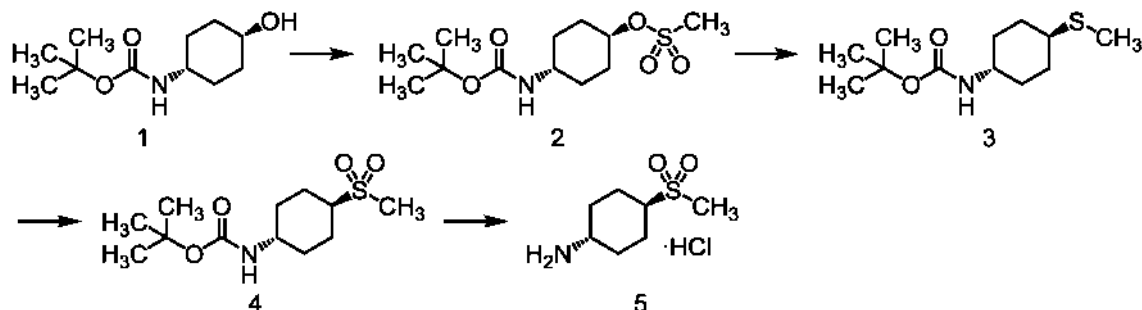
SM (APCI) 298 [M + H]⁺

(3) A una solución del compuesto 4 (390 mg) en cloroformo (6,5 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (6,5 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol). El eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 5 (201 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 198 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 88

[Fórmula Química 146]



(1) El compuesto 1 (999,5 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml), trietilamina (650 µl) y ácido metanosulfónico anhidro se agregaron a la solución bajo enfriamiento en un baño de agua y hielo, y la solución se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de evaporación del disolvente. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de hexano normal y acetato de etilo, y a continuación se recolectó por filtración, y se secó al vacío para dar el compuesto 2 (1056,1 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 311 [M + NH₄]⁺

(2) El compuesto 2 (501,0 mg) se disolvió en dimetilformamida (5,5 ml), metanotiolato de sodio (237,9 mg) se agregó a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 15,5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la evaporación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 93:7-80:20) para dar el compuesto 3 (77,5 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 146 $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$

(3) El compuesto 3 (70,0 mg) se disolvió en cloroformo (3 ml). Ácido m-cloroperbenzoico al 30% hidratado (168,1 mg) se agregó a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la evaporación del disolvente. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto 4 (80,0 mg) como un sólido incoloro.

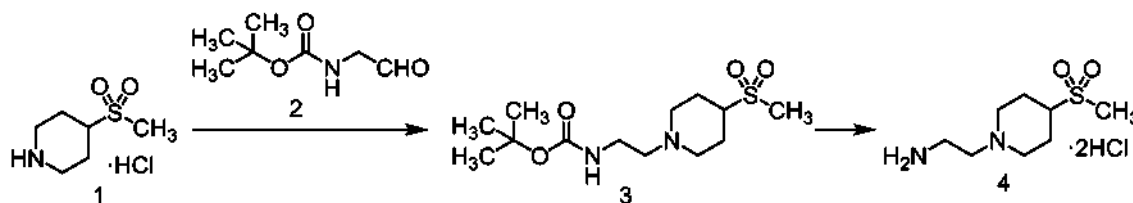
SM (APCI) 295 $[M + NH_4]^+$

(4) El compuesto 4 (78,0 mg) se suspendió en metanol (3 ml), una solución de 4 moles/l de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (705 μ l) se agregó a la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto 5 (61,2 mg) como un sólido de color ligeramente amarillo.

SM (APCI) 178 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 89

[Fórmula Química 147]



(1) El compuesto 1 (900,0 mg) se suspendió en cloroformo (9 ml). Ácido acético (258 μ l), el compuesto 2 (1594,4 mg), trietilamina (628 μ l), y triacetoxiborohidruro de sodio (1432,8 mg) se agregaron a la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 25 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la evaporación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-92:8) para dar el compuesto 3 (1265,3 mg) como un sólido incoloro.

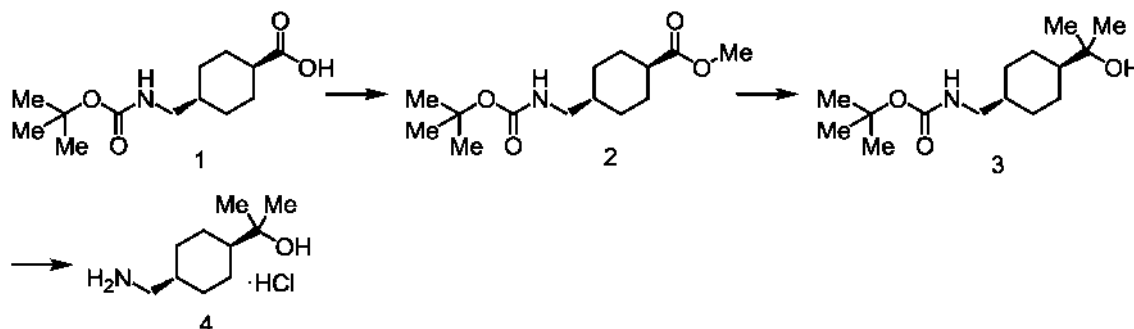
SM (APCI) 307 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 3 (1255,1 mg) se disolvió en cloroformo (13 ml). Ácido trifluoroacético (13 ml) se agregó a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se suspendió en metanol (15 ml), y a continuación una solución de 4 moles/l de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó a la suspensión, seguido de la evaporación del solvente. El residuo resultante se secó al vacío para dar el compuesto 4 (1059,7 mg) como un sólido de color marrón pálido.

SM (APCI) 207 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 90

[Fórmula Química 148]



(1) El compuesto 1 (5,90 g) se disolvió en metanol (20 ml), y una solución de 2 moles/l de trimetilsilildiazometano en hexano (12,6 ml) se agregó a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con baño de agua helada. Después de varias horas, una solución de 2 moles/l de trimetilsilildiazometano en hexano (20 ml) se agregó a la solución, tras confirmar que el color amarillo ya no desapareció en la solución de reacción, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se dejó cristalizar a temperatura ambiente, se suspendió y se lavó en hexano, a continuación se recolectó por filtración, y se secó al vacío para dar el compuesto 2 (6,50 g) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (ESI) 272 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (5,43 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), una solución de 3 moles/l de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (28 ml) se agregó gota a gota a la solución bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con baño de agua helada. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron cloruro de sodio y una solución acuosa y saturada de cloruro de amonio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 75:25-50:50) para dar el compuesto 3 (2,75 g) como un sólido incoloro.

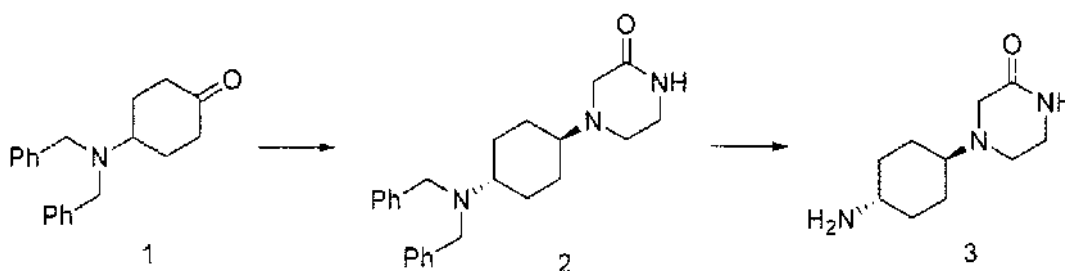
SM (ESI) 272 [M + H]⁺

(3) Al compuesto 3 (2,71 g) se le agregó ácido trifluoroacético (11,56 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, ácido clorhídrico y metanol se agregaron a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos. Después de concentración bajo presión reducida, etanol y éter dietílico se agregaron al concentrado, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se separó por destilación, y se secó al vacío para dar el compuesto 4 (3,43 g) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (APCI) 172 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 91

[Fórmula Química 149]



(1) El compuesto 1 (10,0 g) se suspendió en 1,2-dicloroetano (60 ml). El compuesto 2 (3,75 g), tetrahidrofurano (40 ml), y ácido acético (2,93 ml) se agregaron a la suspensión, y a continuación 1,2-dicloroetano (40 ml), tetrahidrofurano (60 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (8,67 g) se agregaron a la misma, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de la evaporación del disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol 95:5) para dar el compuesto 2 (5,335 g) como un sólido incoloro.

