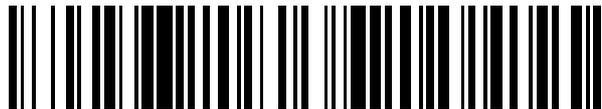


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 782**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2006 E 06836186 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 1931677**

54 Título: **Nuevas pirazolopirimidinas como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina**

30 Prioridad:

06.10.2005 US 245401

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

22.06.2016

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**GUZI, TIMOTHY J.;
PARUCH, KAMIL;
DWYER, MICHAEL P.;
LABROLI, MARC y
KEERTIKAR, KARTIK M.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 574 782 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

Nuevas pirazolopirimidinas como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina

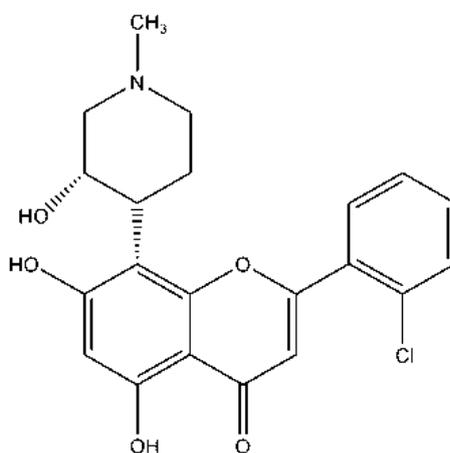
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina útiles como inhibidores de proteína-cinasas (tales como por ejemplo, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3beta) y similares), a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, el cáncer, la inflamación, la artritis, las enfermedades virales, las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades fúngicas. Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales de patente de los EE.UU., N.º de Serie 60/408.027, presentada el 4 de septiembre de 2002 y N.º de Serie 60/421.959, presentada el 29 de octubre de 2002.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de proteína-cinasas incluyen las cinasas tales como, por ejemplo, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina (CDK), la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3beta) y similares. Se describen inhibidores de proteína-cinasas, por ejemplo, por M. Hale *et al.* en el documento WO02/22610 A1 y por Y. Mettey *et al.* en *J. Med. Chem.*, (2003) 46 222-236. Las cinasas dependientes de ciclina son proteína-cinasas de serina/treonina, que son la fuerza impulsora detrás del ciclo celular y la proliferación celular. Las CDK individuales, tales como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK7, CDK8, CDK9 y similares, realizan distintas funciones en la progresión del ciclo celular y pueden clasificarse como enzimas ya sea de fase G1, S o G2M. La proliferación incontrolada es una característica de las células cancerosas y la desregulación de la función de las CDK ocurre con gran frecuencia en muchos tumores sólidos importantes. CDK2 y CDK4 son de particular interés porque sus actividades se desregulan con frecuencia en una amplia diversidad de cánceres humanos. La actividad de la CDK2 es necesaria para la progresión a través de G1 a la fase S del ciclo celular y la CDK2 es uno de los componentes clave del punto de control de G1. Los puntos de control sirven para mantener la secuencia apropiada de los acontecimientos del ciclo celular y permitir a la célula responder a lesiones o a señales proliferativas, mientras que la pérdida del control apropiado de los puntos de control en células cancerosas contribuye a la oncogénesis. La vía CDK2 influye sobre la oncogénesis a nivel de la función supresora de tumores (por ejemplo, p52, RB y p27) y la activación de oncogenes (ciclina E). Muchos informes han demostrado que tanto el coactivador, ciclina E, como el inhibidor, p27, de la CDK2 están o bien sobre- o infraexpresados, respectivamente, en el cáncer de mama, de colon, de pulmón no microcítico, gástrico, de próstata, de vejiga, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario y otros cánceres. Se ha demostrado que su expresión alterada se relaciona con el aumento de los niveles de actividad de la CDK2 y la escasa supervivencia global. Esta observación hace de la CDK2 y de sus vías reguladoras objetivos atractivos para los años de desarrollo, se ha informado en la bibliografía de varias moléculas orgánicas pequeñas competitivas con adenosina 5'-trifosfato (ATP), así como de péptidos, como inhibidores de CDK para el posible tratamiento del cáncer. El documento US 6.413.974, col. 1, línea 23 - col. 15, línea 10, ofrece una buena descripción de las diversas CDK y su relación con diversos tipos de cáncer.

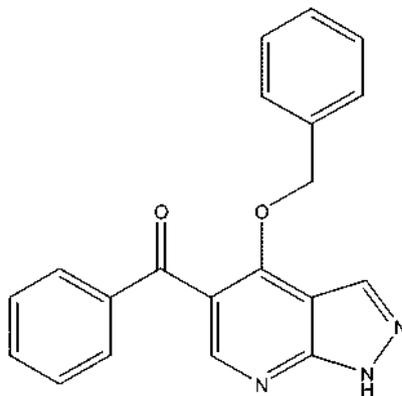
Se conocen inhibidores de CDK. Por ejemplo, el flavopiridol (Fórmula I) es un inhibidor no selectivo de CDK que se encuentra actualmente en ensayos clínicos en humanos, A. M. Sanderowicz *et al.*, *J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999.



Fórmula I

Otros inhibidores conocidos de las CDK incluyen, por ejemplo, la olomoucina (J. Vesely *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786) y la roscovitina (I. Meijer *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536). El documento US 6.107.305 describe ciertos compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina como inhibidores de CDK. Un compuesto ilustrativo de la patente '305 tiene la Fórmula II:

5



Fórmula II

K. S. Kim *et al.*, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 3905-3927 y el documento WO 02/10162 desvelan ciertos compuestos de aminotiazol como inhibidores de CDK.

10

Se conocen pirazolopirimidinas. Por ejemplo, los documentos WO92/18504, WO02/50079, WO95/35298, WO02/40485, EP94304104.6, EP0628559 (equivalente a las Patentes de los EE.UU. 5.602.136, 5.571.813 y 5.602.137), US 6.383.790, *Chem. Pharm. Bull.*, (1999) 47 928, *J. Med. Chem.*, (1977) 20, 296, *J. Med. Chem.*, (1976) 19 517 y *Chem. Pharm. Bull.*, (1962) 10 620 desvelan diversas pirazolopirimidinas. La Patente de los EE.UU. N.º 2004/209878 A1 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas a las CDK usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas. Otras publicaciones de interés son: el documento WO 03/101993 (publicado el 11 de diciembre de 2003), el documento WO 03/091256 (publicado el 6 de noviembre de 2003) y el documento DE 10223917 (publicado el 11 de diciembre de 2003).

15

20

Existe una necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados a las CDK. Es, por tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o la mejora de dichas enfermedades y trastornos.

25

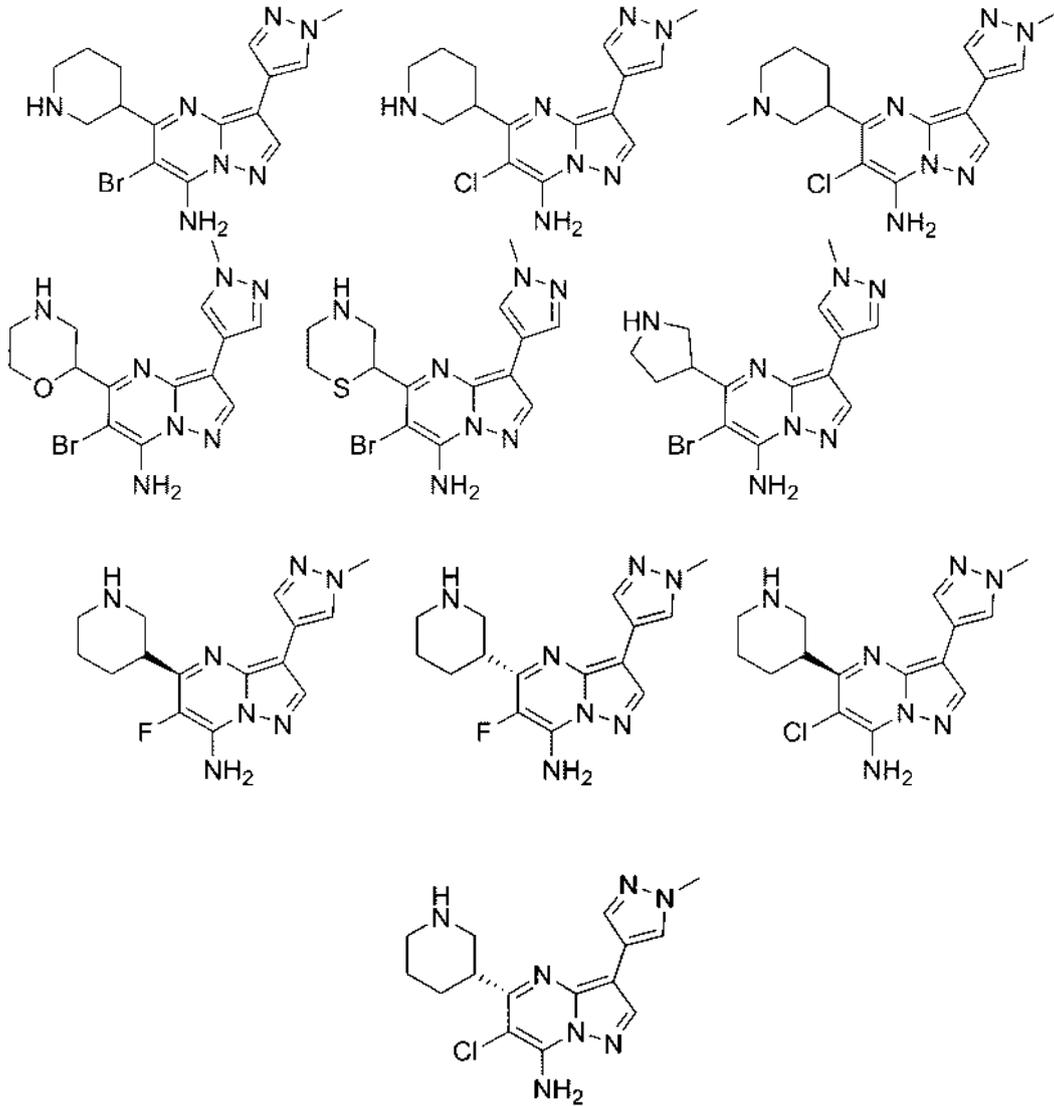
Sumario de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona nuevos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, métodos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades asociadas a las CDK.

30

35

En particular, la presente invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en compuestos de fórmula:



5 y

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

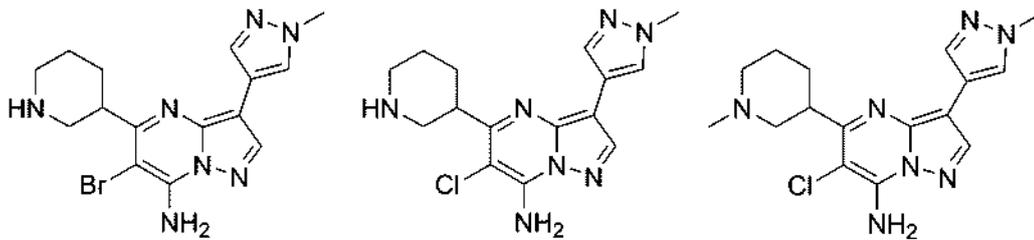
10

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como inhibidores de proteína-quinasas y pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades proliferativas, por ejemplo, el cáncer, la inflamación y la artritis. También pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades virales y enfermedades fúngicas.

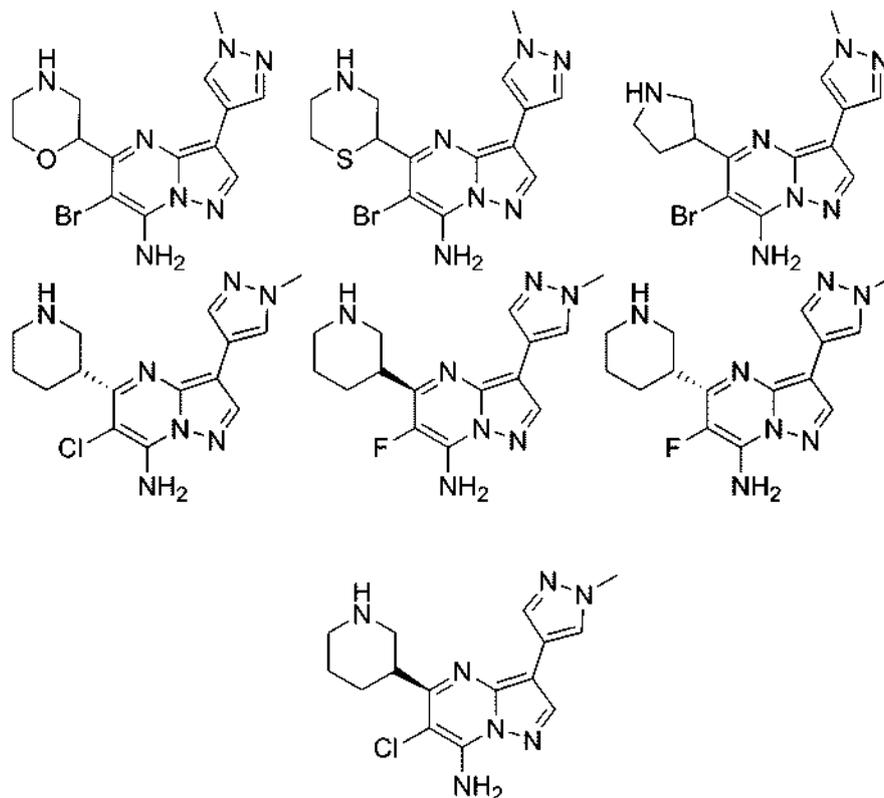
15

Descripción detallada

La presente invención se refiere a los siguientes compuestos:



20



o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Como se han utilizado anteriormente, y a lo largo de la presente divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos

- 10 "Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquímica lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El "alquilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

- 25 "Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El "alquenilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

- 35 "Alquileno" significa un grupo difuncional obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de alquileno incluyen metileno, etileno y propileno.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El "alquinilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es el toliilo. El enlace con el resto parental es a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

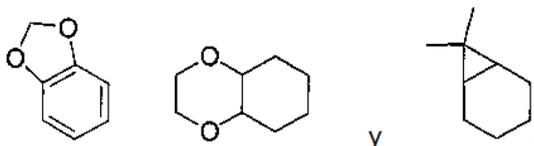
"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es el norbornenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto

alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

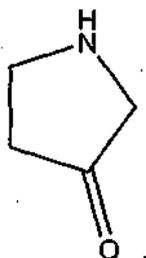
"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo.

5 "Sustituyente de sistema de anillo" significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en
10 alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-\text{alquilo}-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, en los que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo
15 y aralquilo. "Sustituyente de sistema de anillo" también puede significar un único resto que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Son ejemplos de dicho resto metilendioxi, etilendioxi, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



20 "Heteroarilalquilo" significa un resto heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

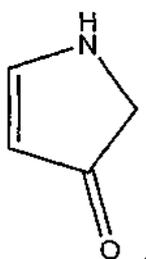
25 "Heterociclilo" significa un sistema de anillo no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o
30 azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo de anillo. Cualquier $-NH$ en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo $-N(\text{Boc})$, $-N(\text{Cbz})$, $-N(\text{Tos})$ y similares; dichas protecciones también se consideran parte de la presente invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillo", que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares.
40 "Heterociclilo" también puede significar un único resto (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillo. Un ejemplo de dicho resto es la pirrolidona:



45 "Heterocicilalquilo" significa un resto heterociclilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heterocicilalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

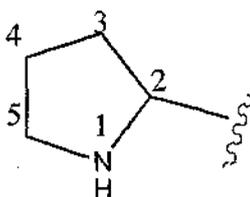
50 "Heterociclenilo" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento

distinto del carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo de anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de sistema de anillo, en el que el "sustituyente de sistema de anillo" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranoilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranoilo y similares. "Heterociclenilo" también puede significar un único resto (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillo. Un ejemplo de dicho resto es la pirrolidinona:



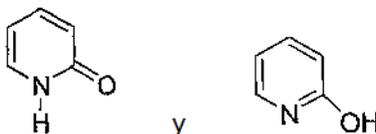
"Heterociclenilalquilo" significa un resto heterociclenilo como se ha definido anteriormente unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parental.

Se ha de observar que en los sistemas de anillo de la presente invención que contienen heteroátomos, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como no hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados como 2 y 5.

También se ha de observar que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de la presente invención.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquilo- en el que el alquinilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental es a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen el propargilmetilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo- en el que el alquilo es como se ha definido previamente. Los hidroxialquilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados

incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

5 "Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en el que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto parental es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace al resto parental es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

10 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter.

15 "Arioxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter.

20 "Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

25 "Arlitio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilitio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

30 "Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es el bencilitio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

35 "Ariloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

40 "Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es el benciloxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es un alquilo inferior. El enlace al resto parental es a través del sulfonilo.

45 "Ariilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto parental es a través del sulfonilo.

50 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo señalado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo señalado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

55 La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

60 Las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un proceso de síntesis o de una fuente natural o de una combinación de los mismos. Por tanto, las expresiones "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia, con una pureza suficiente para ser caracterizable mediante técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

65 También se ha de observar que se supone que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos y las Tablas del presente documento, tiene el número suficiente

de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

5 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos habituales en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Síntesis* (1991), Wiley, Nueva York.

10 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

15 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los solvatos de los compuestos de la invención también se consideran en el presente documento.

20 Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos de la fase de solución como los aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

30 Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Así, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como a partir de agua. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares por E. C. van Tonder *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la ambiental y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, la espectroscopía de I.R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales en forma de un solvato (o hidrato).

40 "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretenden describir una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades anteriormente señaladas y que por tanto produce el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

45 Los compuestos de la invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la invención en el presente documento incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal", o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero no limitado a, una piridina o un imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal", o "sales", como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, atóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o de base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

60 Las sales de adición a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. De forma adicional, ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados por, por ejemplo, P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Administración de Alimentos y Fármacos, Washington, D.C. en su página web). Estas divulgaciones se incorporan

en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención, las sales y los solvatos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como un éter de amida o imino). Todas estas formas tautoméricas se consideran en el presente documento como parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, así como las mezclas de las mismas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro del ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, los biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de la invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros geométricos, los isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de los presentes compuestos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se consideran dentro del alcance de la presente invención, al igual que los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato" y similares, sea aplicable igualmente a la sal y al solvato de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros isómeros posicionales o racematos de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que

son resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de las necesidades de dosificación) y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente apropiado.

Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de la invención y de las sales y solvatos de los compuestos de la invención, estén incluidas en la presente invención.

También se pretende que la expresión "composición farmacéutica" abarque tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales compuestas por más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo, tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualesquier excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas del "más de un agente farmacéuticamente activo" anteriormente mencionado. La composición a granel es material que aún no se ha conformado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, cápsulas, píldoras y similares. De forma similar, también se pretende que el método de tratamiento de un paciente, descrito en el presente documento, mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención, abarque la administración de la composición a granel y de las unidades de dosificación individuales anteriormente mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de proteína-cinasas tales como, por ejemplo, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3beta) y similares. Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyen, por ejemplo, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9. Se espera que los nuevos compuestos de la invención sean útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades virales, las enfermedades fúngicas, los trastornos neurológicos/neurodegenerativos, la artritis, la inflamación, las enfermedades antiproliferativas (por ejemplo, la retinopatía ocular), las neuronales, la alopecia y las enfermedades cardiovasculares. Muchas de estas enfermedades y trastornos se enumeran en el documento US 6.413.974 citado anteriormente, cuya divulgación se incorpora en el presente documento.

Más específicamente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (pero no limitados a) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de pulmón no microcítico, de cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo la leucemia, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma de células B, el linfoma de linfocitos T, el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el linfoma de células pilosas, el linfoma de células del manto, el mieloma y el linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloides, incluyendo las leucemias mielógenas aguda y crónica, el síndrome mielodisplásico y la leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo el fibrosarcoma y el rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo el astrocitoma, el neuroblastoma, el glioma y los schwannomas; y otros tumores, incluyendo el melanoma, el seminoma, el teratocarcinoma, el osteosarcoma, la xerodermia pigmentosa, el queratoacantoma, el cáncer folicular de tiroides y el sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las CDK en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que manifieste proliferación celular anormal, por ejemplo, la hiperplasia prostática benigna, la poliposis adenomatosa familiar, la neurofibromatosis, la aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la psoriasis, la glomerulonefritis, la reestenosis después de la angioplastia o la cirugía vascular, la formación hipertrófica de cicatrices, la enfermedad inflamatoria intestinal, el rechazo de trasplantes, el choque endotóxico y las infecciones fúngicas.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se señala por el descubrimiento reciente de que la CDK5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau (*J. Biochem.*, (1995) 117, 741-749).

Los compuestos de la invención pueden inducir o inhibir la apoptosis. La respuesta apoptótica es aberrante en una diversidad de enfermedades humanas. Los compuestos de la invención, como moduladores de la apoptosis, serán útiles en el tratamiento del cáncer (incluyendo pero no limitado a los tipos mencionados anteriormente en el presente documento), las infecciones virales (incluyendo pero no limitadas al herpesvirus, el poxvirus, el virus de Epstein-Barr, el virus Sindsbis y el adenovirus), la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH, las enfermedades autoinmunes (incluyendo pero no limitadas al lupus sistémico eritematoso, la glomerulonefritis

mediada por autoinmunidad, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes mellitus autoinmune), los trastornos neurodegenerativos (incluyendo pero no limitados a la enfermedad de Alzheimer, la demencia relacionada con el SIDA, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinitis pigmentosa, la atrofia muscular espinal y la degeneración cerebelosa), los síndromes mielodisplásicos, la anemia aplásica, la lesión isquémica asociada a los infartos de miocardio, el ictus y la lesión por reperfusión, la arritmia, la aterosclerosis, las enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, las enfermedades hemáticas (incluyendo pero no limitadas a la anemia crónica y la anemia aplásica), las enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo pero no limitadas a la osteoporosis y la artritis), la rinosinusitis sensible a la aspirina, la fibrosis quística, la esclerosis múltiple, las enfermedades renales y el dolor por cáncer.

Los compuestos de la invención, como inhibidores de las CDK, pueden modular el nivel de la síntesis de ARN y ADN celulares. Por tanto, estos agentes serían útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo pero no limitadas al VIH, el virus del papiloma humano, el herpesvirus, el poxvirus, el virus de Epstein-Barr, el virus Sindbis y el adenovirus).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, ya sea mediante el bloqueo del evento mutagénico iniciador o el bloqueo de la progresión de las células premalignas que ya han sufrido una lesión o la inhibición de la recaída tumoral.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis tumoral y la metástasis.

Los compuestos de la invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteína-quinasas, por ejemplo, la proteína-quinasa C, her2, raf 1, MEK1, MAP quinasa, receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 quinasa, wee1 quinasa, Src, Abl y por tanto son eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas a otras proteína-quinasas. Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o afección asociada a las CDK mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto al mamífero.

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más de los tratamientos antineoplásicos tales como la radioterapia, y/o uno o más agentes antineoplásicos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como por ejemplo, pero no limitados a, agentes que interactúan con el ADN (tales como cisplatino o doxorubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como etopósido); inhibidores de la topoisomerasa I (tales como irinotecán (o CPT-11), Camptostar o topotecán); agentes que interaccionan con la tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o las epitolonas); agentes hormonales (tales como tamoxifeno); inhibidores de la timidilato sintasa (tales como 5-fluorouracilo); antimetabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tales como temozolomida (TEMODAR™ de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey), ciclofosfamida); Inhibidores de la farnesil proteína transferasa (tales como, SARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxetil]-1-piperidincarboxamida o SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778.123 (un inhibidor de la farnesil proteína transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, Nueva Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de la farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nueva Jersey); inhibidores de la transducción de señales (tales como, Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva (inhibidores de la EGFR quinasa), anticuerpos contra el EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC™ (inhibidor de la C-abl quinasa de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nueva Jersey); interferones tales como, por ejemplo, Intron (de Schering-Plough Corporation), Peg-intron (de Schering-Plough Corporation); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, Cytosan y gemcitabina.

Otros agentes antineoplásicos (también conocidos como anticancerosos) incluyen pero no se limitan a mostaza de Uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromán, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Oxaliplatino, Leucovorina, Oxaliplatino (ELOXATIN™ de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Desoxicofornomicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido, 17 α -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clortrianiiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de

Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Goserelina, Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbena, Anastrozol, Letrozol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfímero, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalán, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfamida, Rituximab, C225 (o Cetuximab de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) y Campath.

Los compuestos de la presente invención pueden ser específicamente útiles en combinación (administrados juntos, simultáneamente o secuencialmente) con temozolomida y/o radioterapia.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que el inhibidor de la CDC2, olomucina, actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de la apoptosis (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897. Los compuestos de la invención también pueden administrarse secuencialmente con agentes antineoplásicos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse ya sea antes o después de la administración del agente antineoplásico o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, flavopiridol, está condicionada por la secuencia de administración con agentes antineoplásicos. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Dichas técnicas están dentro de la experiencia de los expertos en la materia, así como de los médicos especialistas.

En consecuencia, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de uno o más tratamientos antineoplásicos y agentes antineoplásicos enumerados anteriormente en el que las cantidades de los compuestos/tratamientos dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen más adelante se han realizado con los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y de métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro, (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse las soluciones de agua o de agua-propilenglicol para la inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración ya sea oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matricial o reservorio, convencionales en la técnica para este fin.

Los compuestos de la presente invención también pueden liberarse por vía subcutánea.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

- 5 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.
- 10 La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente y de la gravedad de la afección que se trata. La determinación de la pauta de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se necesite.
- 15 La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico especialista considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas que se tratan. Una pauta de dosificación diaria recomendada típica para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.
- 20

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25 Otro aspecto más de la presente invención es un kit que comprende una cantidad de por lo menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de por lo menos una terapia antineoplásica y/o agente antineoplásico enumerados anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes dan como resultado un efecto terapéutico deseado.
- 30

La invención desvelada en el presente documento se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos que no debe interpretarse que limitan el alcance de la divulgación. Las vías de mecanismo alternativas y las estructuras análogas serán evidentes para los expertos en la materia.

- 35 Cuando se presentan datos de RMN, los espectros de ^1H se obtuvieron ya sea en un Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se notifican en ppm campo abajo de Me_4Si con el número de protones, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento en Hercios indicados entre paréntesis. Cuando se presentan datos de CL/EM, los análisis se realizaron usando un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-100 y una columna de CL Shimadzu SCL-10A: Altech platinum C18, 3 micrómetros, DI de 33°mm x 7°mm; flujo de gradiente: 0 min - CH_3CN al 10 %, 5 min - CH_3CN al 95 %, 7 min - CH_3CN al 95 %, 7,5 min - CH_3CN al 10 %, 9 min - parada. El tiempo de retención y el ion parental observado se proporcionan.
- 40

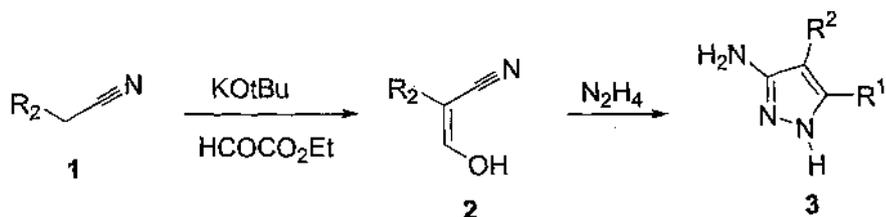
Los siguientes disolventes y reactivos pueden denominarse mediante sus abreviaturas entre paréntesis:

- 45 Cromatografía en capa fina: TLC
Diclorometano: CH_2Cl_2
Acetato de etilo: AcOEt o EtOAc
Metanol: MeOH
Trifluoroacetato: TFA
- 50 Trietilamina: Et_3N o TEA
Butoxicarbonilo: n-Boc o Boc
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear: RMN
Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas: CLEM
Espectrometría de masas de alta resolución: EMAR
- 55 Mililitros: ml
Milimoles: mmol
Microlitros: μl
Gramos: g
Miligramos: mg
- 60 Temperatura ambiente o ta (ambiente): aproximadamente 25 °C
Dimetoxietano: DME

Ejemplos

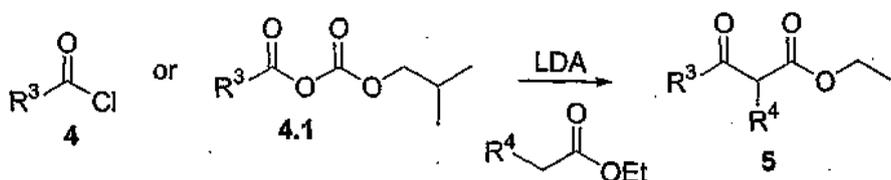
- 65 En general, los compuestos descritos en la presente invención pueden prepararse a través de las vías generales que se describen a continuación en el Esquema 1. El tratamiento del

Esquema 1



5 nitrilo de partida con t-butoxido de potasio y formiato de etilo da origen al intermedio enol 2 que tras el tratamiento con hidrazina proporciona el 3-aminopirazol sustituido deseado. La condensación de compuestos del tipo 3 con el ceto éster de tipo 5 apropiadamente funcionalizado da origen a las piridonas 6 como se muestra en el Esquema 3. Los ceto ésteres utilizados en esta vía general están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 2.

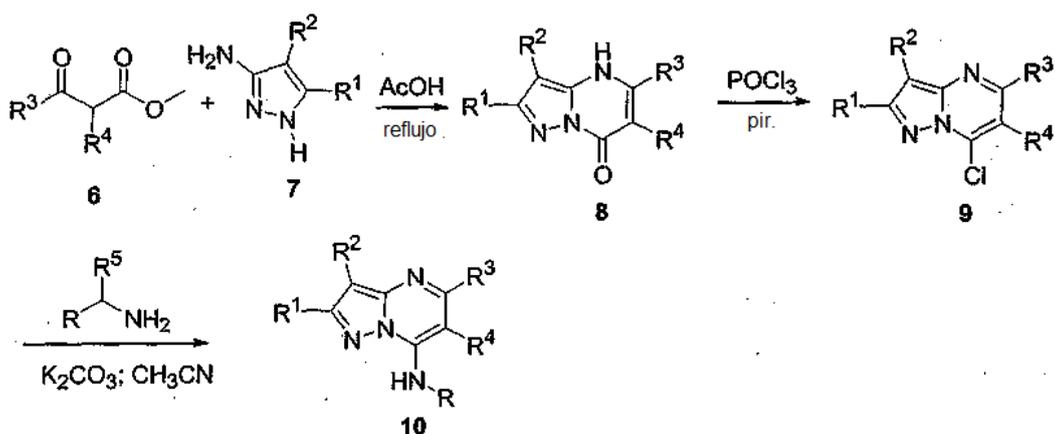
Esquema 2



10 Los cloruros de tipo 9 pueden prepararse mediante el tratamiento de las piridonas 8 con POCl₃. Cuando R² es igual a H, la sustitución en esta posición es posible en los compuestos de tipo 9 mediante la halogenación electrófila, la acilación y diversas otras sustituciones aromáticas electrófilas.

15 La introducción del grupo funcional N7-amino puede lograrse a través del desplazamiento del cloruro de los compuestos de tipo 9 mediante la reacción con la amina apropiada como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



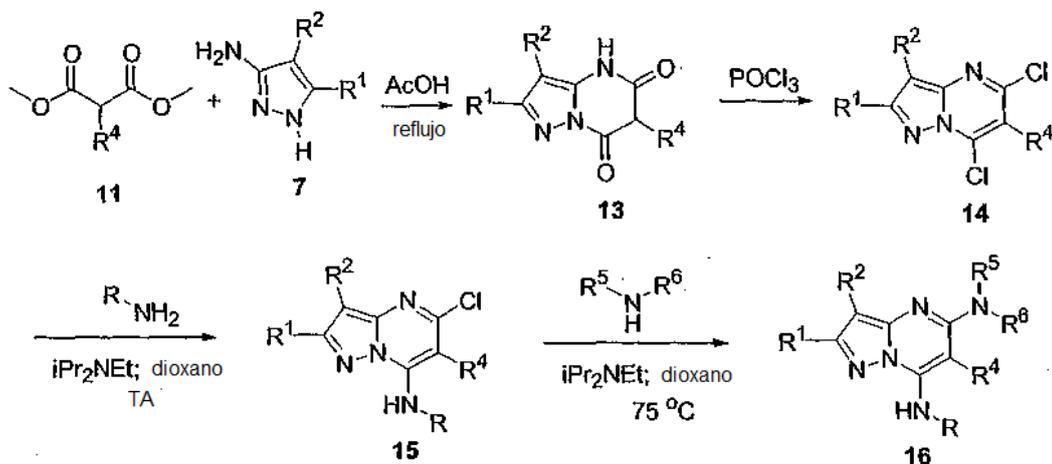
20 La condensación de compuestos de tipo 7 con el éster de malonato de tipo 11 apropiadamente funcionalizado da origen a las piridonas 13 como se muestra en el Esquema 4.

25 Los cloruros de tipo 14 pueden prepararse mediante el tratamiento de las piridonas 13 con POCl₃. Cuando R² es H, la sustitución en esta posición es posible en compuestos de tipo 9 mediante la halogenación electrófila, la acilación y diversas otras sustituciones aromáticas electrófilas.

La incorporación del grupo funcional N7-amino puede lograrse a través del desplazamiento regioselectivo del cloruro de compuestos de tipo 14.

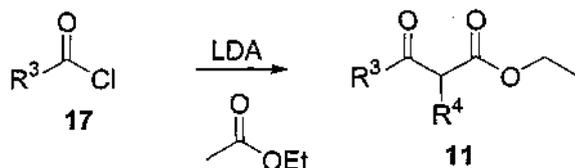
30 Incorporación del grupo funcional N5-amino mediante la adición de una amina apropiada a mayor temperatura.

Esquema 4



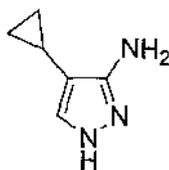
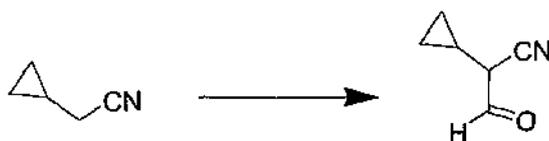
De forma alternativa, las condensaciones de los aminopirazoles de tipo 7 con un ceto éster apropiadamente funcionalizado como se prepara en el Esquema 5, conduce a los compuestos de tipo 13 como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 5



Los cloruros de tipo 14 pueden prepararse mediante el tratamiento de las piridonas 13 con POCl_3 . Cuando R^2 es igual a H, la sustitución en esta posición es posible en compuestos de tipo 14 mediante la halogenación electrófila, la acilación y diversas otras sustituciones aromáticas electrófilas.

La incorporación del grupo funcional N7-amino puede lograrse a través del desplazamiento del cloruro de los compuestos de tipo 15.

Ejemplos preparativos:**EJEMPLO PREPARATIVO 1:****Etapa A:**

Se siguió un procedimiento de la patente alemana DE 19834047 A1, pág. 19. A una solución de KOtBu (6,17 g, 0,055 mol) en THF anhidro (40 ml) se le añadió, gota a gota, una solución de ciclopropilacetronitrilo (2,0 g, 0,025 mol) y formiato de etilo (4,07 g, 0,055 mol) en THF anhidro (4 ml). Se formó un precipitado inmediatamente. Esta mezcla se agitó durante 12 h. Se concentró al vacío y el residuo se agitó con Et_2O (50 ml). El residuo resultante se decantó y se lavó con Et_2O (50 ml, 2 veces) y el Et_2O se retiró del residuo al vacío. El residuo se disolvió en H_2O fría (20 ml) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl 12 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se

combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el aldehído en forma de un líquido de color castaño.

Etapa B:

5



El producto del Ejemplo Preparativo 1, Etapa A (2,12 g, 0,0195 mol), $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,95 g, 0,039 mol) y 1,8 g (0,029 moles) de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ glacial (1,8 g, 0,029 mol) se disolvieron en EtOH (10 ml). Se sometió a reflujo durante 6 h y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (150 ml) y se ajustó el pH a 9 con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color naranja ceroso.

10

EJEMPLOS PREPARATIVOS 2-4:

15

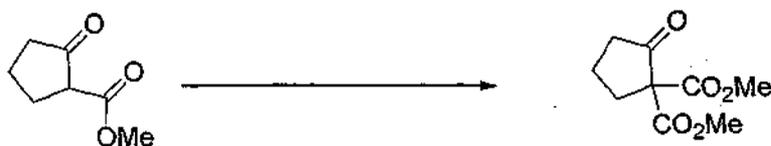
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 1, sustituyendo solamente por el nitrilo que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 2, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de la Tabla 2:

20

TABLA 2

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
2		
3		
3.10		

EJEMPLO PREPARATIVO 4



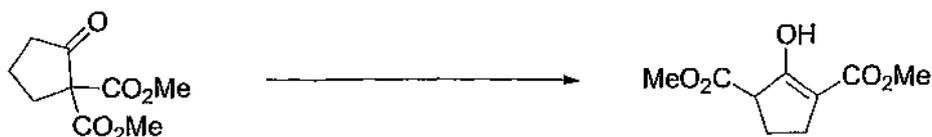
25

30

35

Se añadió 2-carbometoxiciclopentanona (6,6 ml, 0,05 mol) en THF (15 ml) gota a gota a una suspensión vigorosamente agitada de NaH (al 60 % en aceite mineral, 4 g, 0,1 mol) en THF (100 ml) a 0-10 °C. Cuando cesó el burbujeo, la mezcla de reacción se trató a la misma temperatura con ClCOOMe (7,8 ml, 0,1 mol) en THF (15 ml). La suspensión de color blanquecino resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y 30 minutos a reflujo. La reacción se controló mediante TLC para determinar la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con agua cuidadosamente y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio en un embudo. Agitada y separada, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, se eluyó con acetato de etilo al 5 % y después al 10 % en hexano. Se obtuvieron 9,4 g de un aceite incoloro con un rendimiento del 94 %. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO PREPARATIVO 5



- 5 A una solución de diisopropilamida de litio en THF (2,0 N, 0,04 mol) a -65°C , se le añadió gota a gota 2,2-dicarbomoxiciclopentanona (4 g, 0,02 mol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura antes de añadir cloroforniato de metilo (1,54 ml, 0,02 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se vertió en solución de cloruro de amonio saturado con algo de hielo. Esta solución se extrajo tres veces con éter y las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, se eluyó con acetato de etilo al 30 % aumentado al 50 % en hexano. Se obtuvieron 2,3 g de un aceite de color amarillento con un rendimiento del 58 %. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,77 (s, 6H), 3,32 (t, 1H), 3,60-3,10 (m, 4H).