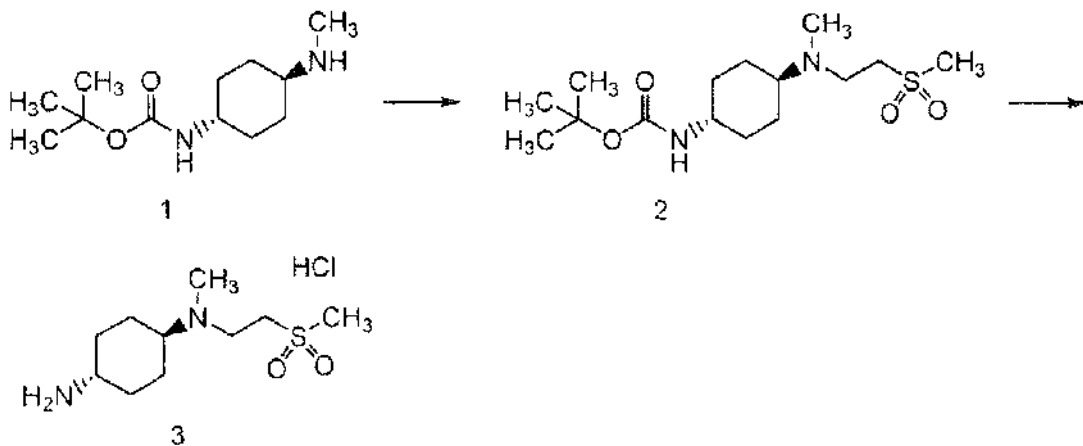
SM (APCI) 378 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (2,50 g) se disolvió en un disolvente mixto de metanol (80 ml) y tetrahidrofurano (40 ml). Paladio al 10 % sobre carbono (0,80 g) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente bajo presión normal y una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se suspendió y se lavó en hexano, y a continuación se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (1,213 g) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 198 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 92

[Fórmula Química 150]



(1) A una solución del compuesto 1 (400 mg) en metanol (15 ml) se le agregó vinil sulfona (380 μ l), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en diisopropiléter, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (516 mg) como un sólido incoloro.

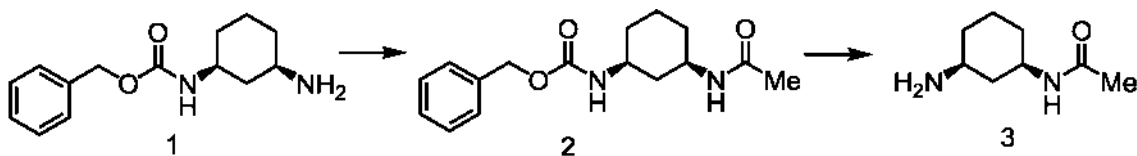
SM (APCI) 335 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (516 mg) se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo (1,5 ml) / metanol (1,5 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (3 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (357 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 235 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 93

[Fórmula Química 151]



(1) A una suspensión del compuesto 1 (350 mg) en cloroformo (14 ml) se le agregaron trietilamina (294 μ l) y cloruro de acetilo (120 μ l) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en una solución mixta de éter diisopropílico/acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (328 mg) como un sólido incoloro.

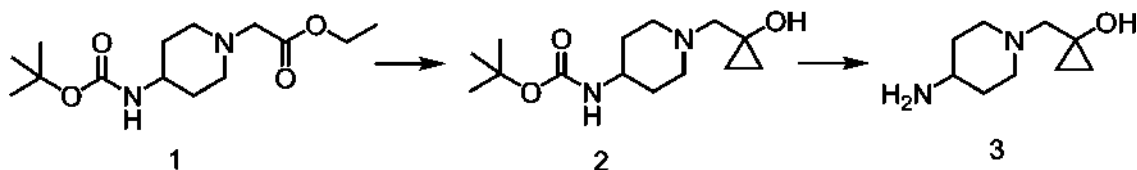
SM (APCI) 291 $[M + H]^+$

2) El compuesto 2 (328 mg) se disolvió en metanol (10 ml). Paladio húmedo al 5 % sobre carbono (65 mg) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se secó para dar el compuesto 3 (172 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 157 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 94

[Fórmula Química 152]

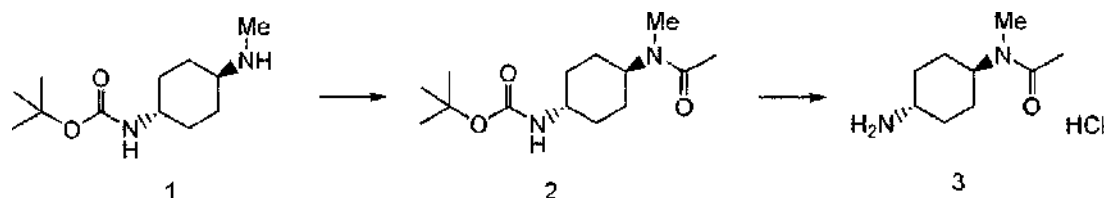


A una solución del compuesto 1 (2 g) en THF (14 ml) se le agregaron ortotitanato de tetraisopropilo (2,3 ml) y una solución de 1 mol/l de bromuro de etilmagnesio en THF (35 ml) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de cloruro de amonio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo - amoníaco acuoso al 10%/metanol, gradiente: 100:0-90:10) para dar el compuesto 2 (545 mg) como un sólido incoloro. El compuesto 2 (545 mg) se disolvió en cloroformo (4 ml), ácido trifluoroacético (4 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH₃ en metanol). El eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (88 mg) como una sustancia viscosa incolora.

SM (ESI) 171 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 95

[Fórmula Química 153]



(1) El compuesto 1 (500 mg) se disolvió en piridina (2 ml) y anhídrido acético (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (410 mg) como un sólido incoloro.

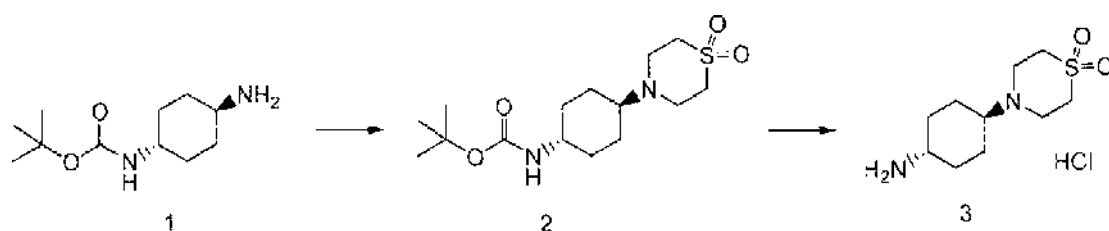
SM (APCI) 271 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (410 mg) se disolvió en dioxano (4 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en dioxano (4 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (360 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 171 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 96

[Fórmula Química 154]



(1) El compuesto 1 (195 mg) se disolvió en dimetilacetamida (4 ml). Carbonato de sodio (190 mg), yoduro de sodio (290 mg), y bis(2-cloroetil)sulfona (190 mg) se agregaron a la solución a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de agitar durante 3 horas a la misma temperatura, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y agua y una solución acuosa de carbonato de potasio se agregaron a la misma. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (233 mg) como un sólido incoloro.

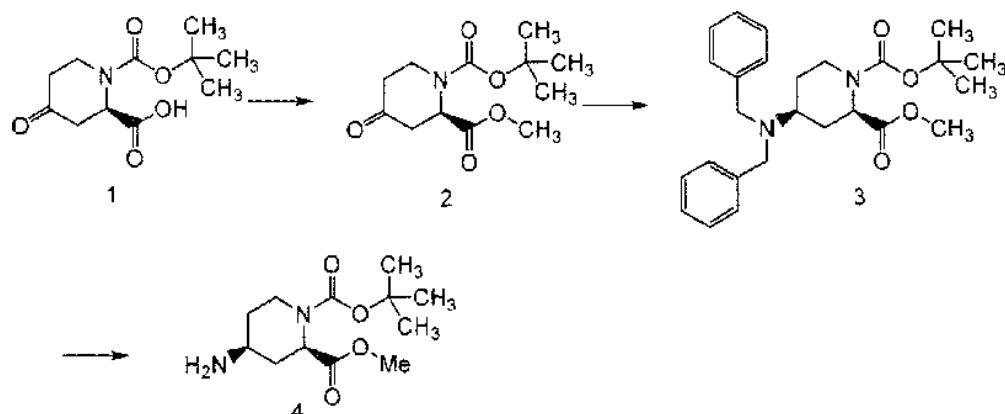
SM (APCI) 333 [M + H]⁺

(2) El compuesto 2 (233 mg) se disolvió en dioxano (1,5 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en dioxano (1,5 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (170 mg) como un sólido incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 57,99 (3H, s a), 3,39-3,92 (8H, m), 2,95 (1H, m), 2,25 (2H, s a), 2,03 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,56 (2H, s a), 1,37 (2H, m)

Ejemplo de referencia 97

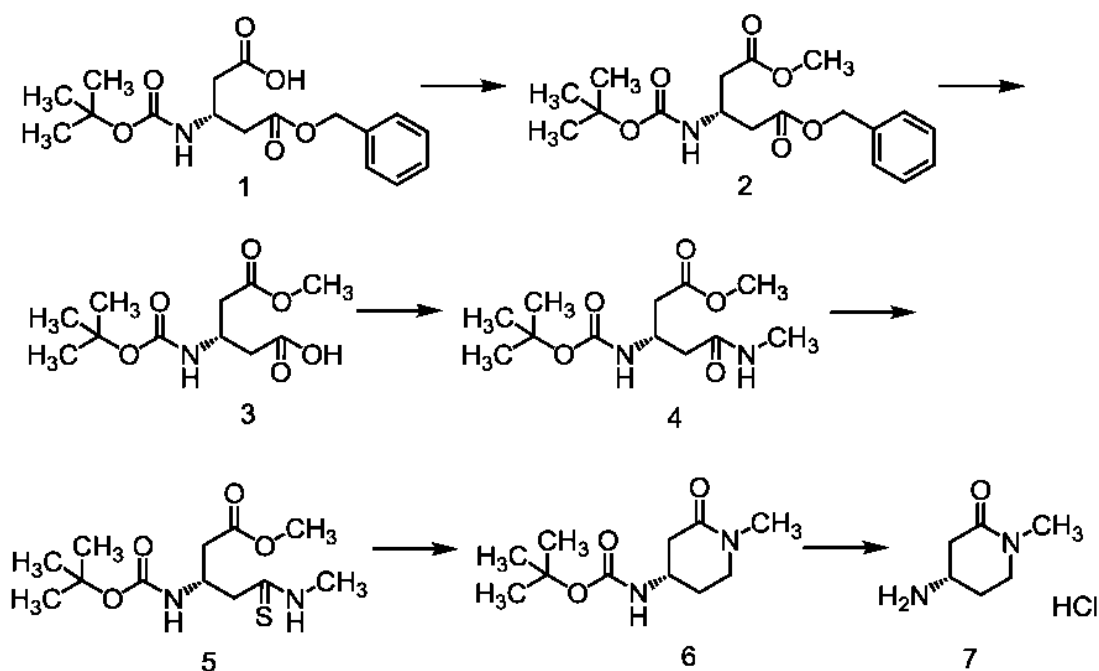
[Fórmula Química 155]



- 5 (1) El compuesto 1 (1 g) se disolvió en un disolvente mixto de tolueno (15 ml)/metanol (5 ml), una solución de 2 moles/l de trimetilsilildiazometano en hexano (3,5 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó ácido acético (1 ml), y a continuación la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 2 (1,06 g) como una sustancia viscosa incolora.
- 10 SM (APCI) 258 $[M + H]^+$
- (2) El compuesto 2 (1,06 g) se disolvió en THF (21 ml). Dibencilamina (1,2 ml), ácido acético (235 μ l), y triacetoxiborohidruro de sodio (2,62 g) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 90:10-80:20) para dar el compuesto 3 (354 mg) como un sólido incoloro. El compuesto 3 (353 mg) se disolvió en metanol (10 ml), hidróxido de paladio anhidro al 5% sobre carbono (176 mg) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El hidróxido de paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 100:0-90:10) para dar el compuesto 4 (70 mg) como una sustancia viscosa incolora.
- 20 SM (APCI) 259 $[M + H]^+$

25 Ejemplo de referencia 98

[Fórmula Química 156]



(1) El compuesto 1 (3,2 g) se disolvió en un disolvente mixto de tolueno (36 ml) / metanol (12 ml), una solución de 2 moles/l de trimetilsilildiazometano en hexano (11 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Ácido acético (2,5 ml) se agregó a la mezcla de reacción, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 2 (3,3 g) como una sustancia viscosa incolora.

SM (APCI) 352 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (3,3 g) se disolvió en metanol (50 ml), paladio anhidro al 5% sobre carbono (1,0 g) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (2,5 g) como una sustancia viscosa incolora.

SM (APCI) 262 [M + H]⁺

(3) El compuesto 3 (2,48 g) se disolvió en dimetilformamida (50 ml). Clorhidrato de metilamina (955 mg), diisopropiletilamina (6,6 ml), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,4 g) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró bajo presión reducida, y a continuación agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio se agregaron al residuo, y la solución acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (1.7 g) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 275 [M + H]⁺

(4) El compuesto 4 (2,4 g) se disolvió en THF (45 ml), reactivo de Lawesson (4,0 g) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 30:70-50:50) para dar el compuesto 5 (1,7 g) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 291 $[M + H]^+$

(5) El compuesto 5 (1,9 g) se disolvió en un disolvente mixto de THF (15 ml) / metanol (45 ml). Cloruro de níquel (II) hexahidratado (5,5 g) y borohidruro de sodio (2,5 g) se agregaron a la solución bajo enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregaron agua y una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 6 (982 mg) como un sólido incoloro.