EJEMPLO PREPARATIVO 6:

15

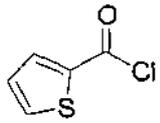
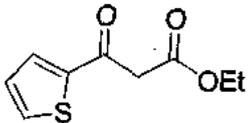
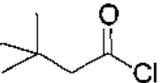
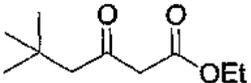
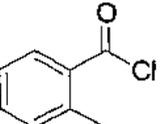
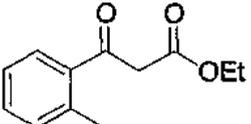
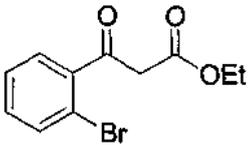
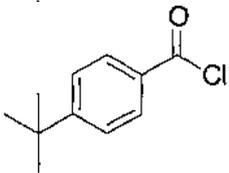
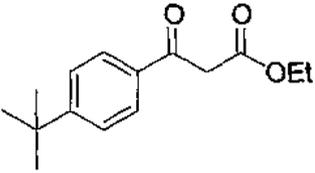
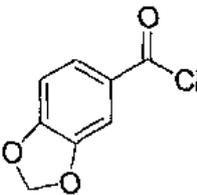
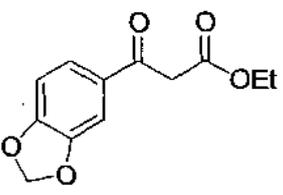
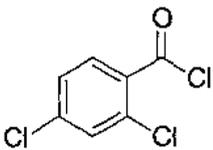
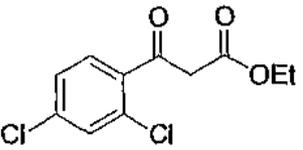
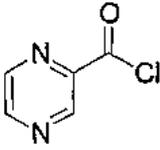
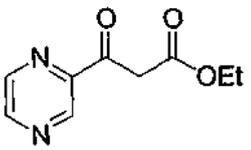
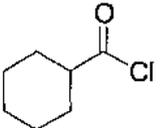
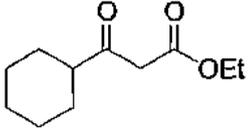
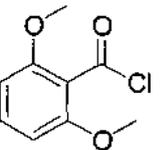
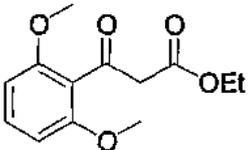


- Las reacciones se realizaron como se esboza en (K. O. Olsen, *J. Org. Chem.*, (1987) 52, 4531-4536). Por tanto, a una solución agitada de diisopropilamida de litio en THF a -65 a -70°C se le añadió acetato de etilo recién destilado, gota a gota. La solución resultante se agitó durante 30 min y se añadió el cloruro de ácido como una solución en THF. La mezcla de reacción se agitó a -65 a -70°C durante 30 min y después se interrumpió mediante la adición de solución de HCl 1 N. La mezcla de dos fases resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar los β -ceto ésteres en bruto, que se usaron en las condensaciones posteriores.

EJEMPLOS PREPARATIVOS 7-19:

- Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 6, sustituyendo solamente por los cloruros de ácido que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 3, se prepararon los β -ceto ésteres que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 3:

TABLA 3			DATOS
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	
7			CLEM: $\text{MH}^+ = 223$
8			CLEM: $\text{MH}^+ = 253$
9			CLEM: $\text{MH}^+ = 261$

10			MH ⁺ = 199
11			
12			
13			CLEM: MH ⁺ = 271
14			Rendimiento = cuant MH ⁺ =249
15			Rendimiento = cuant MH ⁺ =237
16			Rendimiento = cuant MH ⁺ = 262
17			Rendimiento = 48 MH ⁺ = 195
18			Rendimiento = 99 MH ⁺ =199
19			Rendimiento = 77 % RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,42 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,29 (c, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,38 (t, 3H).

EJEMPLO PREPARATIVO 20:



5 A una solución del ácido en THF se le añadió Et₃N, seguido de cloroformiato de isobutilo a de -20 a -30 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 30 min a -20 a -30 °C, se retiró clorhidrato de trietilamina por filtración en atmósfera de argón y el filtrado se añadió a la mezcla de reacción LDA-EtOAc (preparado como se esboza en el Método A) a -65 a -70 °C. Después de la adición de HCl 1 N, seguido del tratamiento sistemático de la mezcla de reacción y la evaporación de los disolventes, se aislaron los β-ceto ésteres en bruto. El material en bruto se usó en las condensaciones posteriores.

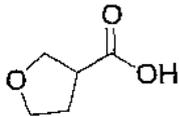
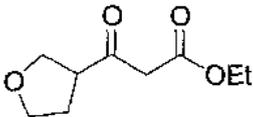
10

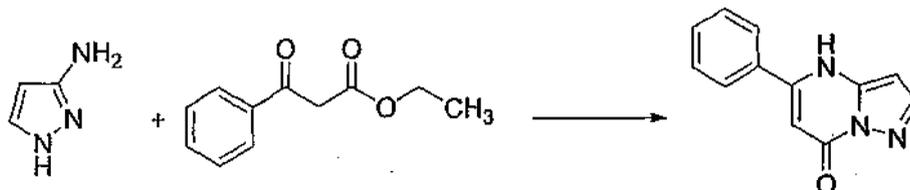
EJEMPLOS PREPARATIVOS 21-28:

15 Mediante esencialmente las mismas condiciones expuestas en el Ejemplo Preparativo 20, sustituyendo solamente por el ácido carboxílico que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 4, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de Tabla 4:

TABLA 4

Ej. prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
21			Rendimiento = 99 % MH ⁺ = 213
22			Rendimiento = 70 % MH ⁺ = 275
23			Rendimiento = cuant MH ⁺ = 213
24			Rendimiento = cuant MH ⁺ = 211
25			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 334
26			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 334
27			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 334

28			Rendimiento=77 % RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 4,21 (c, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,93-3,79 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,65 (m, 1 H), 1,25 (t, 3H), 1,23-1.2 (m,2H).
----	---	---	---

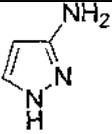
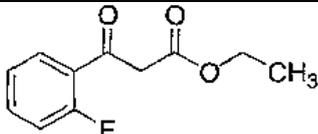
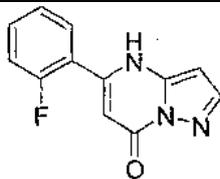
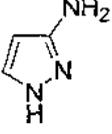
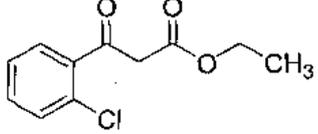
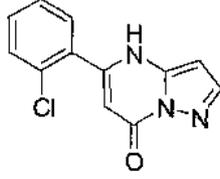
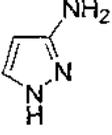
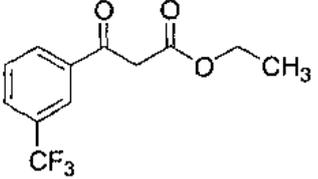
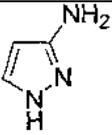
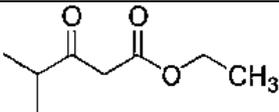
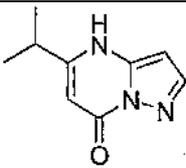
EJEMPLO PREPARATIVO 29:

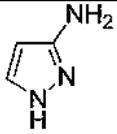
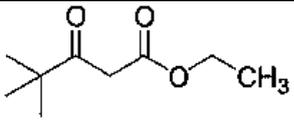
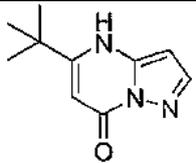
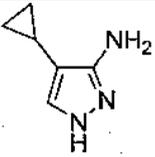
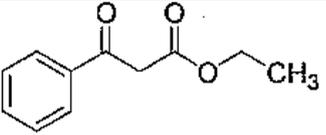
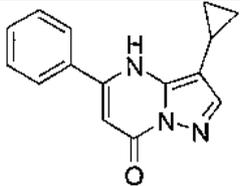
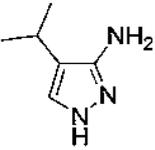
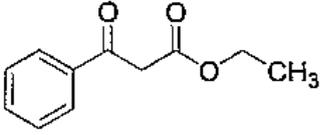
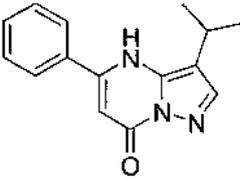
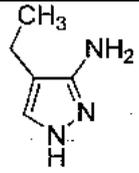
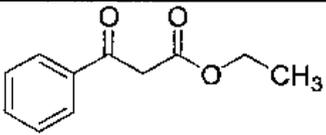
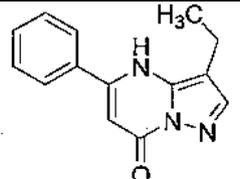
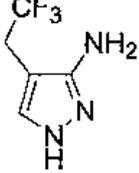
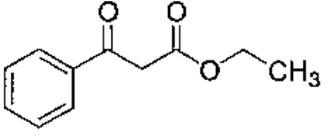
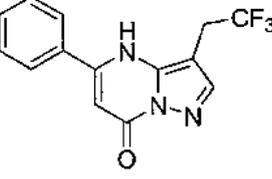
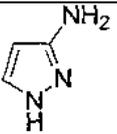
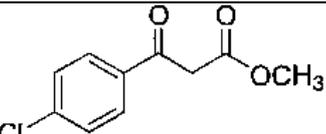
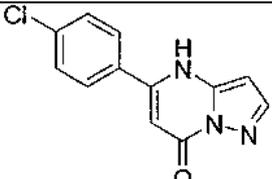
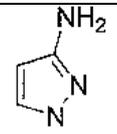
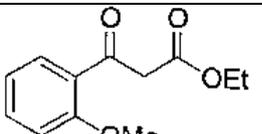
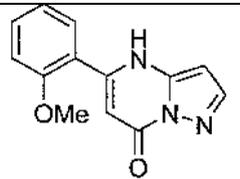
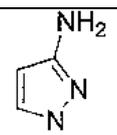
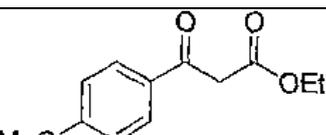
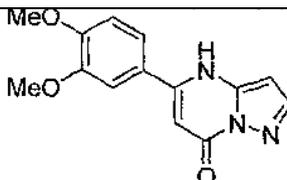
5 Una solución de 3-aminopirazol (2,0 g, 24,07 mmol) y benzoíacetato de etilo (4,58 ml, 1,1 eq.) en AcOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con EtOAc y se filtró para proporcionar un sólido de color blanco (2,04 g, rendimiento del 40 %).

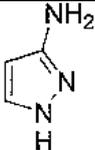
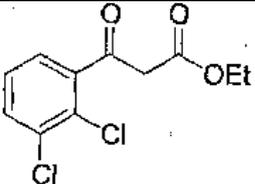
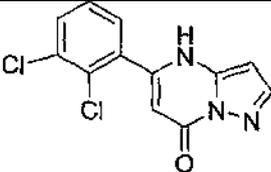
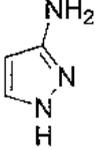
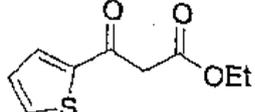
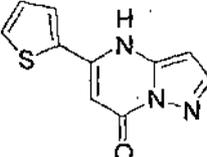
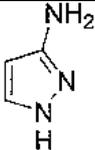
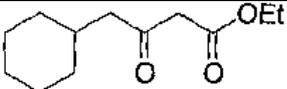
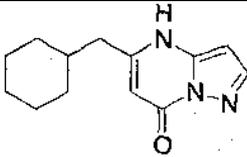
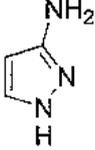
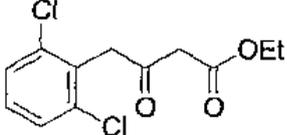
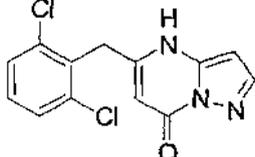
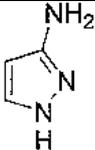
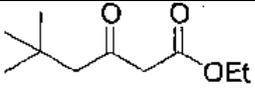
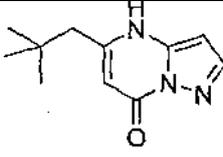
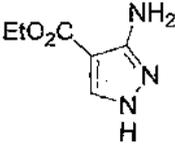
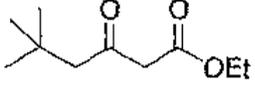
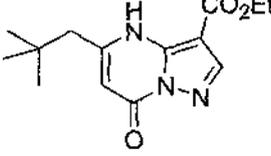
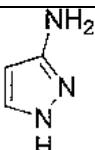
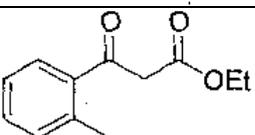
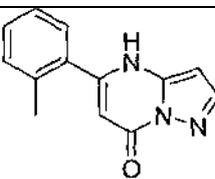
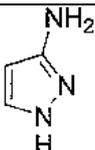
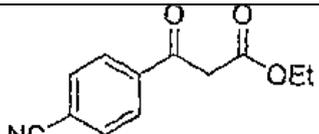
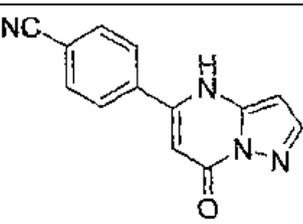
10 **EJEMPLOS PREPARATIVOS 30-73:**

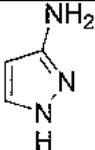
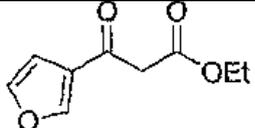
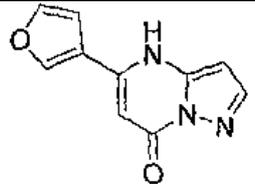
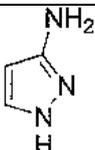
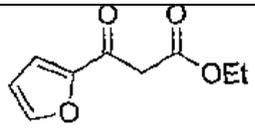
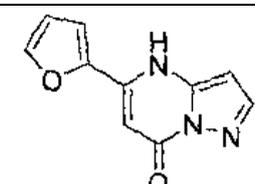
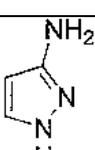
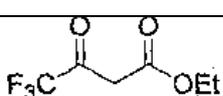
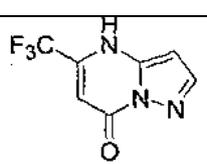
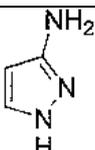
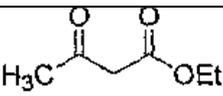
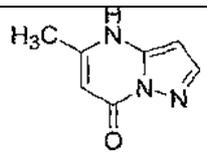
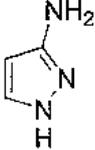
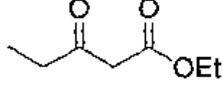
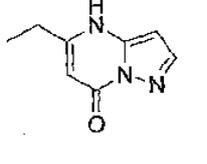
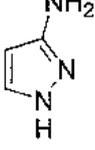
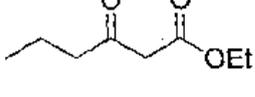
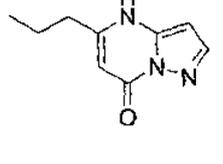
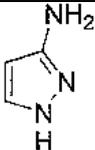
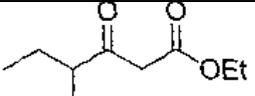
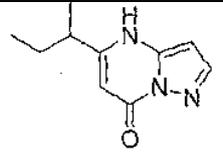
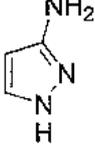
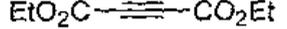
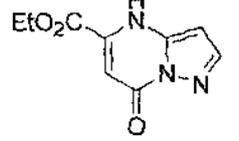
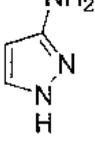
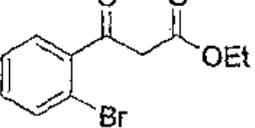
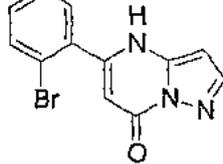
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 29, sustituyendo solamente por el aminopirazol que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 5 y el éster que se muestra en la Columna 3 de la Tabla 5, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 5:

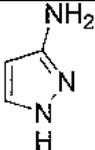
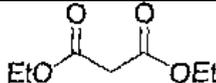
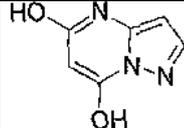
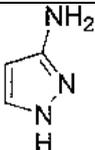
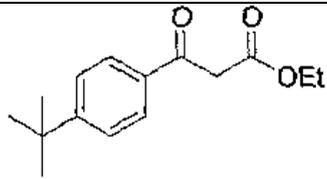
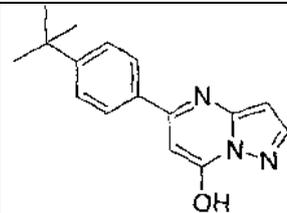
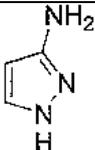
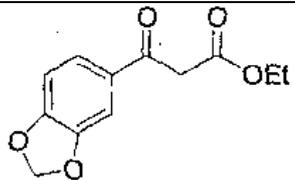
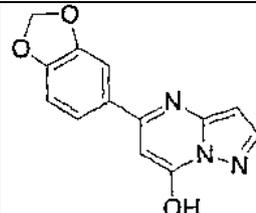
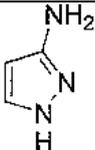
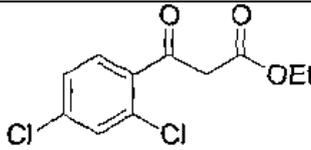
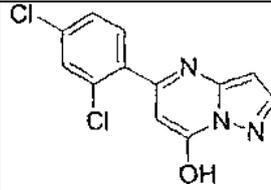
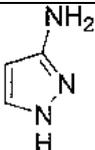
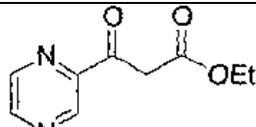
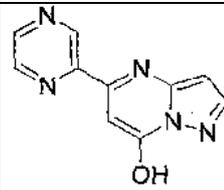
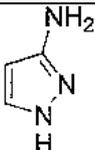
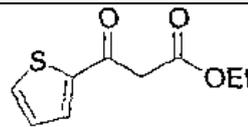
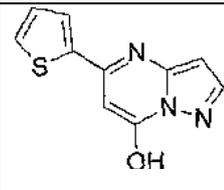
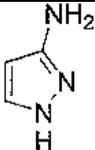
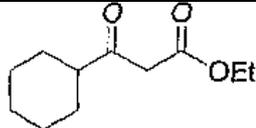
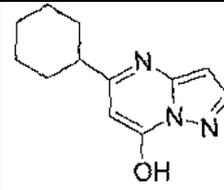
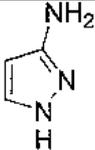
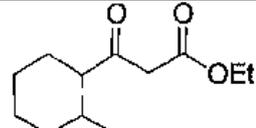
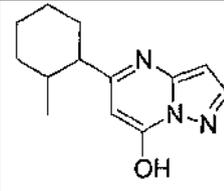
TABLA 5