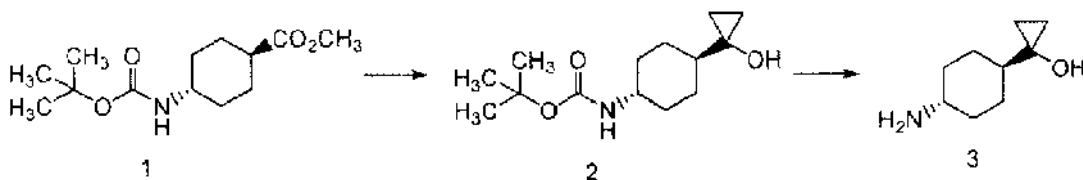
SM (APCI) 229 $[M + H]^+$

(6) El compuesto 6 (1,0 g) se disolvió en dioxano (10 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en dioxano (4,6 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 7 (770 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 129 [M + H]⁺

Ejemplo de referencia 99

[Fórmula Química 157]



(1) A una solución del compuesto 1 (3,0 g) en THF (30 ml) se le agregó una solución de 1 mol/l de bromuro de metilmagnesio en THF (47 ml) bajo una atmósfera de argón y enfriamiento con hielo, y a continuación la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bajo enfriamiento con hielo, agua y una solución acuosa y saturada de cloruro de sodio se agregaron a la misma, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 75:25-50:50) para dar el compuesto 2 (545 mg) como un sólido incoloro.

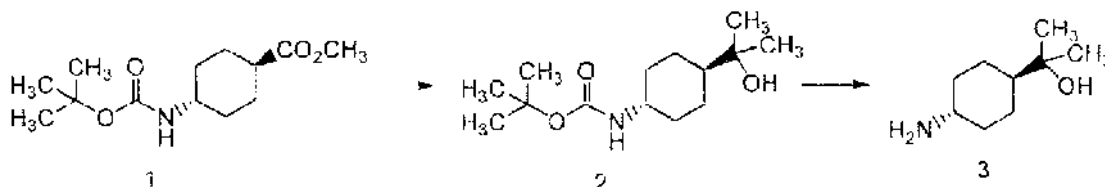
SM (APCI) 256 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (300 mg) se disolvió en cloroformo (2 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empacitada (PoraPak Rxn Cx,

eluyente: una solución de 1 mol/l de NH_3 en metanol). El eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (165 mg) como un sólido incoloro.
SM (APCI) 156 $[\text{M} + \text{H}]^+$

5 Ejemplo de referencia 100

[Fórmula Química 158]



(1) A una solución del compuesto 1 (1,5 g) en THF (35 ml) se le agregaron ortotitanato de tetraisopropilo (1,9 ml) y una solución de 1 mol/l de bromuro de etilmagnesio en THF (29 ml) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió bajo enfriamiento con hielo, se agregó agua a la misma, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 65:35-50:50) para dar el compuesto 2 (1,93 g) como un sólido incoloro.

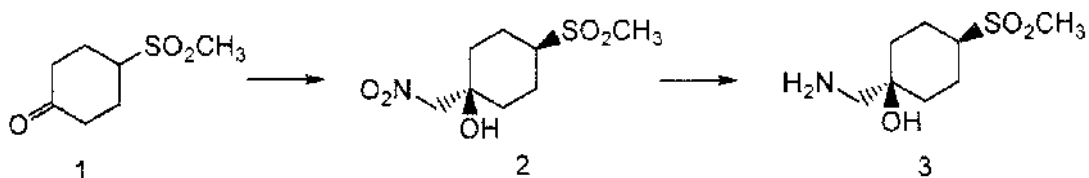
SM (APCI) 258 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(2) El compuesto 2 (1,85 g) se disolvió en diclorometano (20 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, y a continuación se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH_3 en metanol). El eluato se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (225 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 158 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo de referencia 101

[Fórmula Química 159]



(1) A una solución del compuesto 1 (400 mg) y etóxido de sodio (8 mg) en etanol (1 ml) se le agregó una solución de nitrometano (182 μl) en etanol (1 ml) bajo enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo 4 veces con cloroformo. Adicionalmente, cloruro de sodio se agregó a la capa acuosa, y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de acetato de etilo-éter diisopropílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (286 mg) como un sólido incoloro.

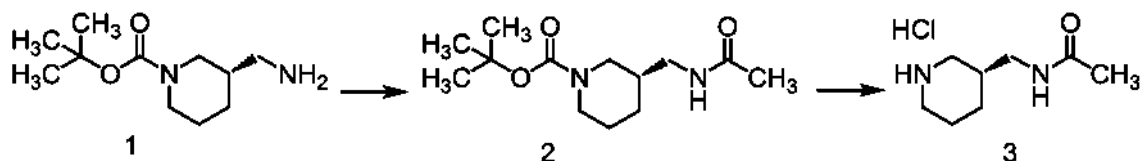
SM (APCI) 255 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$

(2) Una suspensión del compuesto 2 (150 mg) e hidróxido de paladio hidratado al 20% sobre carbón (75 mg) en metanol (6 ml) se agitó durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y a continuación se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se suspendió y se lavó en acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 3 (81 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 208 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo de referencia 102

[Fórmula Química 160]



(1) A una suspensión del compuesto 1 (857 mg) en cloroformo (15 ml) se le agregaron trietilamina (832 μ l) y anhídrido acético (454 μ l) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar el compuesto 2 (1,03 g) como una sustancia viscosa incolora.

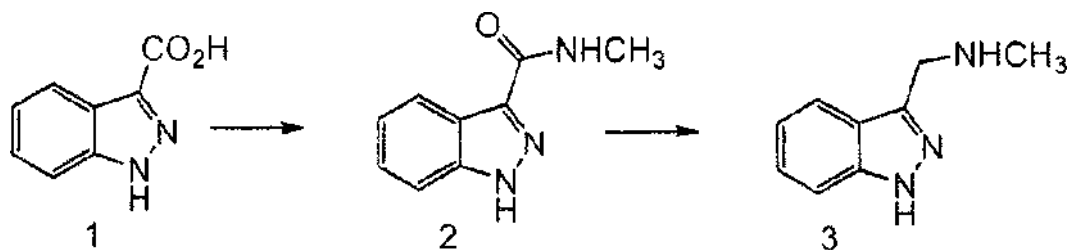
SM (APCI) 257 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (1,0 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (10 ml) se agregó a la solución, y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, se secó bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (830 mg) como un polvo incoloro.

SM (APCI) 157 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 103

[Fórmula Química 161]



(1) Al compuesto 1 (2,5 g) se le agregó cloruro de tionilo (15,4 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en THF (18,5 ml), y la suspensión se agregó gota a gota a una solución mixta de una solución acuosa de metilamina al 40% (18,5 ml) y cloroformo (37 ml) durante 5 minutos bajo enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y a continuación se extrajo 3 veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió y se lavó en un disolvente mixto de cloroformo-éter diisopropílico, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 2 (2,56 g) como un sólido incoloro.

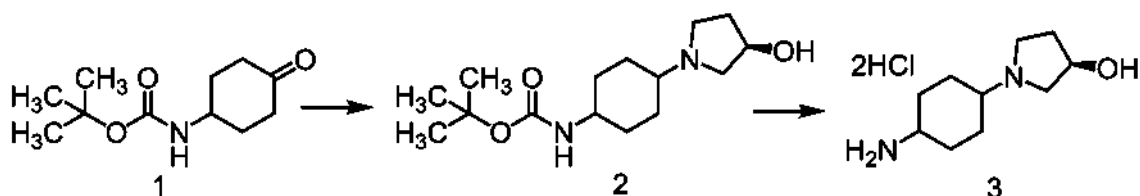
SM (APCI) 176 $[M + H]^+$

(2) Hidruro de litio y aluminio (2,22 g) se suspendió en THF (128 ml), el compuesto 2 (2,56 g) se agregó en porciones a la suspensión durante 5 minutos a 65 °C, y la temperatura de la suspensión se elevó a 80 °C, y a continuación la suspensión se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió lentamente bajo enfriamiento con hielo, y a continuación se agregó lentamente agua (2,22 ml) a la misma. A continuación, una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (2,22 ml) y agua (6,66 ml) se agregó secuencialmente a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó sulfato de sodio anhidro, y a continuación una sustancia insoluble se eliminó por filtración, y se lavó con un disolvente mixto de metanol-cloroformo-acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar el compuesto 3 (2,09 g) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 162 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 104

[Fórmula Química 162]



(1) A una solución del compuesto 1 (1,0 g) en cloroformo (20 ml) se le agregaron (R)-3-hidroxipirrolidina (545 mg), ácido acético (270 μ l), y triacetoxiborohidruro de sodio (1,29 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol 97:3) para dar el compuesto 2 (sustancia viscosa de color marrón pálido, 1,06 g) como una mezcla de isómero cis e isómero trans.

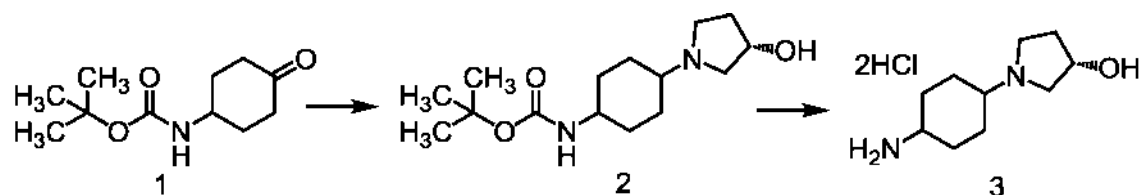
SM (APCI) 285 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (1,05 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (3,7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo (20 ml), y a continuación el precipitado se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (polvo de color marrón pálido, 834 mg) como una mezcla de isómero cis e isómero trans.

SM (APCI) 185 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 105

[Fórmula Química 163]



(1) A una solución del compuesto 1 (1,0 g) en cloroformo (20 ml) se le agregaron (S)-3-hidroxipirrolidina (537 mg), ácido acético (270 μ l), y triacetoxiborohidruro de sodio (1,29 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de NH-gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol 97:3) para dar el compuesto 2 (sustancia viscosa de color marrón pálido, 1,02 g) como una mezcla de isómero cis e isómero trans.

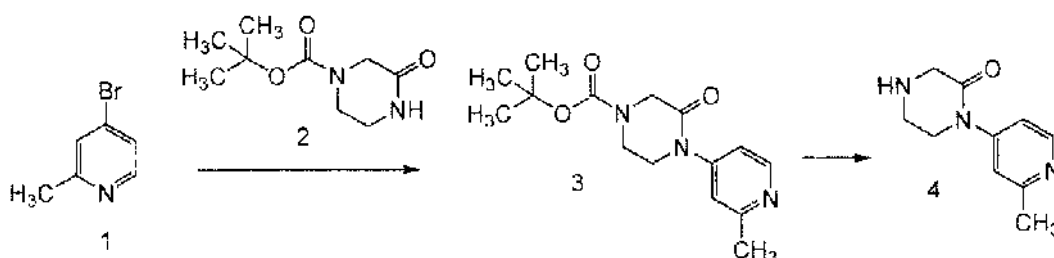
SM (APCI) 285 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 2 (1,01 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (3,6 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo (20 ml), y a continuación el precipitado se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto 3 (polvo de color marrón pálido, 796 mg) como una mezcla de isómero cis e isómero trans.

SM (APCI) 185 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 106

[Fórmula Química 164]



(1) A una solución del compuesto 1 (200 mg) en THF (3 ml) se le agregó gota a gota una solución de 1 mol/l de trietilborano en THF (2,3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, el disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (2,5 ml). A la mezcla de reacción se le agregaron el compuesto 2 (559 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (27 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos, 27 mg), y fosfato de potasio (592 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 22 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 98:2-95:5) para dar el compuesto 3 (450 mg) como un sólido de color amarillo.

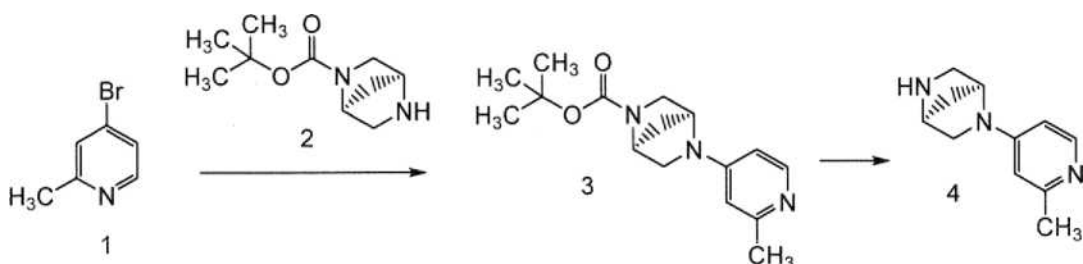
SM (APCI) 292 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 3 (126 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml), ácido trifluoroacético (1 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol- agua y amoníaco conc.; gradiente: 100:0:0-80:18:2) para dar el compuesto 4 (66 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

SM (APCI) 192 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 107

[Fórmula Química 165]



(1) Una mezcla del compuesto 1 (344 mg), el compuesto 2 (397 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (45 mg), 2-(dodiclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino) bifenilo (DavePhos, 157 mg), y t-butoxido de sodio (288 mg) en dioxano (10 ml) se agitó durante 2,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación una sustancia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol; gradiente: 98:2-92:8) para dar el compuesto 3 (364 mg) como un sólido de color amarillo pálido.

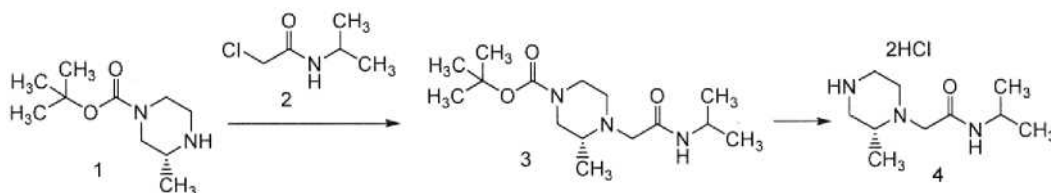
SM (APCI) 290 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 3 (126 mg) se disolvió en cloroformo (3 ml)-metanol (3 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (4,7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, una solución acuosa de carbonato de potasio al 40% se agregó al residuo resultante, y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto 4 (211 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 190 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 108

[Fórmula Química 166]



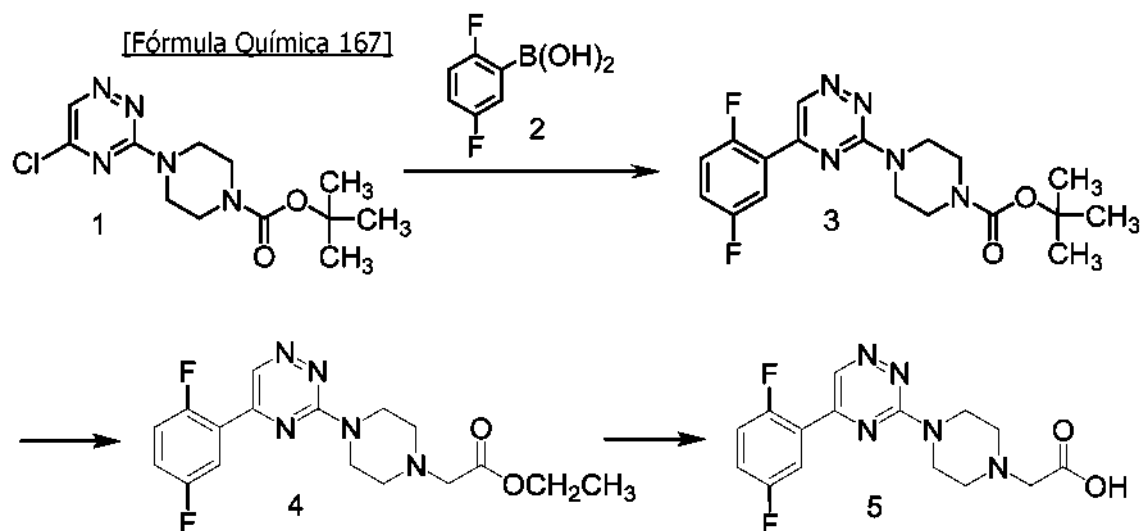
(1) El compuesto 1 (500 mg), el compuesto 2 (677 mg) y carbonato de sodio (529 mg) se suspendieron en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol; gradiente: 100:0-95:5) para dar

el compuesto 3 (711 mg) como un sólido incoloro.