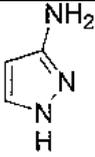
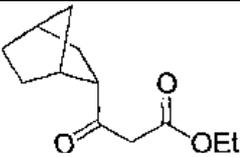
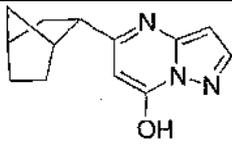
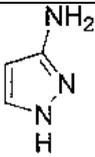
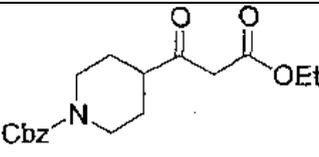
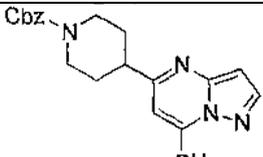
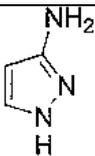
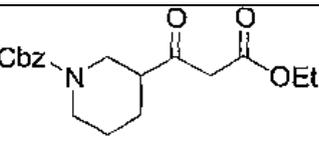
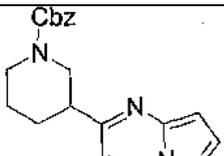
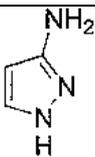
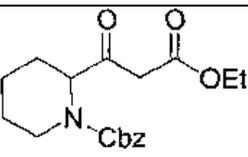
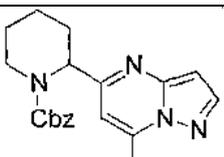
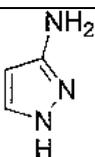
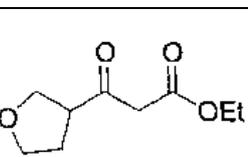
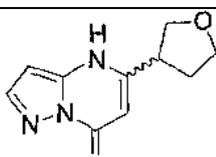
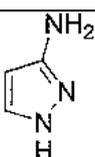
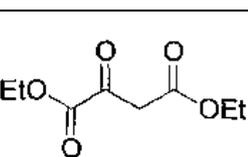
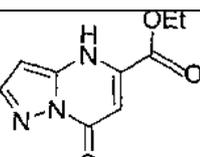
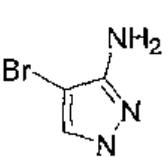
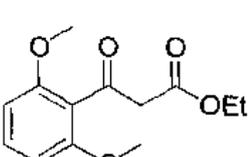
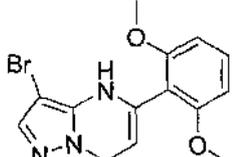
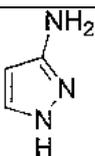
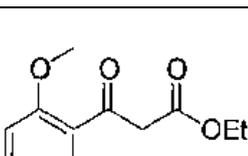
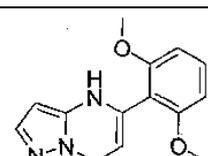
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
30				
31				
32				
33				

34				
35				
36				
37				
37.10				
38				
39				
40				

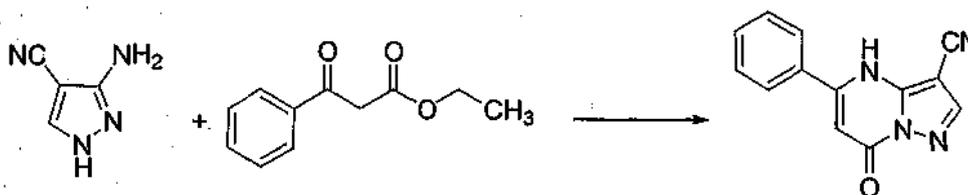
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				

49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				

58				Rendimiento = 68 MH ⁺ = 152
59				Rendimiento = 46 MH ⁺ = 268
60				Rendimiento = 63 MH ⁺ = 255
61				Rendimiento = 80 MH ⁺ = 280
62				Rendimiento = 72 MH ⁺ = 214
63				Rendimiento = 51 MH ⁺ = 218
64				Rendimiento = 82 MH ⁺ = 218
65				Rendimiento = 39 MH ⁺ = 232

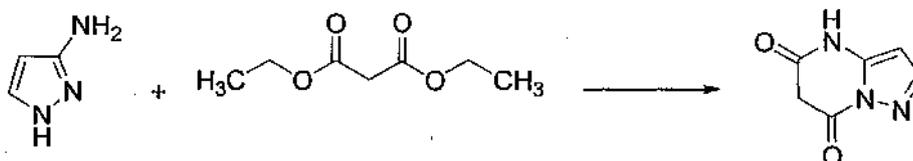
66				Rendimiento = 30 MH ⁺ =230
67				Rendimiento = 80 MH ⁺ =353
68				Rendimiento = 49 MH ⁺ =353
69				Rendimiento = 42 MH ⁺ =353
70				
71				
72				
73				

EJEMPLO PREPARATIVO 74:



Se calentaron benzoilacetato de etilo (1,76 ml, 1,1 eq.) y 3-amino-4-cianopirazol (1,0 g, 9,25 mmol) en AcOH (5,0 ml) y H₂O (10 ml) a reflujo durante 72 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío (0,47 g, rendimiento del 21 %).

EJEMPLO PREPARATIVO 75



Se siguió un procedimiento de la patente de los EE.UU. 3.907.799. Se añadió sodio (2,3 g, 2 eq.) a EtOH (150 ml) en porciones. Cuando el sodio se disolvió completamente, se añadieron 3-aminopirazol (4,2 g, 0,05 mol) y malonato de dietilo (8,7 g, 1,1 eq.) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH (100 ml) y se disolvió en agua (250 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 1-2 con HCl concentrado. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (4,75 g, rendimiento del 63 %).

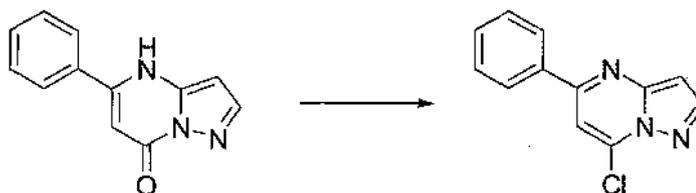
20 EJEMPLOS PREPARATIVOS 76-78:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 75, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 6, se prepararon los compuestos que se muestran en la columna 3 de la Tabla 6:

TABLA 6

Ej. prep.	Columna 2	Columna 3
76		
77		
78		

EJEMPLO PREPARATIVO 79:



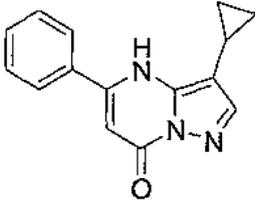
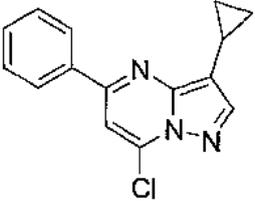
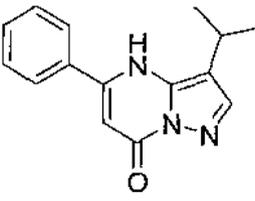
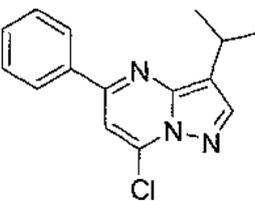
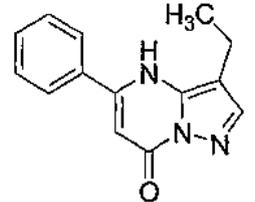
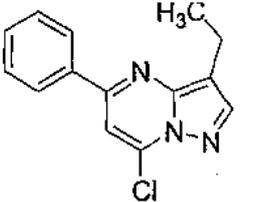
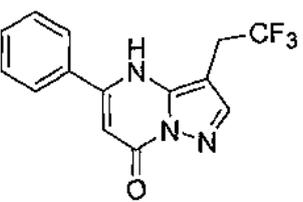
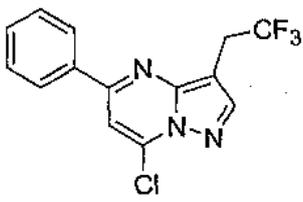
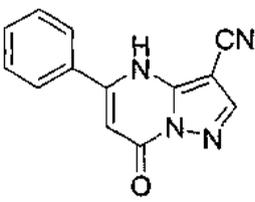
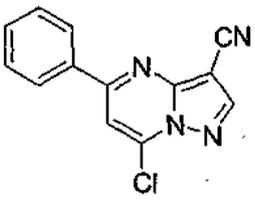
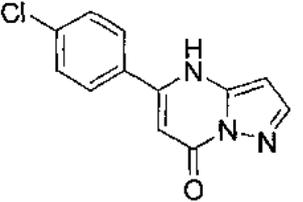
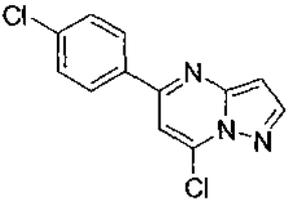
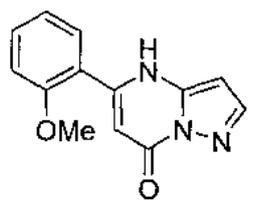
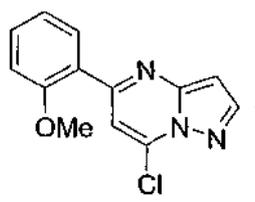
Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 29 (1,0 g, 4,73 mmol) en POCl_3 (5 ml) y piridina (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se diluyó con Et_2O , se filtró y el residuo sólido se lavó con Et_2O . Los lavados de Et_2O combinados se enfriaron a 0°C y se trataron con hielo. Cuando la reacción vigorosa cesó, la mezcla resultante se diluyó con H_2O , se separó y la capa acuosa se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (0,86 g, rendimiento del 79 %). CLEM: $\text{MH}^+ = 230$.

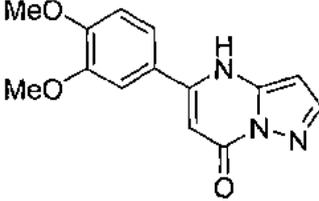
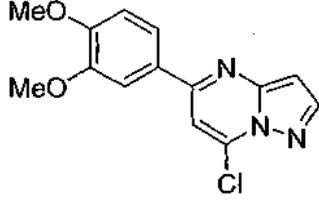
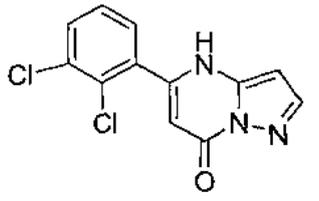
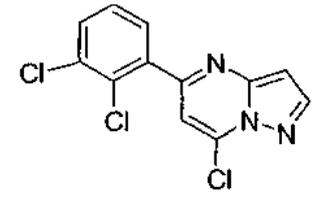
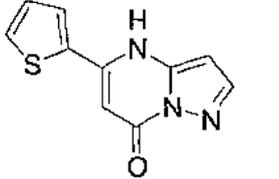
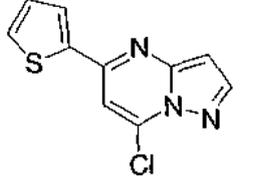
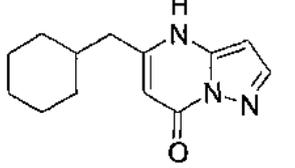
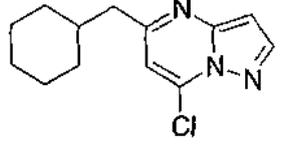
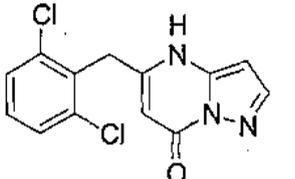
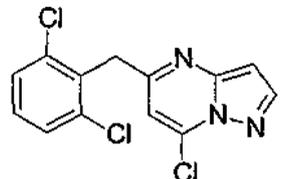
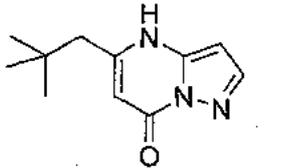
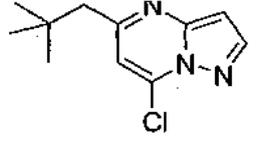
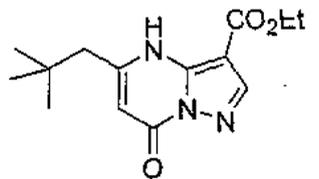
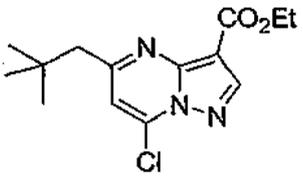
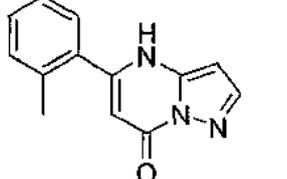
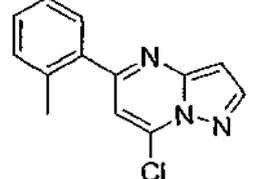
EJEMPLO PREPARATIVO 80-122:

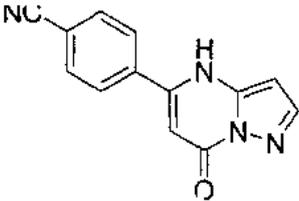
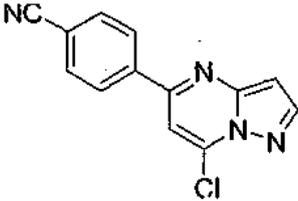
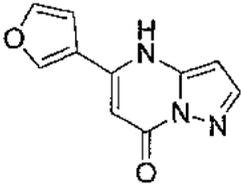
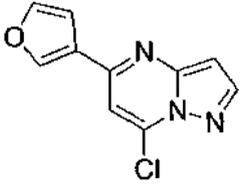
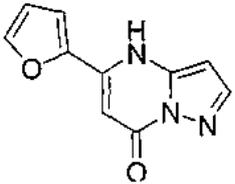
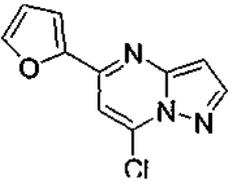
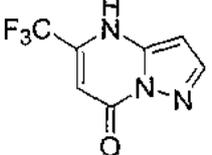
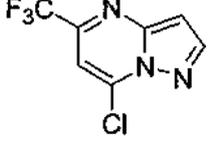
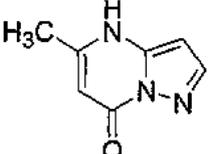
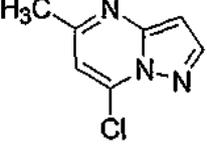
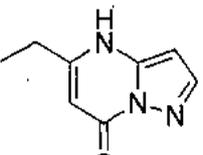
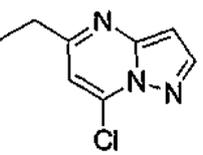
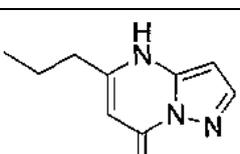
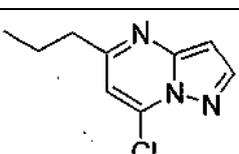
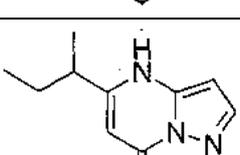
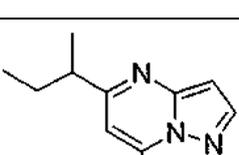
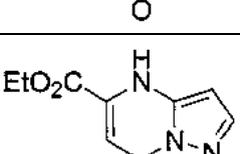
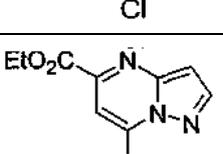
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 79, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 7, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 7:

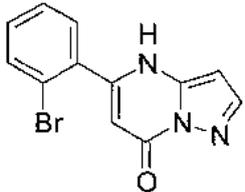
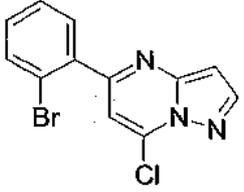
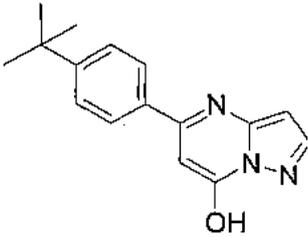
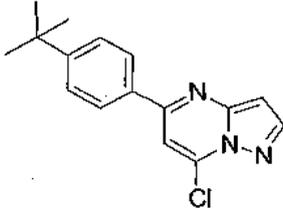
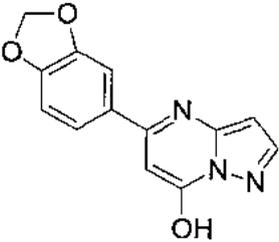
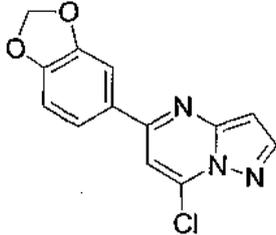
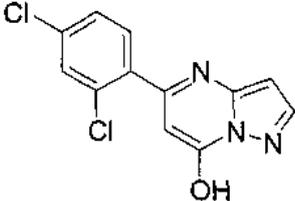
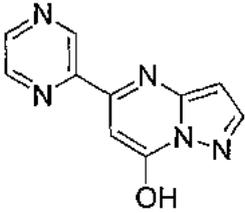
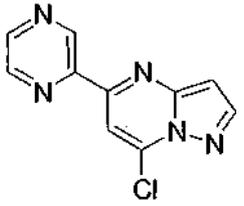
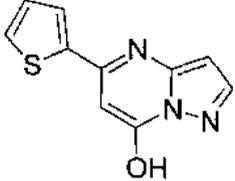
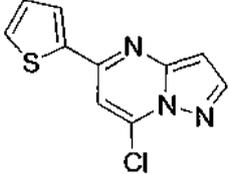
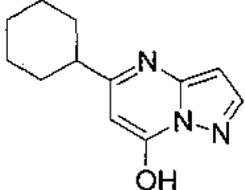
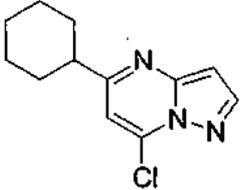
TABLA 7

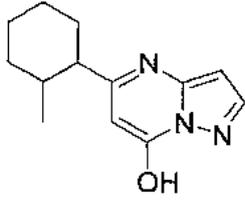
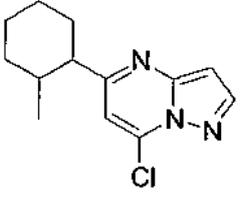
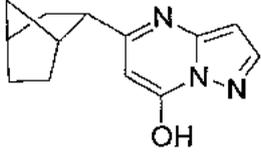
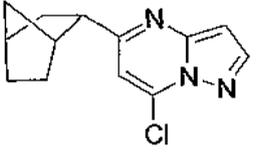
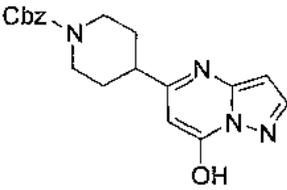
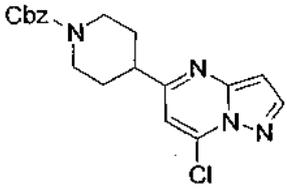
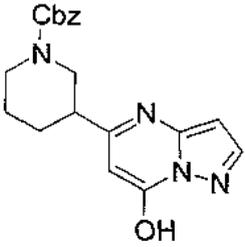
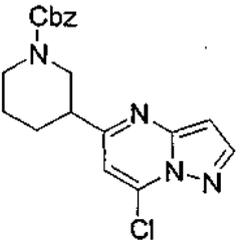
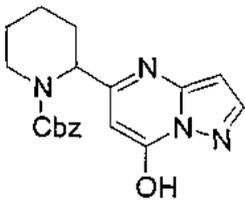
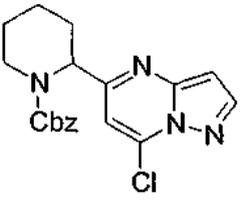
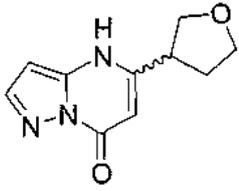
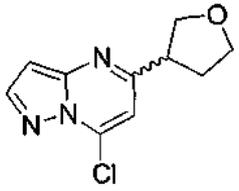
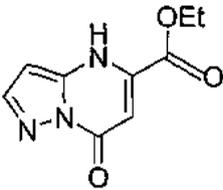
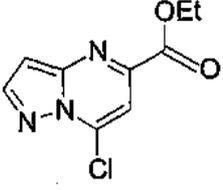
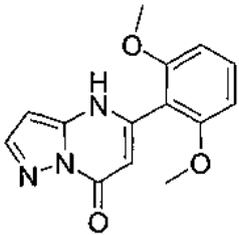
Ej. prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
80			EM: $\text{MH}^+ = 248$
81			
82			EM: $\text{MH}^+ = 298$
83			EM: $\text{MH}^+ = 196$
84			EM: $\text{MH}^+ = 210$

85			
86			EM: MH ⁺ = 272
87			
87.10			
88			EM: MH ⁺ = 255
89			
90			Rendimiento = 65 % EM: MH ⁺ = 260

91			Rendimiento = 35 % EM: MH ⁺ = 290
92			Rendimiento = 32 % EM: MH ⁺ = 298
93			Rendimiento = 45 % EM: MH ⁺ = 236
94			Rendimiento = 100 % CLEM: MH ⁺ = 250
95			Rendimiento = 88 % EM: MH ⁺ = 314
96			Rendimiento = 43 % EM: MH ⁺ = 223
97			Rendimiento = 30 % EM: MH ⁺ = 295
98			Rendimiento = 98 % EM: MH ⁺ = 244

99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			Rendimiento del 45 %; EM: MH ⁺ = 226

108			EM: $MH^+ = 308$
109			Rendimiento = cuant $MH^+ = 286$
110			Rendimiento = 50 $MH^+ = 272$
111			Rendimiento = 85 $MH^+ = 299$
112			Rendimiento = 97 $MH^+ = 231$
113			Rendimiento = 45 $MH^+ = 236$
114			Rendimiento = cuant. $MH^+ = 236$

115			Rendimiento = 57 MH ⁺ = 250
116			Rendimiento = 89 MH ⁺ = 248
117			Rendimiento = 96 MH ⁺ = 371
118			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 371
119			Rendimiento = 50 MH ⁺ = 371
120			Rendimiento = 57 % CLEM: MH ⁺ = 224
121			Rendimiento = 34 % CLEM: MH ⁺ = 226
122			Rendimiento = 100 % RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,53 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,84 (d, 2H).

EJEMPLO PREPARATIVO 123



- 5 Se enfrió POCl_3 (62 ml) a 5°C en nitrógeno y dimetilaminina (11,4 g, 2,8 eq.) y el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 75 (4,75 g, 0,032 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y el POCl_3 se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml) y se vertió sobre hielo. Después de agitar 15 minutos, el pH de la mezcla se ajustó a 7-8 con NaHCO_3
- 10 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución 50:50 de CH_2Cl_2 :hexanos como eluyente para eluir la dimetil anilina. Después, el eluyente se cambió a CH_2Cl_2 :hexanos 75:25 para eluir el producto deseado (4,58 g, rendimiento del 77 %). EM: $\text{MH}^+ = 188$.

EJEMPLOS PREPARATIVOS 124-126

- 15 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 123, sustituyendo solamente por el compuesto de la Columna 2 de la Tabla 8, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 8:

20

TABLA 8

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
124		
125		
126		

EJEMPLO PREPARATIVO 127:



25

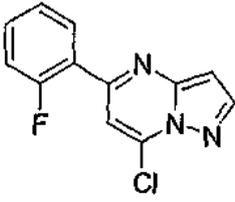
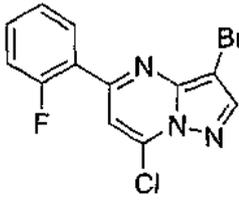
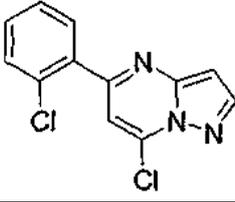
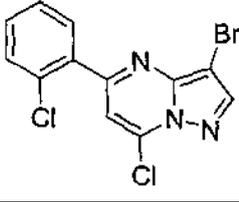
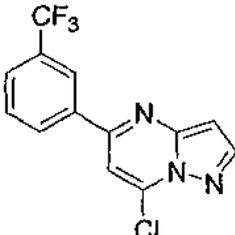
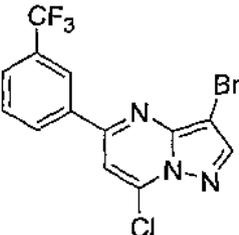
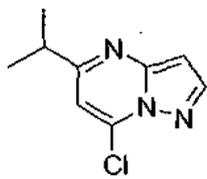
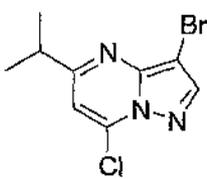
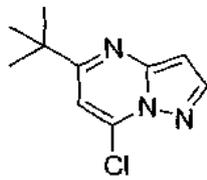
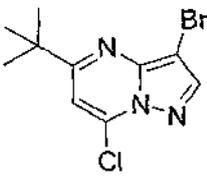
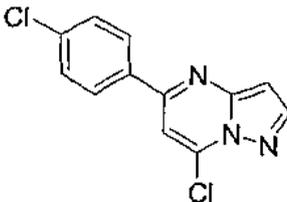
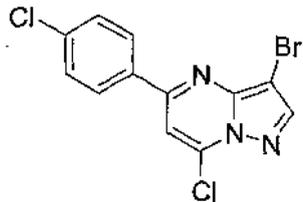
- Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 79 (0,10 g, 0,435 mmol) en CH_3CN (3 ml) se trató con NBS (0,085 g, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 20 % de EtOAc en hexanos como eluyente (0,13 g, rendimiento del 100 %). CLEM: $\text{MH}^+ = 308$.
- 30

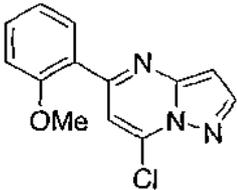
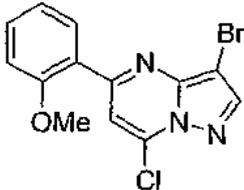
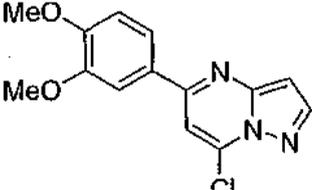
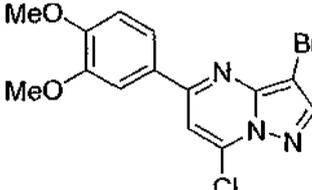
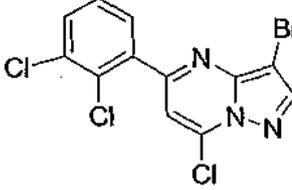
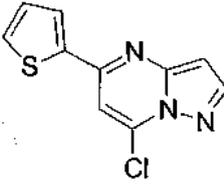
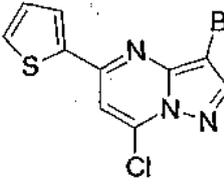
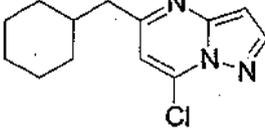
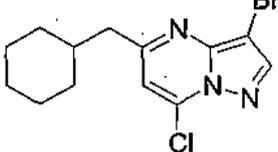
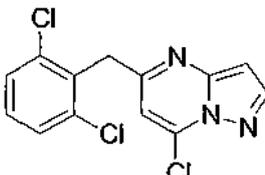
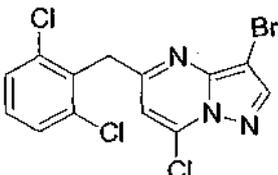
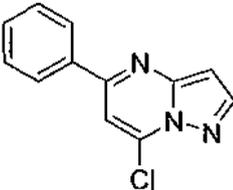
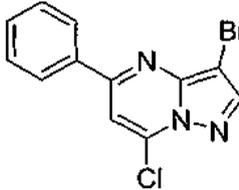
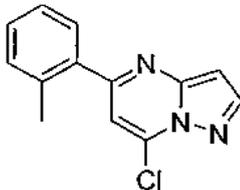
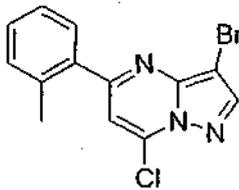
EJEMPLOS PREPARATIVOS 128-164:

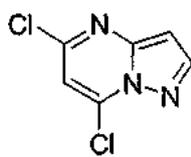
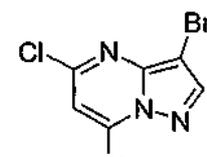
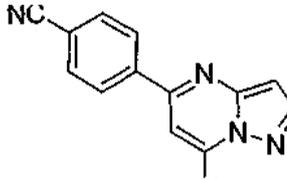
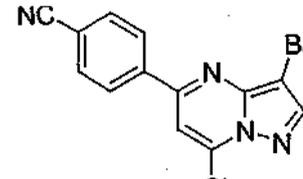
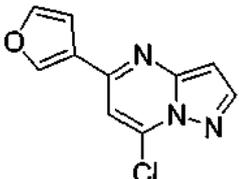
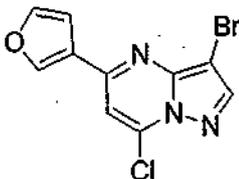
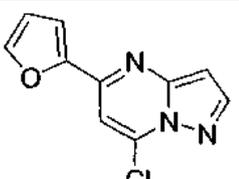
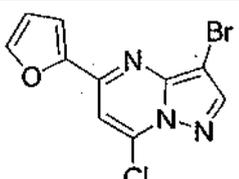
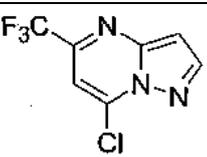
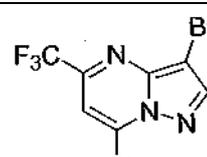
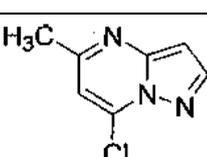
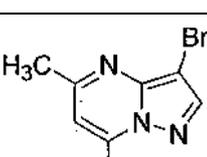
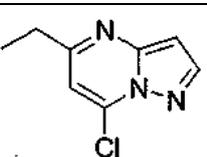
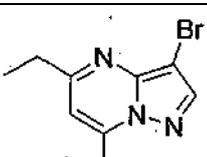
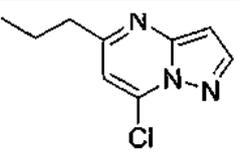
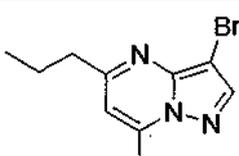
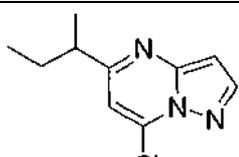
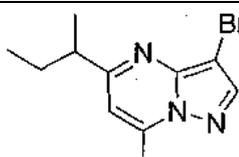
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 127, sustituyendo solamente por los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 9, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 9:

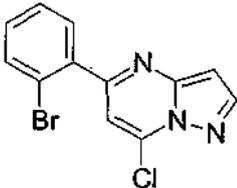
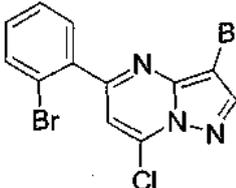
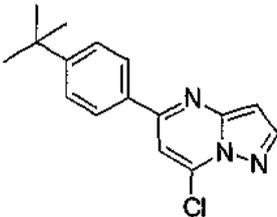
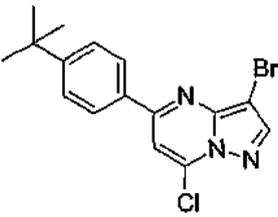
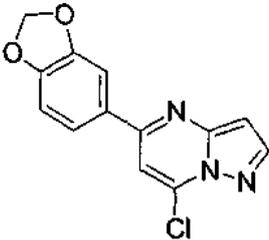
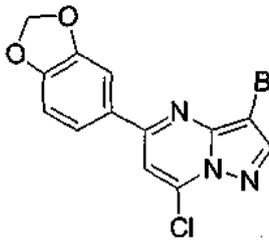
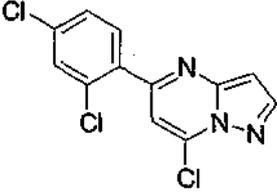
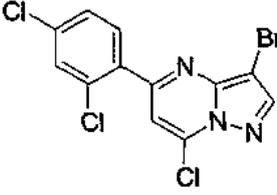
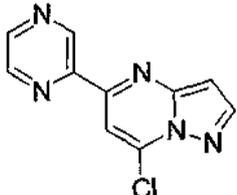
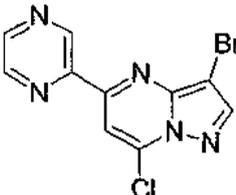
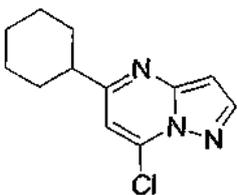
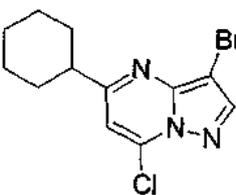
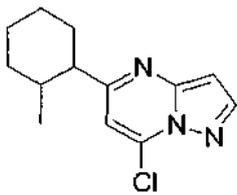
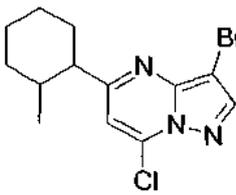
5

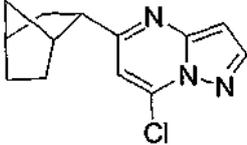
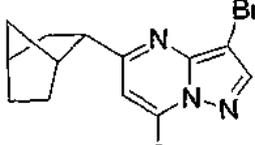
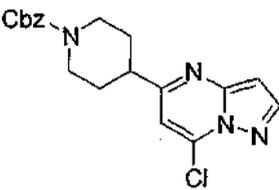
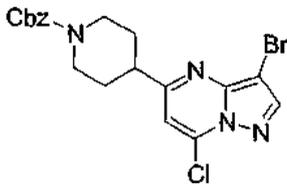
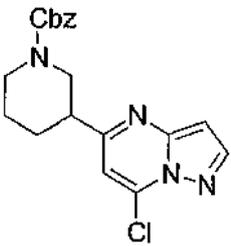
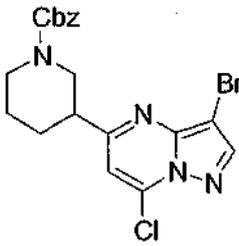
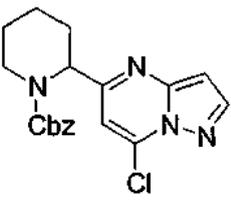
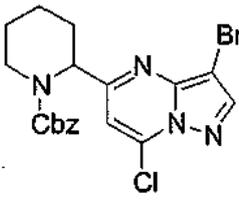
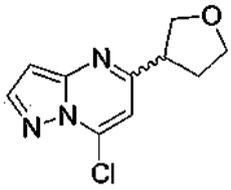
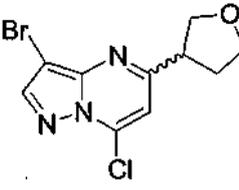
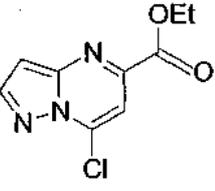
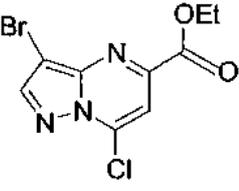
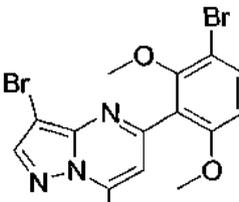
TABLA 9

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
128			EM: MH ⁺ = 326
129			EM: MH ⁺ = 342
130			EM: MH ⁺ = 376
131			EM: MH ⁺ = 274
132			EM: MH ⁺ = 288
133			

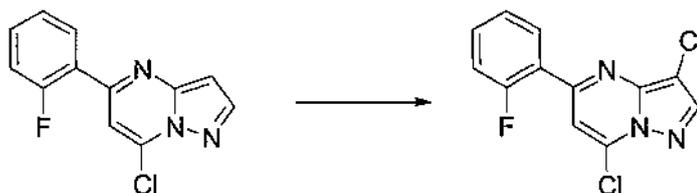
134			Rendimiento = 75 % EM: MH ⁺ = 338
135			Rendimiento = 52 % EM: MH ⁺ = 368
136			Rendimiento = 87 % EM: MH ⁺ = 376
137			Rendimiento = 100 % EM: MH ⁺ = 316
138			Rendimiento = 92 % EM: MH ⁺ = 330
139			Rendimiento = 82 % EM: MH ⁺ = 395
140			Rendimiento = 88 % EM: MH ⁺ = 308
141			Rendimiento = 100 % EM: MH ⁺ = 322

142			MH ⁺ = 266
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			

151			CLEM: MH ⁺ = 386
152			Rendimiento = cuant MH ⁺ = 364
153			Rendimiento = cuant MH ⁺ = 353
154			Rendimiento = 95 MH ⁺ = 378
155			Rendimiento = 77 MH ⁺ = 311
156			Rendimiento = cuant. MH ⁺ = 314
157			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 328

158			Rendimiento = 98 MH ⁺ = 326
159			Rendimiento = 99 MH ⁺ = 449
160			Rendimiento = 95 MH ⁺ = 449
161			Rendimiento = 72 MH ⁺ = 449
162			Rendimiento = 98 % CLEM: MH ⁺ = 302
163			Rendimiento = 95 % CLEM: MH ⁺ = 305
164			Rendimiento = 50 % RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H);

EJEMPLO PREPARATIVO 165:



Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 80 (0,3 g, 1,2 mmol) en CH₃CN (15 ml) se trató con NCS (0,18 g, 1,1 eq.) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió NCS adicional (0,032 g, 0,2 eq.) y la solución resultante se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 20 % de EtOAc en hexanos como eluyente (0,28 g, rendimiento del 83 %). CLEM: MH⁺ = 282.