SM (APCI) 300 $[M + H]^+$

(2) El compuesto 3 (690 mg) se disolvió en acetato de etilo (15 ml)-metanol (2 ml), una solución de 4 moles/l de HCl en acetato de etilo (12 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se suspendió y se lavó en acetato de etilo, se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto 4 (608 mg) como un polvo incoloro. SM (APCI) 200 $[M + H]^+$

Ejemplo de referencia 109



(1) Una solución mixta del compuesto 1 (300 mg), el compuesto 2 (316 mg), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (92 mg), una solución de 1 mol/l de tri-*t*-butilfosfina en tolueno (200 μ l), y fluoruro de potasio (232 mg) en THF-agua (10:1) (4 ml) se desgasificó bajo presión reducida, y a continuación se llenó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 150 °C en un reactor de microondas (Initiator, Biotage). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación la solución se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo; gradiente: 80: 20-65:35) para dar el compuesto 3 (367 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 378 $[M + H]^+$

(2) A una solución del compuesto 3 (360 mg) en cloroformo (4 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (3,6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se trató con una resina de intercambio catiónico fuerte empaquetada (PoraPak Rxn Cx, eluyente: una solución de 1 mol/l de NH_3 en metanol), y el eluato se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (8 ml), cloroacetato de etilo (123 μ l) y carbonato de sodio (202 mg) se agregaron a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano- acetato de etilo; gradiente: 50:50-20:80) para dar el compuesto 4 (315 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 364 $[M + H]^+$

(3) El compuesto 4 (309 mg) se disolvió en etanol (3 ml) -THF (2 ml), una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (1,7 ml) se agregó a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua, y a continuación una solución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico se agregó a la solución bajo enfriamiento con hielo, y el pH de la solución se ajustó a 3-4. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto 5 (266 mg) como un sólido de color amarillo.

SM (APCI) 336 $[M + H]^+$

Ejemplo experimental 1 (Efecto inhibitor sobre hCYP11B2)

<Método Experimental>

El plásmido pcDNA3.1-CYP11B2 humano se transfectó en una línea de células V79 de fibroblastos de pulmón de hámster chino para producir una línea celular que expresaba de forma estable el gen CYP11B2 humano.

Las células se cultivaron y crecieron en el medio de Eagle/Ham de Dulbecco modificado y suplementado con suero

bovino fetal al 10% y solución de disulfato de G418 al 1% bajo un entorno de 37 °C, 95% de aire, y 5% de CO₂ y las células cultivadas se recolectaron.

A continuación, las células se fraccionaron para obtener mitocondrias mediante referencia a un método descrito en Chabre et al. JCE & M 85 (11) 4060-68, 2000. En particular, las células suspendidas en un tampón de 5 mmoles/l de Tris-HCl (pH 7,4) que contenía 250 mmoles/l de sacarosa se homogeneizaron en un homogeneizador de Teflon (Marca Registrada) Potter Elvehjem, y a continuación la suspensión se centrifugó (800xg, 15 minutos). El sobrenadante se separó y se centrifugó de nuevo (10000xg, 15 minutos) para obtener un gránulo (fracción mitocondrial).

La fracción mitocondrial diluida con un tampón que contenía 10 mmoles/l de KH₂PO₄, 10 mmoles/l de Tris, 20 mmoles/l de KCl, 25 mmoles/l de sacarosa, 5 mmoles/l de MgCl₂, y 0,05% de albúmina de suero bovino se repartieron en una placa de 96 pocillos. 0,5 µmoles/l de desoxicorticosterona y 150 µmoles/l de NADPH se agregaron a cada pocillo, y se incubaron durante 1,5 a 2 horas a temperatura ambiente para producir aldosterona. Una cantidad de la aldosterona producida en la solución incubada se determinó mediante el uso del método HTRF (Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo).

La CI 50 (nmol/l) se calculó mediante el análisis del grado de inhibición de la producción de aldosterona (%) de cada concentración de compuestos por regresión no lineal a una curva logística.

<Resultados Experimentales>

[Cuadro 44]

No. de ejemplo	hCYP11B2 IC50 (nmol/l)
12	6,9
16	16
18	7,9
19	17
22	17
26	8,5
27	13
28	8,4
29	18
38	14
40	4,9
44	17
47	11
48	9,0
50	6,3
54	7,2
55	8,7
59	19
62	10
64	19
71	6,1
75	7,6
76	4,5
79	4,5
80	4,5
81	2,7
82	12
83	7,6
84	25
85	9,9
86	0,5
115	6,3
124	16
135	12
141	11
147	18
151	16
153	18

(continuación)

No. de ejemplo	hCYP11B2 IC50 (nmol/l)
154	1,1
157a	14
159a	7,7
160	13
161	6,1
164a	16
166a	5,6
167a	11
170	23
178	5,0
180	6,1
183	0,7
188	6,0
192	38
196	67
199	12
211	2,4
215	29
218	9,8
219	3,1
220	20
221	2,4
222	26
233	20
236	23
244	11
251	7,5
252	15
256	26
257	13

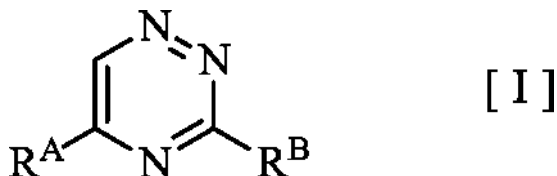
Aplicación industrial

- 5 Un compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibidora contra la aldosterona sintetasa, y por lo tanto, es útil como un medicamento para la prevención o el tratamiento de varias enfermedades y/o estados de enfermedad provocados por un aumento del nivel de la aldosterona y/o la sobreproducción de la aldosterona, tales como hipertensión, aldosteronismo primario, o para la mejora del pronóstico de estas enfermedades.