EJEMPLO PREPARATIVO 166-167:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 165, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 10, se preparó el compuesto que se muestra en la Columna 3 de la Tabla 10:

TABLA 10

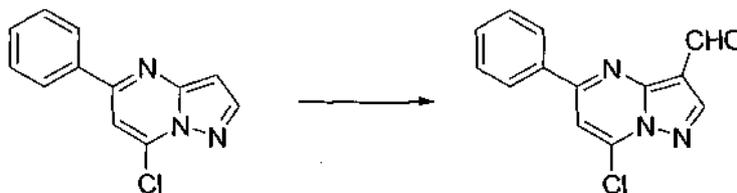
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
166			Rendimiento = 82 % CLEM: MH ⁺ = 286
167			

EJEMPLO PREPARATIVO 167.10:



Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 165, sustituyendo solamente por N-yodosuccinimida, se preparó el compuesto anterior.

EJEMPLO PREPARATIVO 168:



A una solución del compuesto del Ejemplo Preparativo 79 (1,0 g, 4,35 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió POCl₃ (1,24 ml, 3,05 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el exceso de POCl₃ se inactivó mediante la adición de hielo. La solución resultante se neutralizó con NaOH 1 N, se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

usando una solución al 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente (0,95 g, rendimiento del 85 %). CLEM: MH⁺ = 258.

EJEMPLO PREPARATIVO 169:

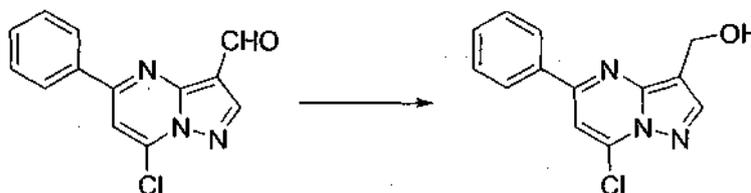


5

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 168, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 80, se preparó el compuesto anterior (0,45 g, rendimiento del 40 %).

10

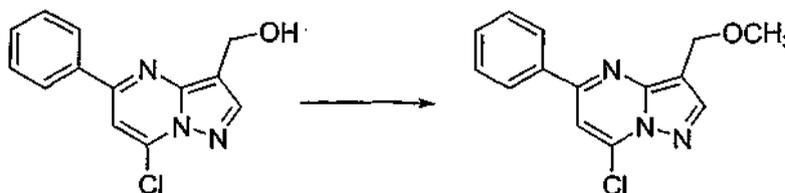
EJEMPLO PREPARATIVO 170:



15 A una solución del producto del Ejemplo Preparativo 169 (0,25 g, 0,97 mmol) en THF se le añadió NaBH₄ (0,041 g, 1,1 eq.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla 60:40 de hexanos:EtOAc como eluyente (0,17 g, rendimiento del 69 %). EM: MH⁺ = 260.

20

EJEMPLO PREPARATIVO 171:

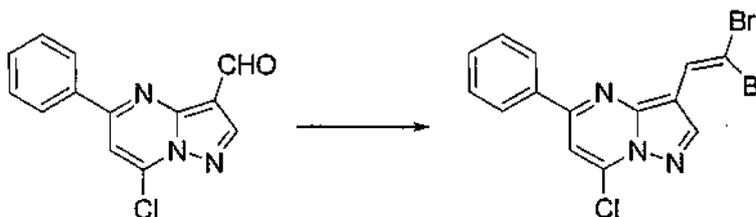


25

Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 170 (0,12 g, 0,462 mmol), sulfato de dimetilo (0,088 ml, 2,0 eq), NaOH al 50 % (0,26 ml) y Bu₄NBr catalítico en CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 30 % de EtOAc en hexanos como eluyente (0,062 g, rendimiento del 48 %).

30

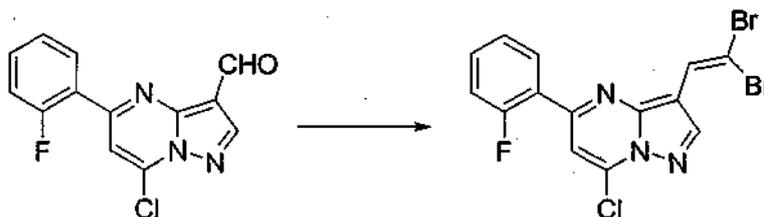
EJEMPLO PREPARATIVO 172



35

A una solución de PPh₃ (4,07 g, 4,0 eq.) y CBr₄ (2,57 g, 2,0 eq.) en CH₂Cl₂ (75 ml) a 0 °C se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 168 (1,0 g, 3,88 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 20 % de EtOAc en hexanos como eluyente (1,07 g, rendimiento del 67 %).

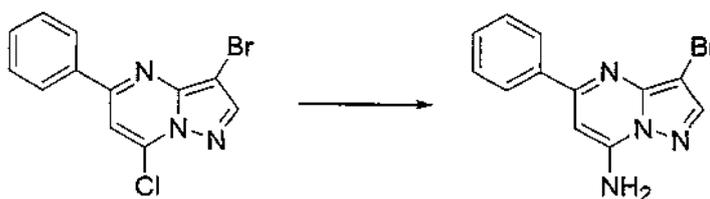
40

EJEMPLO PREPARATIVO 173:

- 5 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 172, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 169, se preparó el compuesto anterior (0,5 g, rendimiento del 70 %).

EJEMPLO PREPARATIVO 174:

10



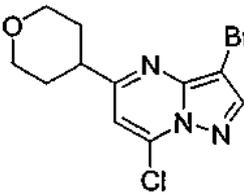
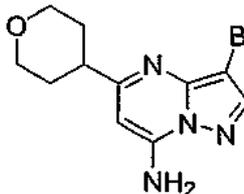
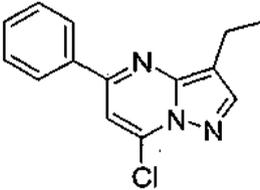
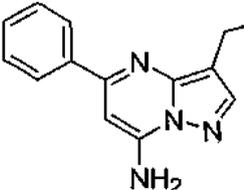
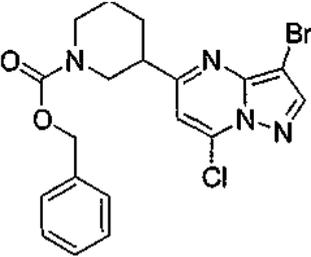
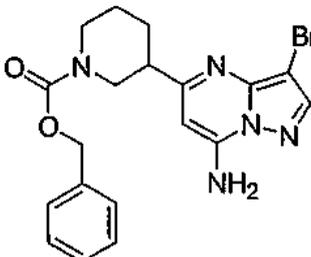
- 15 El compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 127 (3,08 g, 10,0 mmol), NH_3 2,0 M en 2-propanol (50 ml, 100,0 mmol) y NH_3 acuoso al 37 % (10,0 ml) se agitaron en un recipiente a presión cerrado a 50 °C durante 1 día. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando CH_2Cl_2 :EtOAc 3:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (2,30 g, 80 %). CLEM: $M^+ = 289$.

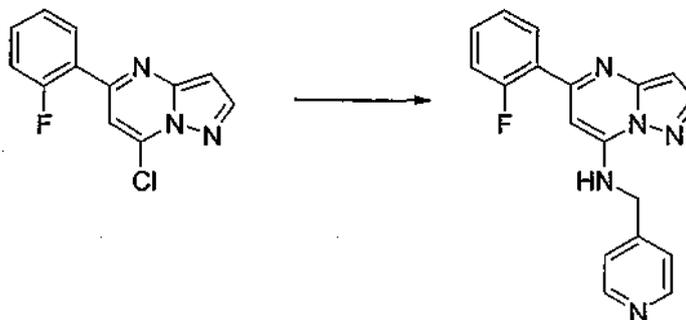
EJEMPLOS PREPARATIVOS 175-180:

- 20 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 174, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 11, se prepararon los compuestos mostrados en la Columna 3 de la Tabla 11.

TABLA 11

Ej. prep.	Columna 2	Columna 3
175		
176		
177		

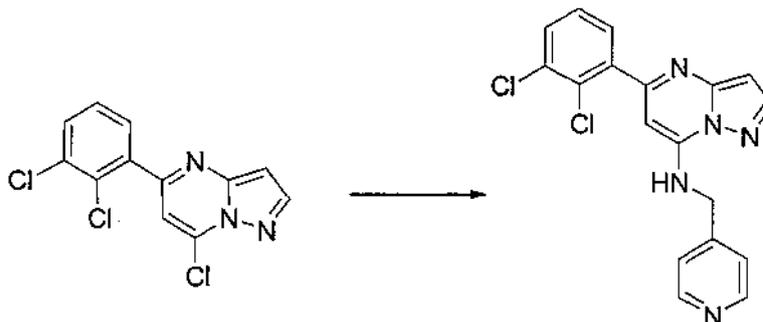
178		
179		
180		

EJEMPLO PREPARATIVO 181:

5

El compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 80 (0,3 g, 1,2 mmol), K_2CO_3 , (0,33 g, 2 eq.) y 4-aminometilpiridina (0,13 ml, 1,1 eq.) se calentaron a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 5 % (NH_4OH al 10 % en MeOH) en CH_2Cl_2 como eluyente (0,051 g, rendimiento del 40 %). CLEM: MH + = 320.

10

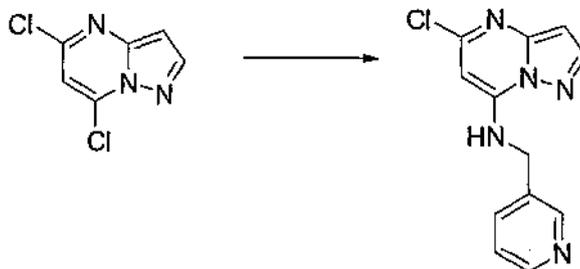
EJEMPLO PREPARATIVO 182:

15

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 181, sustituyendo solamente por el compuesto descrito en el Ejemplo preparativo 92, se preparó el compuesto anterior. CLEM: $MH^+ = 370$.

EJEMPLO PREPARATIVO 183:

5



10

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo preparativo 123 (0,25 g, 1,3 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió iPr_2NEt (0,47 ml, 2,0 eq.) y 3-aminometilpiridina (0,15 ml, 1,1 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 5 % de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente (0,29 g, rendimiento del 83 %). EM: $MH^+ = 260$.

15

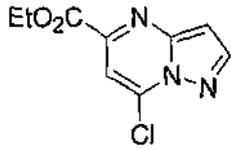
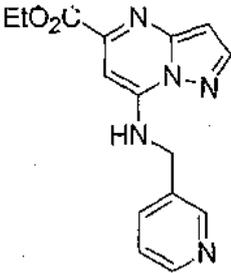
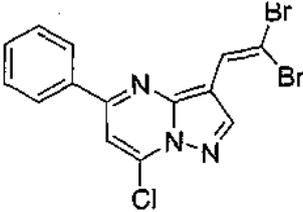
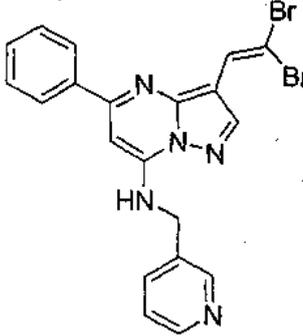
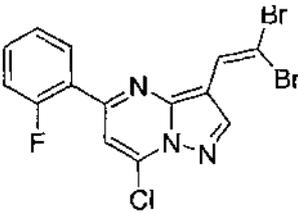
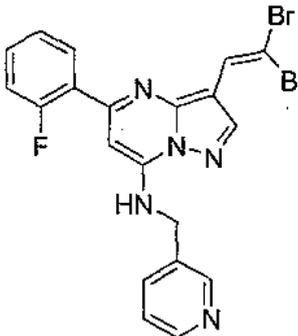
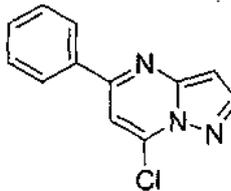
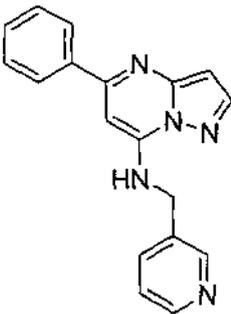
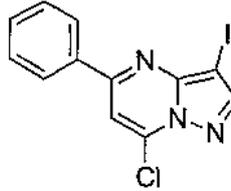
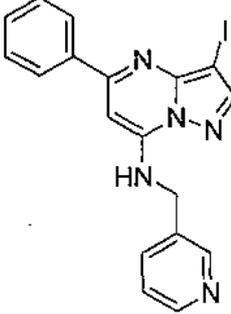
EJEMPLOS PREPARATIVOS 184-187:

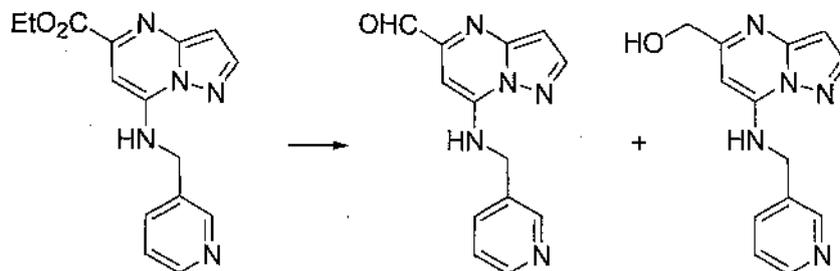
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 183, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 12, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 12.

20

TABLA 12

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
184		
184.1		

185	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2)c(Cl)c1</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2)c(Cl)c1NCc3ccncc3</chem>
186	 <chem>BrC(=C)c1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3ccccc3</chem>	 <chem>BrC(=C)c1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3ccccc3NCc4ccncc4</chem>
187	 <chem>BrC(=C)c1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3cc(F)ccc3</chem>	 <chem>BrC(=C)c1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3cc(F)ccc3NCc4ccncc4</chem>
187.1	 <chem>c1ccc(cc1)-c2c3c(ncn3)c(Cl)c2</chem>	 <chem>c1ccc(cc1)-c2c3c(ncn3)c(Cl)c2NCc4ccncc4</chem>
187.11	 <chem>Ic1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3ccccc3</chem>	 <chem>Ic1c2c(ncn2)c(Cl)c1-c3ccccc3NCc4ccncc4</chem>

EJEMPLO PREPARATIVO 188 y EJEMPLO PREPARATIVO 189:

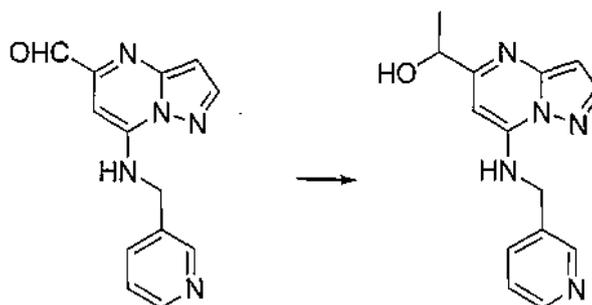
5

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 185 (1,18 g, 3,98 mmol) en THF (35 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió LAH (4,78 ml, 1 M en Et_2O , 1,0 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas momento en el que se añadió LAH adicional (2,0 ml, 1 M en Et_2O , 0,42 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1,25 horas adicionales y se inactivó mediante la adición de Na_2SO_4 saturado (8,5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (23 ml), H_2O (2 ml) y CH_3OH (50 ml). La suspensión resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. El Celite se lavó con CH_3OH y el filtrado se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (93:7) como eluyente para proporcionar el aldehído como el primer producto que eluye y el alcohol como el segundo producto que eluye.

10

15 Ejemplo preparativo 188: (aldehído): 0,4 g, rendimiento del 39 %. EM: $\text{MH}^+ = 254$.

Ejemplo preparativo 189: (alcohol): 0,25 g, rendimiento del 24 %. EM: $\text{MH}^+ = 256$.

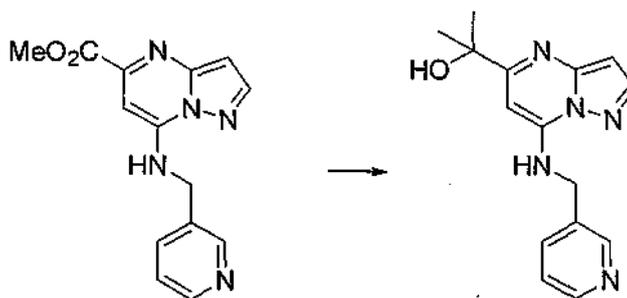
EJEMPLO PREPARATIVO 190:

20

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 188 (0,075 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió CH_3MgBr (0,3 ml, solución 3,0 M en Et_2O , 3,0 eq.) gota a gota. La solución resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas adicionales, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió CH_3MgBr adicional (0,15 ml, 3,0 M en Et_2O , 1 eq.) y la solución resultante se agitó durante 1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10) como eluyente (0,048 g, rendimiento del 60 %). EM: $\text{MH}^+ = 270$.

25

30

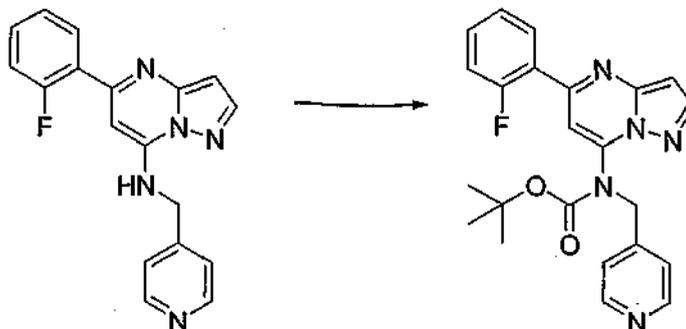
EJEMPLO PREPARATIVO 191:

35

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo preparativo 190, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 185 y usando MeMgBr en exceso (5 eq.), se preparó el

compuesto anterior.

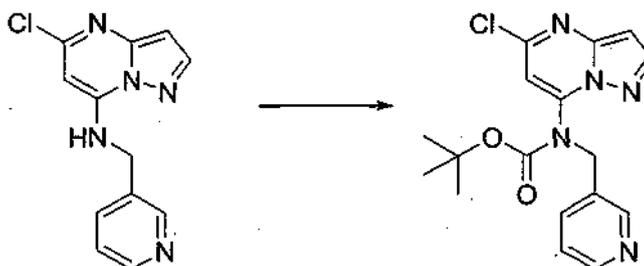
EJEMPLO PREPARATIVO 192:



5

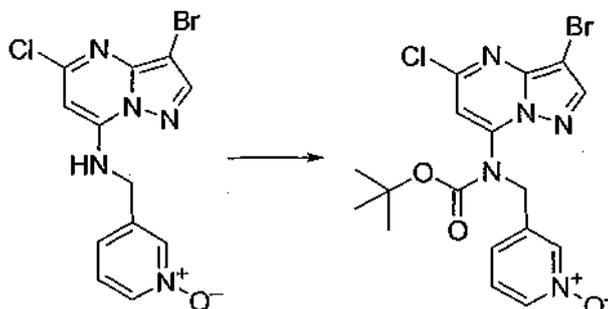
El compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 181 (0,29 g, 0,91 mmol), BOC₂O (0,22 g, 1,1 eq) y DMAP (0,13 g, 1,1 eq.) en dioxano (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió BOC₂O adicional (0,10 g, 0,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con NaHCO₃ saturado (15 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 5 % (NH₄OH al 10 % en MeOH) en CH₂Cl₂ como eluyente (0,35 g, rendimiento del 91 %). CLEM: MH⁺ = 420.

15 EJEMPLO PREPARATIVO 193:



20 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 192, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 183, se preparó el compuesto anterior. EM: MH⁺ = 360.

EJEMPLO PREPARATIVO 193.10:

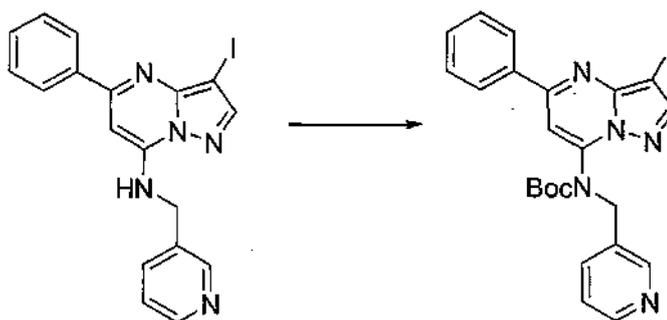


25

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 192, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 184.1, se preparó el compuesto anterior. EM: MH⁺ = 454.

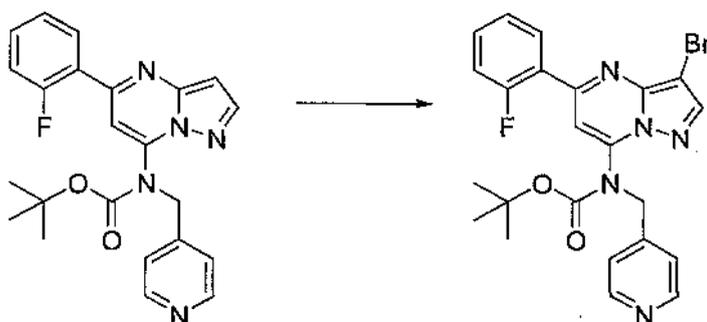
EJEMPLO PREPARATIVO 194:

30



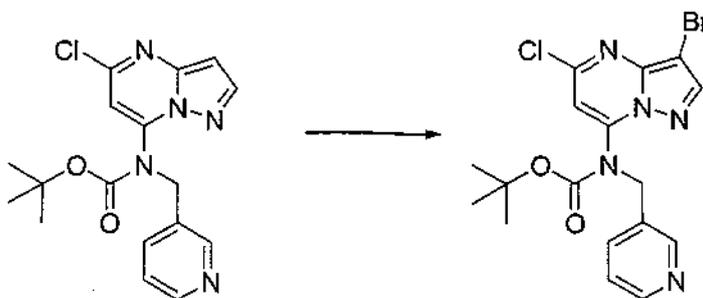
5 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 192, sustituyendo solamente por el compuesto anterior preparado en el Ejemplo Preparativo 187.11, se preparó el compuesto anterior (0,223 g, rendimiento del 88 %). EM: $MH^+ = 528$.

EJEMPLO PREPARATIVO 195:



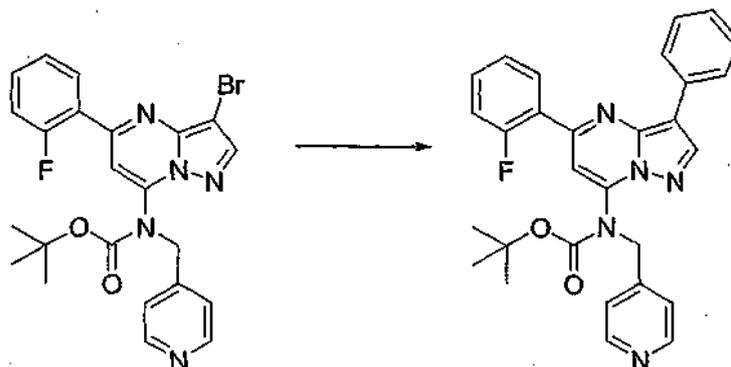
10 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 127, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 192, se preparó el compuesto anterior (0,38 g, rendimiento del 95 %). CLEM: $MH^+ = 498$.

15 EJEMPLO PREPARATIVO 196:



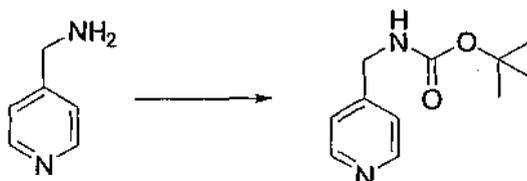
20 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 195, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 193, se preparó el compuesto anterior (0,3 g, rendimiento del 83 %). EM: $MH^+ = 438$.

EJEMPLO PREPARATIVO 197:



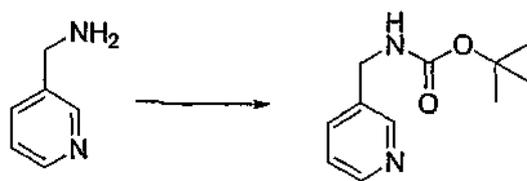
Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 195 (0,15 g, 0,3 mmol), ácido fenilborónico (0,073 g, 2,0 eq.), K_3PO_4 (0,19 g, 3,0 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,017 g, 5 % molar) se calentó a reflujo en DME (16 ml) y H_2O (4 ml) durante 7 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 2,5 % (NH_4OH al 10 % en MeOH) en CH_2Cl_2 como eluyente (0,16 g, rendimiento del 100 %).

10 EJEMPLO PREPARATIVO 198:



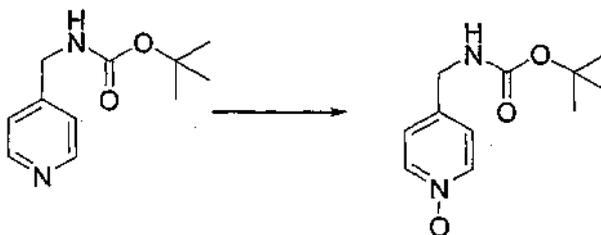
A una solución de 4-aminometilpiridina (1,41 ml, 13,87 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió BOC_2O (3,3 g, 1,1 eq.) y TEA y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 5 % (NH_4OH al 10 % en MeOH) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un sólido de color amarillo (2,62 g, rendimiento del 91 %). CLEM: $MH^+ = 209$.

20 EJEMPLO PREPARATIVO 199:



Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 198, sustituyendo solamente por la 3-aminometilpiridina, se preparó el compuesto anterior en forma de un aceite de color amarillo (2,66 g, rendimiento del 92 %). CLEM: $MH^+ = 209$.

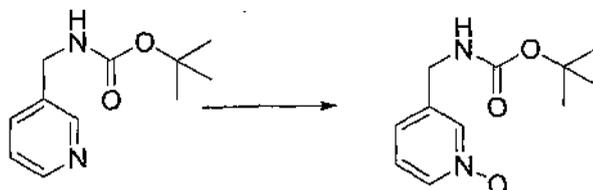
30 EJEMPLO PREPARATIVO 200:



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 198 (0,20 g, 0,96 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C se le añadió *m*-CPBA (0,17 g, 1,0 eq.) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y se almacenó a 4 °C durante la noche momento en el cual la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3

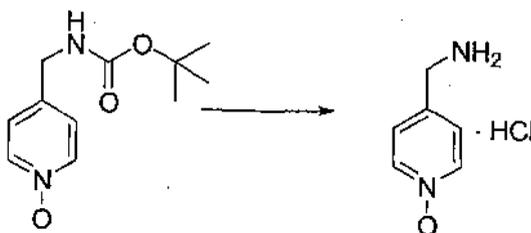
horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 10 % (NH₄OH al 10 % en MeOH) como eluyente: CLEM: MH⁺ = 255.

5 EJEMPLO PREPARATIVO 201:



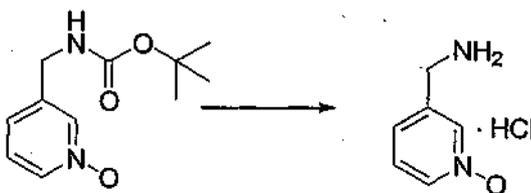
10 Una solución de Oxone (58,6 g) en H₂O (250 ml) se añadió gota a gota al compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 199 (27 g, 0,13 mol) y NaHCO₃ (21,8 g, 2,0 eq.) en MeOH (200 ml) y H₂O (250 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml) y se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (21,0 g, rendimiento del 72 %). EM: MH⁺ = 255.

15 EJEMPLO PREPARATIVO 202:



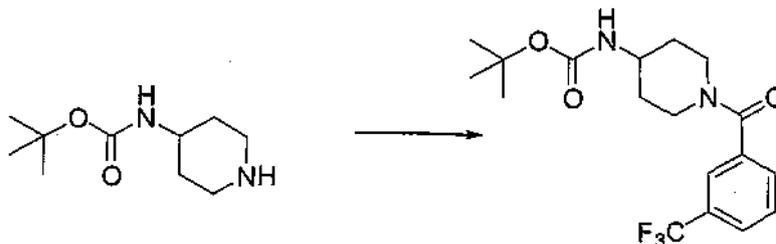
20 El compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 200 (0,29 g, 1,29 mmol) se agitó a temperatura ambiente en HCl 4 M en dioxano (0,97 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional. CLEM: MH⁺ = 125.

25 EJEMPLO PREPARATIVO 203:



30 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 202, sustituyendo solamente por el compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 201, se preparó el compuesto mostrado anteriormente. CLEM: MH⁺ = 125.

EJEMPLO PREPARATIVO 204:

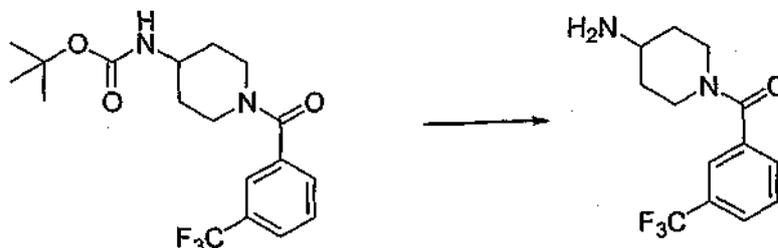


35 A 4-N-t-butoxicarbonilaminopiperidina (0,8 g, 4,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (1,40 ml, 2,5 eq.) y cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (1,05 g, 1,25 eq.). La solución resultante se agitó durante 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó

con Na_2CO_3 al 5 % (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (rendimiento en bruto cuantitativo).

EJEMPLO PREPARATIVO 205:

5

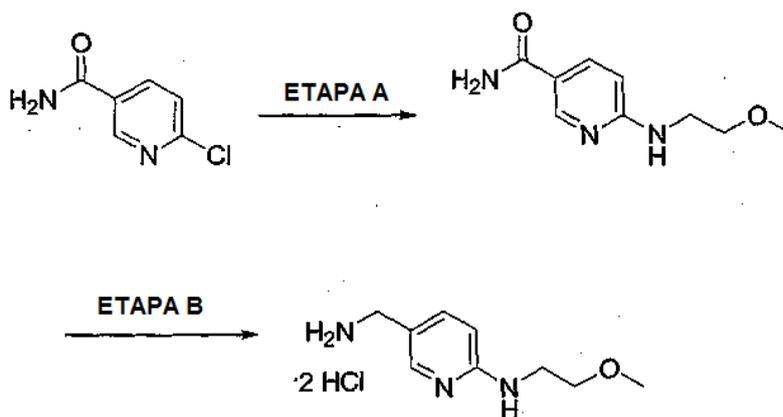


10

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 204 (1,0 g, 2,76 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0°C se le añadió TFA (8 ml) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre Na_2CO_3 (40 g) y se añadió H_2O (400 ml) y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 20 % (NH_3 7 N en MeOH) en CH_2Cl_2 como eluyente (0,6 g, rendimiento del 82 %).

15

EJEMPLO PREPARATIVO 206:



20

ETAPA A:

25

A una solución de 6-cloronicotinamida (1 g, 6,39 mmol) en alcohol isoamílico (15 ml) a ta se le añadió Na_2CO_3 (0,81 g, 7,67 mmol) seguido de metoxietilamina (0,67 ml, 7,67 mmol). La mezcla se calentó a 130°C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de vidrio poroso fritado medio. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituroó con Et_2O (10 ml, 2 veces). El sólido en bruto se colocó en alto vacío para proporcionar 1,2 g (96 %) de un sólido de color amarillo claro. $\text{M}+\text{H} = 196$.

25

ETAPA B:

30

A una solución de amida (1,2 g, 6,12 mmol) del Ejemplo Preparativo 206, Etapa A en THF (5 ml) a 0°C se le añadió una solución de $\text{BH}_3\text{-THF}$ (43 ml; 43 mmol) gota a gota durante 10 min. La solución resultante se calentó a ta y se agitó durante 14 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató secuencialmente con HCl 6 M (35 ml), agua (30 ml) y MeOH (150 ml). La mezcla se agitó durante 8 h y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituroó con MeOH, se concentró a presión reducida y se colocó en alto vacío para proporcionar 1,6 g (82 %) de un sólido de color blanco en forma de la sal de diclorhidrato. $\text{M}+\text{H}$ (base libre) = 182,0. Este material se usó en bruto en el acoplamiento con aductos de 7-Cl.

35

EJEMPLOS PREPARATIVOS 207-211:

40

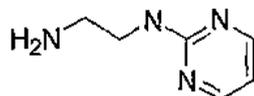
Mediante esencialmente el mismo procedimiento conocido expuesto en el Ejemplo Preparativo 206, solamente mediante el uso de las aminas que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 13 se prepararon las aminas que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 13:

TABLA 13

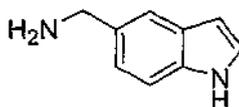
Ej. Prep.	Columna 2 (Amina)	Columna 3 (Amina)	COMPUESTO M+H (base libre)
207			M+H = 138
208			M+H = 152
209			M+H = 178
210			M+H = 195
211			M+H = 207

EJEMPLO PREPARATIVO 212:

5

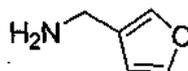


El compuesto anterior se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 91/18904.

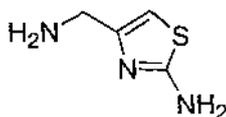
10 EJEMPLO PREPARATIVO 213:

El compuesto anterior se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento US 6180627 B1.

15

EJEMPLO PREPARATIVO 214:

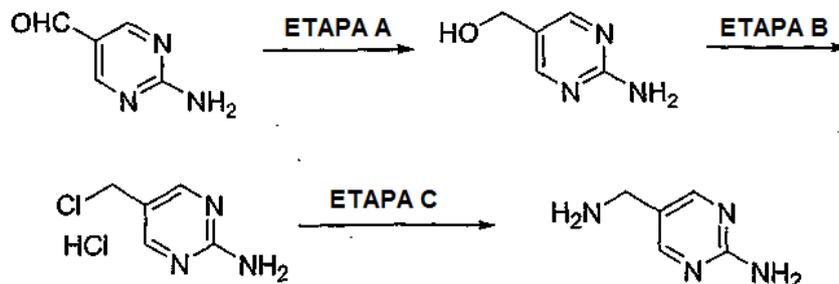
20 La amina conocida se preparó como se describe en *J. Med. Chem.* (2001), 44, 4505-4508.

EJEMPLO PREPARATIVO 215:

La amina conocida se preparó como se describe en *J. Med. Chem.* (1997), 40, 3726-3733.

EJEMPLO PREPARATIVO 216:

5



ETAPA A:

10 Una solución de aldehído (50 g, 0,41 mol) [documento WO 0232893] en MeOH (300 ml) se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con NaBH₄ (20 g, 0,53 mol en 6 lotes) durante 20 minutos. Después, la reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (NH₃ 7N-MeOH/CH₂Cl₂ 5-10 %) proporcionó el alcohol primario (31 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15

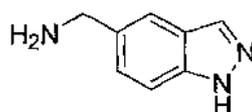
ETAPA B:

20 Una suspensión de alcohol (31 g, 0,25 mol) del Ejemplo Preparativo 216, Etapa A en CH₂Cl₂ (500 ml) se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con SOCl₂ (55 ml, 0,74 mol durante 30 minutos). Después, la reacción se agitó durante la noche a 20 °C. El material se concentró, se suspendió en acetona y después se filtró. El sólido de color beige resultante se secó durante la noche al vacío (38,4 g, 52 %, sal de HCl).

ETAPA C:

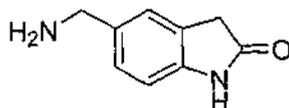
25 A un tubo de presión de 15 ml cargado con una barra de agitación se le añadió el cloruro (150 mg, 0,83 mmol) del Ejemplo Preparativo 216, Etapa B seguido de NH₃ 7 M/MeOH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 48 h a ta después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro (0,146 g, 83 %). M+H (base libre) = 140.

30 EJEMPLO PREPARATIVO 217:



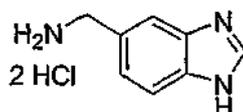
35 El compuesto anterior se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 00/26210.

EJEMPLO PREPARATIVO 218:



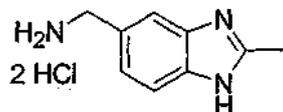
40 El compuesto anterior se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 99/10325.