10

REIVINDICACIONES

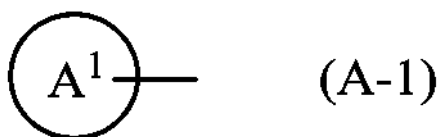
1. Un compuesto de la siguiente fórmula [I]:



en donde

R^A es

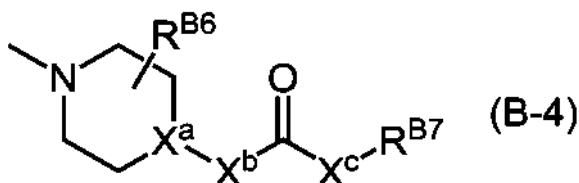
un grupo de la siguiente fórmula (A-1):



en donde el anillo A^1 representa un grupo fenilo que puede estar sustituido;

R^B es

un grupo de la siguiente fórmula (B-4):



en donde X^a representa CR^{3a} o N,

(i) cuando X^a representa CR^{3a} ,

X^b representa CHR^{3b} , X^c representa O o NR^{4c} ,

X^b representa O, X^c representa NR^{4c} , o

X^b representa NR^{4b} , X^c representa O, NR^{4c} , o CHR^{3c} ,

(ii) cuando X^a representa N,

X^b representa CHR^{3b} o $C(=O)$, X^c representa NR^{4c} , o

X^b representa NR^{4b} , X^c representa CHR^{3c} ;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, o un grupo amino,

cada uno de R^{3b} y R^{3c} representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un

átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo alquilo,

cada uno de R^{4b} y R^{4c} representa un grupo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, y un grupo cicloalquilo;

R^{B6} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R^{B7} representa

(i) un grupo alquilo que puede estar sustituido,

(ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido,

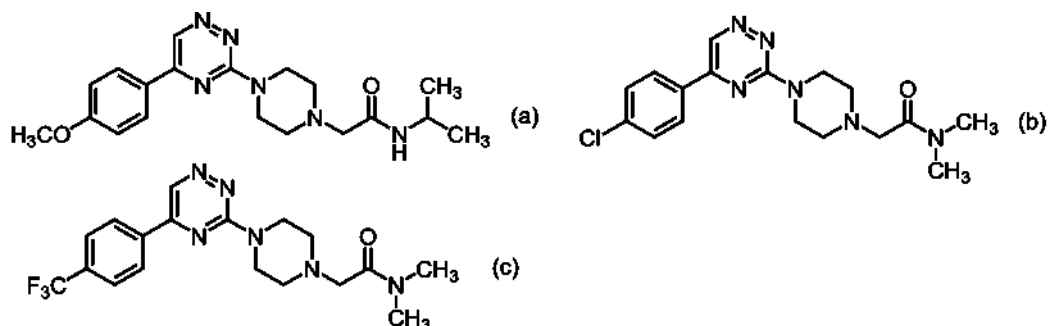
(iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido,

(iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o

(v) un átomo de hidrógeno, o,

cundo X^c representa NR^{4c} , R^{B7} y R^{4c} se unen entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático, que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a condición de que las siguientes fórmulas (a), (b) y (c):

[Fórmula Química 10]



estén excluidas.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde caracterizado

un sustituyente de un grupo fenilo que puede estar sustituido, representado por el anillo A¹ en la fórmula (A-1) anterior es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxilquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno, R^B es un grupo representado por la fórmula (B-4) anterior:

en donde un sustituyente de (i) el grupo alquilo que puede estar sustituido, representado por R^{B7}, es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanilo, un grupo alcocarbonilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo arilo; un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbonilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcanilo, y un grupo alcocarbonilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alquilsulfonilo, un sustituyente de (ii) el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) el grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, y (iv) el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido representado por R^{B7} es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcocarbonilo y un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo heterocíclico alifático, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo arilo; un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbonilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo alcanilo, y un grupo alcocarbonilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alquilsulfonilo, o cuando R^{B7} es (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, o (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede

estar sustituido, dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono que constituye el anillo se pueden unir entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido (en donde un sustituyente del grupo alquileo es un grupo oxo o un grupo alquilo, y el grupo alquileo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno), en R^{B7} , arilo es arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heteroarilo es heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, y un átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, o cuando X^C es NR^{4C} , y R^{B7} y R^{4C} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es un grupo hidroxilo, y el grupo heterocíclico alifático es un anillo heterocíclico alifático de 4 a 9 miembros que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno distinto del átomo de nitrógeno al cual R^{B7} y R^{4C} están unidos,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2,

en donde

en un grupo representado por la fórmula [A-1] anterior, el anillo A^1 es un grupo fenilo que puede estar sustituido en donde un sustituyente del grupo fenilo que puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoialquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxo que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,

en un grupo de la fórmula [B-4] anterior, R^{B7} es (i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, (iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o (v) un átomo de hidrógeno, o

cuando X^C es NR^{4C} , R^{B7} y R^{4C} se pueden unir entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, en donde

(i) un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alcocarbonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanilo, y un grupo alquilsulfonilo,

(ii) un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo,

o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener, en la cadena de alquileo, de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre),

(iii) un sustituyente del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcocarbonilo y un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo heterocíclico alifático, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbonilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un

grupo alcoxi; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo oxo; y un grupo heteroarilo, (iv) un sustituyente del grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo heterocíclico alifático; y un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo heteroarilo, en los incisos (i) a (iv) anteriores, el anillo heterocíclico alifático se selecciona a partir de azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homomorfolino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1-azabicyclo[2.2.2]octil(quinuclidino), 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, el anillo heterocíclico alifático en el carbonilo heterocíclico alifático se selecciona a partir de azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homomorfolino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1-azabicyclo[2.2.2]octil(quinuclidino), 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, el heteroarilo se selecciona a partir de pirrolo, furano, tienilo, imidazolo, pirazolo, oxazolo, tiazolo, triazolo, tetrazolo, piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, tiazino, triazino, indolo, isoindolo, indazolo, bencimidazolo, benzotiazolo, benzofurano, quinolo, isoquinolo, imidazopiridilo, o benzopirano, el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado se selecciona a partir de un grupo pirrolo, un grupo furano, un grupo tienilo, un grupo imidazolo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolo, un grupo oxazolo, un grupo tiazolo, un grupo triazolo, un grupo tetrazolo, un grupo piridilo, un grupo pirazino, un grupo pirimidino, un grupo piridazino, un grupo tiazino, un grupo triazino, un grupo indolo, un grupo isoindolo, un grupo indazolo, un grupo bencimidazolo, un grupo benzotiazolo, un grupo benzofurano, un grupo dihidrobenzofurano, un grupo quinolo, un grupo isoquinolo, un grupo imidazopiridilo, un grupo tetrahidroimidazopiridilo, un grupo benzopirano, o un grupo dihidrobenzopirano, o cuando X^c es NR^{4c} , y R^{B7} y R^{4c} están unidos entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico alifático es un grupo seleccionado a partir de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, u homomorfolino,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxi, y un grupo alquilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno, R^B es un grupo representado por la fórmula (B-4) anterior, R^{B7} es (i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido, o (iv) un grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido, o, cuando X^c es NR^{4c} , R^{B7} y R^{4c} se unen entre sí en sus extremos para formar un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo (en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo), junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,

en donde (i) un sustituyente del grupo alquilo que puede estar sustituido es 1 a 4 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilsulfonilo; un grupo fenilo; un grupo piridilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alcoxicarbonilo; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alcoxi; y un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, y un grupo alquilsulfonilo, en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de tetrahidrotiofeno, piperidino, tiomorfolino, piperazino, o morfolino, (ii) un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, y un grupo alcanoilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo, o dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se

unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el grupo alquileo puede contener, en la cadena de alquileo, de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre),
 5 en donde el grupo heterocíclico alifático es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, y una porción cicloalquilo de (ii) el grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, o adamantilo,
 (iii) un sustituyente del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo;
 10 un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alcoxicarbonilo y un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo morfolinilcarbonilo, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y puede estar parcialmente hidrogenado (en donde el heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado es imidazolilo, imidazolinilo, oxazolilo, triazolilo, o piridilo); un grupo alcanilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, y un grupo hidroxilo; un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo oxetanilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un
 20 grupo alcoxi; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo oxo (en donde el grupo heterocíclico alifático es piperidinilo o tetrahidropiranilo); y un grupo pirimidinilo,
 en donde una porción heterocíclico alifático de (iii) el grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,
 25 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, homomorfolinilo, 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo,
 (iv) un sustituyente del grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo tetrahidropiranilo; y un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo piridazinilo,
 en donde heteroarilo de (iv) el grupo heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado y puede estar sustituido es pirazolilo, piridilo, o imidazopiridinilo,
 una porción heterocíclico alifático del grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo es piperazinilo o pirrolidinilo (en donde el grupo heterocíclico alifático se forma a partir de R^{B7} y R^{4c} que están unidos entre sí en sus extremos, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos, cuando X^c es NR^{4c}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcioxialquilo, un
 45 grupo alcoxi, y un grupo metilendioxi que puede estar sustituido con 1 a 2 átomos de halógeno,
 R^{B7} es

(i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo alquilo es un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo hidroxilo, y un grupo alcanilo (en donde el anillo heterocíclico alifático es morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperidinilo),
 (ii) un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido (en donde el grupo cicloalquilo es un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo biciclo[2.2.2]octilo, o un grupo adamantilo), en donde un sustituyente del grupo cicloalquilo es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo oxo (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo tiomorfolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, o una grupo morfolinilo); un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alcanilo; un
 60 grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; y un grupo alquilsulfonilo,
 (iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo azetidínilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, o 3-oxabicyclo[3.3.1]nonilo), en donde un sustituyente del grupo heterocíclico alifático es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo oxo; un grupo alquilo que puede

estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilamino, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, grupo morfolinilcarbonilo, y un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo y pueden estar parcialmente hidrogenado (en donde el heteroarilo que puede estar parcialmente hidrogenado es piridilo, imidazolilo, imidazolinilo, oxazolilo, o triazolilo); un grupo alcanilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo pirimidinilo; y un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o

(iv) un grupo pirazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo, y un grupo haloalquilo,

R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde X^a representa N,
 X^b representa CH_2 , y X^c representa NH, o
 X^b representa NH, y X^c representa CH_2 ,

R^{B6} representa un átomo de hidrógeno,

R^{B7} es

(i) un grupo alquilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo alquilo es un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo y un grupo alcanilo (en donde el anillo heterocíclico alifático es morfolinilo, tiomorfolinilo, o piperidinilo),

(ii) un grupo ciclohexilo que puede estar sustituido, en donde un sustituyente del grupo ciclohexilo es 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo piperidinilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo alcanilo; y un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

(iii) un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido (en donde el grupo heterocíclico alifático se selecciona a partir de un grupo azetidino, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, o 3-oxabicyclo[3.3.0.1]nonilo), en donde un sustituyente del grupo heterocíclico alifático es 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilsulfonilo, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo, un grupo imidazolinilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo; un grupo alcanilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo cicloalquilcarbonilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, o

(iv) un grupo pirazolilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo o un grupo haloalquilo,

R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde

X^a es CR^{3a}

X^b es CHR^{3b} ,

R^{3a} es un átomo de hidrógeno,

R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

X^c es NR^{4c} ,

R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

R^{B6} es un átomo de hidrógeno, y

R^{B7} es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo o un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

5 R^A es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
 R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:

en donde

10 X^a es CR^{3a} ,
 X^b es NR^{4b} ,
 X^c es NR^{4c} ,
 R^{3a} es un átomo de hidrógeno,
 R^{4b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
15 R^{4c} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 R^{B6} es un átomo de hidrógeno, y
 R^{B7} es un grupo alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde
 R^B es un grupo de la fórmula (B-4) anterior:
en donde

25 X^a es N,
 X^b es CHR^{3b} , y X^c es NR^{4c} , o
 X^b es NR^{4b} , y X^c es CHR^{3c} ,
 R^{3b} y R^{3c} es un átomo de hidrógeno,
 R^{4b} y R^{4c} es un átomo de hidrógeno, y
30 R^{B6} es un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

35 X^a es N, X^b es CHR^{3b} o $C(=O)$, X^c es NR^{4c} ,
 R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y
 R^{4c} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo,

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

45 X^a es N, X^b es CH_2 , y X^c es NH, y
 R^{B6} es un átomo de hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde

50 R^{B7} es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido,
en donde un sustituyente del grupo cicloalquilo que puede estar sustituido es 1 a 2 grupos seleccionados
independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico alifático que
puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un
55 grupo hidroxilo y un grupo oxo; un grupo amino que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados
independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo
alquilsulfonilo, y un grupo alcanilo; un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo
carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo alcoxi que puede estar sustituido con un
grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo; un grupo cicloalquilo que puede estar
60 sustituido con un grupo hidroxilo; y un grupo alquilsulfonilo, o
dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido se
unen entre sí en el extremo del mismo para formar un grupo alquileno que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos
seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo y un grupo oxo (en donde el
grupo alquileno puede contener, en la cadena de alquileno, de 1 a 2 heteroátomos seleccionados
65 independientemente a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre),
en donde el grupo heterocíclico alifático es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo, y

una porción cicloalquilo del grupo cicloalquilo anterior que puede estar sustituido es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, o adamantilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 3-[4-[(cis-3-hidroxitetrahidrofuran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[trans-4-(N-metilcarbamoilmetiloxi)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazina,
3-[4-[[7-exo-9-endo]-9-hidroxi-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,
2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[2-(metilsulfonilamino)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(2-ciano-5-piridil)-3-[4-[[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
15 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[trans-4-(4-hidroxipiperidin)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-((R)-2-hidroxibutanol)etil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[(3S)-1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina
,
20 3-[4-[(cis-3-(dimetilamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metil]piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina
a,
3-[4-[[trans-4-(acetoamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]azetidina-3-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
25 3-[4-[[trans-4-(N-metilcarbamoilmetiloxi)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-triazina
a,
3-[4-[(cis-3-(acetoamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
5-(4-clorofenil)-3-[(3S,4S)-4-[(cis-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
5-(4-clorofenil)-3-[4-[[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
30 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(trans-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(4-clorofenil)-3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)-1H-pirazol-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
35 5-(4-clorofenil)-3-[4-[(3-metilbutanol)amino]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(4-fluorofenil)-3-[4-[[[(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
3-[4-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(p-tolil)-1,2,4-triazina,
3-[4-[[2-(1,1-dioxotiomorfolin)etil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
3-[4-[[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]carbamoilmetil]piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazina,
40 5-(4-fluorofenil)-3-[4-[(piperazin-1-il)carbamoilmetil]piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
5-(dihidrobenzopiran-5-il)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil)piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,
3-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-5-(o-tolil)-1,2,4-triazina, y
5-(2-ciano-5-piridil)-3-[4-(isopropilcarbamoilmetil)piperazin-1-il]-1,2,4-triazina,

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

50 15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un agente terapéutico o profiláctico para aldosteronismo primario, aldosteronismo secundario, hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, lesión de la necrosis miocárdica, insuficiencia después de isquemia de miocardio, enfermedad arterial coronaria, fibrosis o remodelación de miocardio o vasos sanguíneos, restenosis vascular, engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, esclerosis arterial, trastorno
55 renal agudo, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, nefropatía, hipocalcemia, síndrome metabólico, obesidad, síndrome de apnea del sueño, retinopatía, enfermedad hepática, edema idiopático y/o cíclico, o hiperactividad simpática.

60 16. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 15, en donde la hipertensión es hipertensión esencial, hipertensión secundaria, hipertensión resistente al tratamiento, o hipertensión relacionada con mineralocorticoides.

65 17. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde la hipertensión secundaria es hipertensión vascular renal, hipertensión parénquima renal, aldosteronismo primario, feocromocitoma, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Cushing, hipertensión inducida por fármacos, aortostenosis, o hiperparatiroidismo.