EJEMPLO PREPARATIVO 219:



45

El diclorhidrato de amina conocido se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 02/64211.

EJEMPLO PREPARATIVO 220:

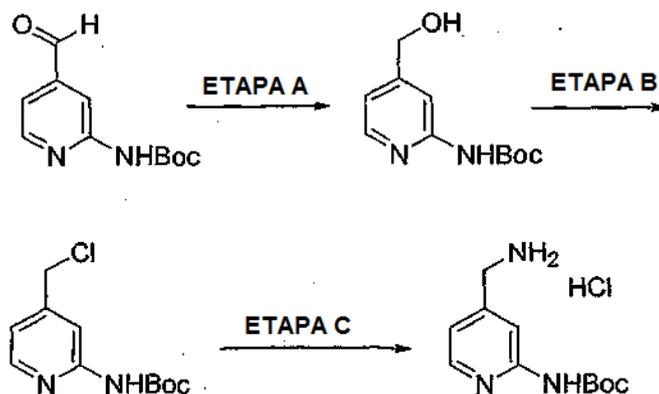
5 El compuesto anterior se preparó de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO 02/64211.

EJEMPLO PREPARATIVO 221:

10 El alcohol primario conocido se preparó de acuerdo con el documento WO 00/37473 y se convirtió en el diclorhidrato de amina deseado de forma análoga al Ejemplo Preparativo 220 de acuerdo con el documento WO 02/064211.

EJEMPLO PREPARATIVO 222:

15

Etapa A:

20 A una solución de aldehído (documento WO 02/32893) (0,46 g, 2,07 mmol) en MeOH/THF (2 ml/2 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (94 mg, 2,48 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a ta y se diluyó con NH₄Cl sat. ac. (3 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml, 1 vez), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 417 mg (rendimiento del 90 %) de un sólido de color blanco. M+H = 225.

Etapa B:

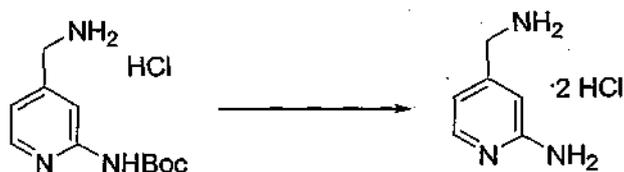
30 Al alcohol en bruto del Ejemplo Preparativo 222, etapa A (0,4 g, 1,78 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió SOCl₂ (0,65 ml, 8,91 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 407 mg (94 %) de un sólido de color amarillo claro. M+H = 243. El producto en bruto se recogió sin purificación adicional.

ETAPA C:

35

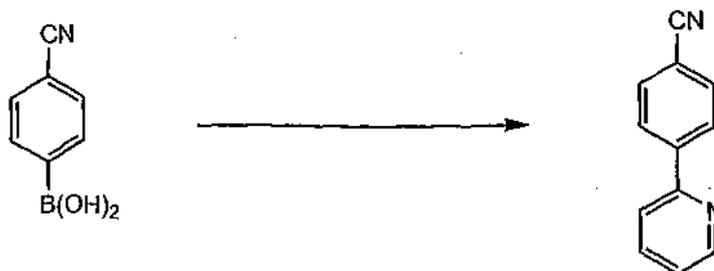
A una solución del cloruro en bruto del Ejemplo Preparativo 222, Etapa B (0,33 g, 1,36 mmol) en un tubo de presión cargado con NH₃ 7 M/MeOH (35 ml) y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 257 mg (85 %) de un semisólido de color amarillo. M+H (base libre) = 224.

40 EJEMPLO PREPARATIVO 223:



5 A un matraz de fondo redondo cargado con clorhidrato de amina (0,24 g, 1,1 mmol) del Ejemplo Preparativo 222 y una barra de agitación se le añadió HCl 4 N/dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a ta, se concentró a presión reducida y se trituró con CH_2Cl_2 (5 ml, 3 veces). El producto en bruto se filtró, se lavó con Et₂O (5 ml, 2 veces) y se secó en alto vacío para proporcionar 0,19 g (91 %) en forma de la sal de diclorhidrato. M+H (base libre) = 124.

10 EJEMPLO PREPARATIVO 224:



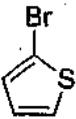
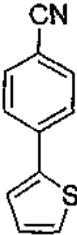
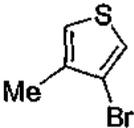
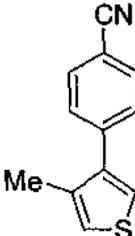
15 Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,404 g, 0,35 mmol) a una solución desgasificada de ácido 4-cianobenceno borónico (1,029 g, 7 mmol) y 2-bromopiridina (1,11 g, 7 mmol) en 75 ml de acetonitrilo. Se añadió solución de carbonato de sodio 0,4 M (35 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se calentó a reflujo a 90 °C en atmósfera de Ar durante 24 horas (el progreso de la reacción se controló mediante TLC). La mezcla de reacción se enfrió y la capa acuosa se separó. La capa orgánica que contiene el producto y el catalizador gastado se mezcló con gel de sílice (15 g) y se concentró a sequedad. El 4-(2-piridil)-benzonitrilo se aisló mediante cromatografía en columna (0,850 g, 68 %). CLEM: $\text{MH}^+ = 181$; RMN ¹H (CDCl_3) δ 8,85 (d, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H).

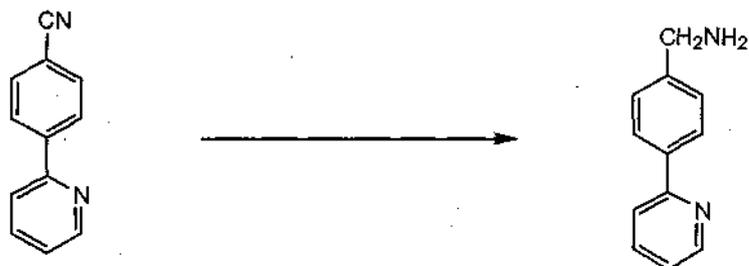
20 EJEMPLOS PREPARATIVOS 225-228:

25 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo Preparativo 224, sustituyendo solamente por los bromuros de la Columna 2 de la Tabla 14, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de la Tabla 14.

Tabla 14

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4
225			Rendimiento = 70 % CLEM: $\text{MH}^+ = 187$
226			Rendimiento = 60 % CLEM: $\text{MH}^+ = 187$

227			Rendimiento = 70 % CLEM: MH ⁺ = 186
228			Rendimiento = 70 % CLEM: MH ⁺ = 200

EJEMPLO PREPARATIVO 229:

5

Se añadió solución de BH₃-THF (1 M, 24 ml, 5 eq) lentamente a una solución en agitación de 4-(2-piridil)-benzonitrilo (0,85 g, 4,72 mmol) en THF anhidro (25 ml) en atmósfera de Ar y la solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 12 h. La solución se enfrió a 0 °C usando agua-hielo. Se añadió metanol (15 ml) gota a gota a la mezcla de reacción fría y se agitaron durante 1 h para destruir el exceso de BH₃. Se añadió HCl - metanol (1 M, 10 ml) lentamente a la mezcla de reacción y calentaron a reflujo durante 5 h. Se concentró la solución a sequedad y el residuo se disolvió en 25 ml de agua y se extrajo con éter para retirar cualquier material sin reaccionar. La solución acuosa se neutralizó con carbonato de potasio sólido a pH 10-11. La amina libre, formada de este modo, se extrajo con éter, se secó sobre carbonato de potasio (0,45 g, 50 %). CLEM: MH⁺ = 185; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,85 (d, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (dd, 1H), 3,7 (t, 2H), 1,7 (t, 2H).

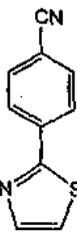
10

15

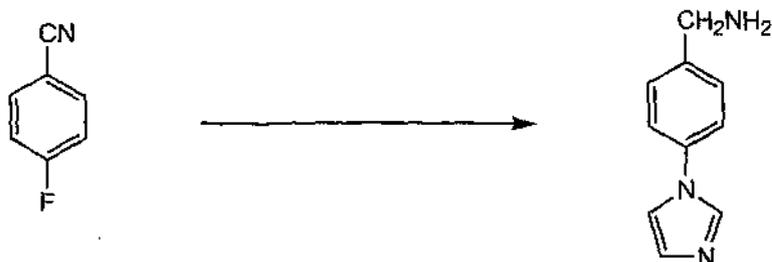
EJEMPLOS PREPARATIVOS 230-233:

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 229, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de Tabla 15.

20

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4
230			Rendimiento = 60 % CLEM: MH ⁺ = 191

231			Rendimiento = 60 % CLEM: MH ⁺ = 191
232			Rendimiento = 70 % CLEM: MH ⁺ = 190
233			Rendimiento = 70 % CLEM: MH ⁺ = 204

EJEMPLO PREPARATIVO 234:

5

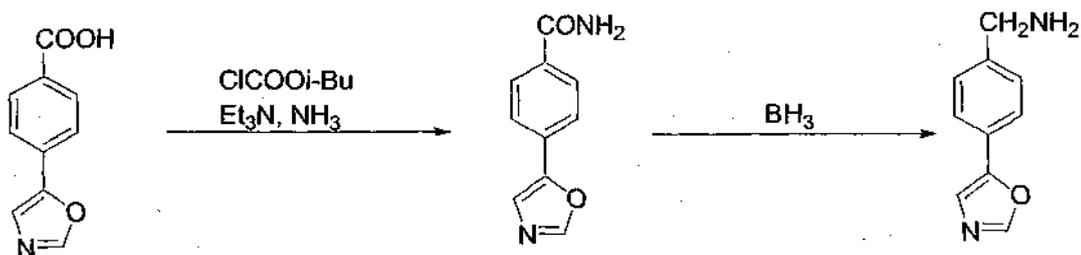
Etapa A:

Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (3 g, 25 mmol) e imidazolilo de sodio (2,48 g, 27,5 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de Ar durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 50 ml de agua y se agitó. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml, 2 veces). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se concentraron y el 4-(1-imidazolil)-benzonitrilo se aisló mediante cromatografía en columna (3,6 g, 78 %). CLEM: MH⁺ = 170; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,0 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (d, 1H).

15 Etapa B:

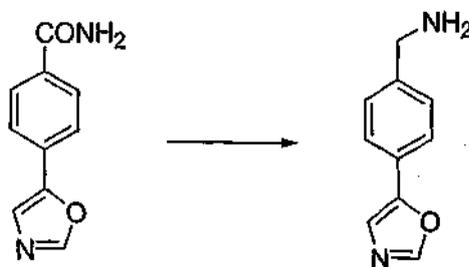
Se disolvió 4-(1-imidazolil)-benzonitrilo (1 g, 5,92 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se añadieron gota a gota a una solución en agitación de LAH-THF (1 M en THF, 18 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante 2 h y el progreso se controló mediante TLC. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución saturada de Na₂SO₄·H₂O. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró para retirar las sales de litio. El filtrado se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para obtener 4-(1-imidazolil)-bencilamina (0,8 g, 80 %). CLEM: MH⁺ = 174.

25 EJEMPLO PREPARATIVO 235:



- 5 Una mezcla de ácido 4-(5-oxazolil)benzoico (1,0 g, 5,46 mmol) y Et₃N (552 mg, 5,46 mmol) en 25 ml de THF se enfrió a 0 °C y se añadió ClCOO*t*-Bu (745 mg, 5,46 mmol) gota a gota. Después de que finalizara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió NH₄OH ac. (0,63 ml de solución al 28 %, 10,46 mmol). Después de la agitación durante la noche, el disolvente se evaporó, el residuo se recogió en agua y se basificó a pH 9. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅ en un desecador de vacío para proporcionar 500 mg (48 %) de la 4-(5-oxazolilo)-benzamida: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,20-7,80 (m, 5H).

10 EJEMPLO PREPARATIVO 236:

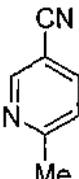
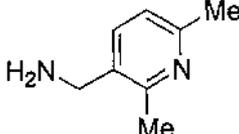


- 15 Una suspensión de 4-(5-oxazolil)benzamida (500 mg, 2,657 mmol) en 10 ml de THF seco se enfrió a 0 °C y se añadieron 10 ml de BH₃-THF 1 M (10,00 mmol). El contenido se calentó a reflujo durante la noche y el borano en exceso se destruyó mediante la adición gota a gota de metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con HCl metanólico para descomponer el complejo de amina-borano. Después de la evaporación del metanol, el residuo se recogió en agua, se basificó a pH 10 y el producto se extrajo en DCM. La capa de DCM se secó (K₂CO₃) y el disolvente se retiró para proporcionar 150 mg (32 %) de 4-(5-oxazolil)benzilamina: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,90 (s, 2H).

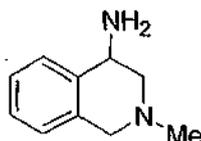
EJEMPLOS PREPARATIVOS 237-239:

- 25 Mediante esencialmente los mismos procedimientos expuestos anteriormente, los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 16 se redujeron usando el método indicado en la Columna 3 de la Tabla 16 para proporcionar la amina indicada en la Columna 4 de la Tabla 16.

Tabla 16				
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	COMPUESTO
237		BH ₃		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,15-6,90 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 1,45 (s, 2H)
238		H ₂		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,70 (s a, 2 H)

239		BH ₃		
-----	---	-----------------	---	--

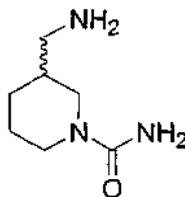
EJEMPLO PREPARATIVO 240



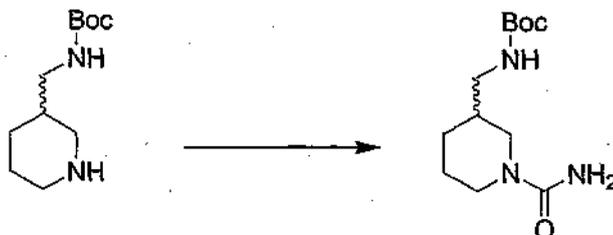
- 5 Se preparó mediante el procedimiento de la bibliografía (Solicitud Internacional PCT, WO 0105783): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35 (d, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (s a, 2H).

10 EJEMPLO PREPARATIVO 241:

3-(AMINOMETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA

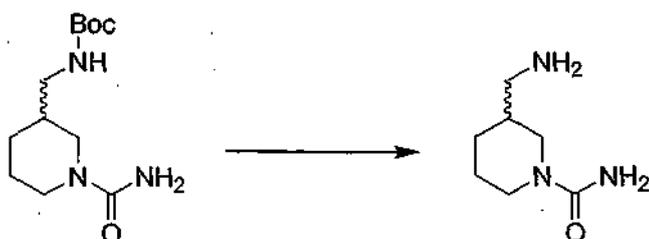


- 15 A. 3-(*tert*-BUTOXICARBONILAMINOMETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



- 20 Se disolvió 3(R/S)-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)piperidina (3 g, 14,0 mmoles) en diclorometano anhidro (50 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (9,68 g, 11,4 ml, 84,0 mmoles). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 25 °C durante 68 h. Se añadió isocianato de trimetilsililo adicional (4,84 g, 5,7 ml, 42,0 mmoles) y la mezcla se agitó a 25 °C durante un total de 90 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 x 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 2 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-carboxamida (3,05 g, 85 %): BAREM: m/z 258,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 258,1816 (MH⁺). Calculado para C₁₂H₂₄O₃N₃: m/z 258,1818; δ_H (CDCl₃) 1,22 (9H, m, CH₃), 1,42 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 1,48 (1H, m, CH₂), 1,67 (2H, m, CH₂), 1,78 (1H, m, CH), 2,80 (1H, m, CH₂), 2,99, 3H, m, CH₂), 3,59 (1H, m, CH₂O), 3,69 (1H, m, CH₂), 4,76 (2H, m a, CONH₂) y 4,98 ppm (1H, m a, NH); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,5, 28,5, 28,5; CH₂: 24,0, 28,3, 43,2, 45,1, 47,8; CH: 36,5; C: 79,4, 156,3, 158,5.

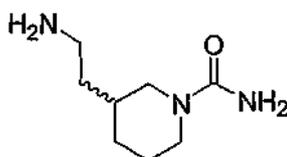
- 30 B. 3-(AMINOMETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



5 Se disolvió 3-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-carboxamida (150 mg, 0,583 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 241, Etapa A anteriormente) en metanol (3 ml). Se añadió ácido sulfúrico conc. al 10 % en 1,4-dioxano (7,9 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con metanol y se añadió resina BioRad AG1-X8 (forma OH⁻) hasta que el pH fue básico. La resina se retiró por filtración, se lavó con metanol, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (15 x 2 cm) usando diclorometano seguido de (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 15 %-diclorometano como eluyente para proporcionar la 3-(aminometil)piperidin-1-carboxamida (80 mg, 87 %): BAREM: m/z 158,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 158,1294 (MH⁺). Calculado para C₇H₁₆N₃O: m/z 158,1293; δ_H (CDCl₃ + gota de CD₃OD) 1,20 (1H, m, CH₂), 1,48 (1H, m, CH₂), 1,60 (1H, m, CH), 1,68 (1H, m, CH₂), 1,83 (1H, m, CH₂), 2,64 (m a, 2H, -CH₂NH₂), 2,82 (1H, m, CH₂), 3,02 (1H, m, CH₂), 2,98 (2H, m, CH₂), 3,70 (1H, m, -CH₂NH₂), 3,78 (1H, m, -CH₂NH₂) y 5,24 ppm (1H, s a, NH); δ_C (CDCl₃ + gota de CD₃OD) CH₂: 24,1, 28,6, 44,0, 44,8, 47,9; CH: 38,3; C: 159,0.

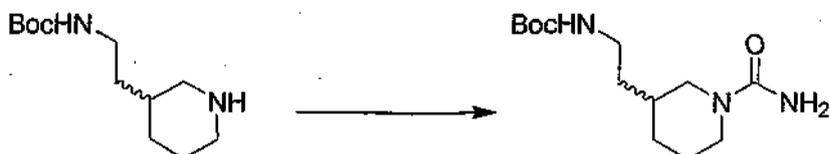
15 EJEMPLO PREPARATIVO 242:

3-(2-AMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



20

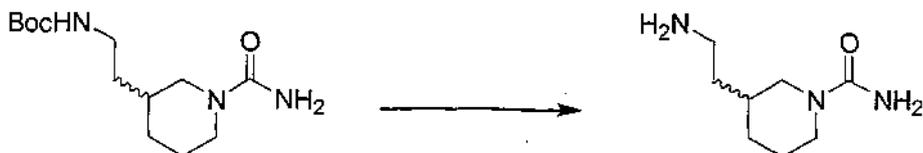
A. 3-(2-*tert*-BUTOXICARBONILAMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



25 Se disolvió 3-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidina (500 mg, 2,19 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (2,96 ml, 21,9 moles). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 25 °C durante 3,35 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (15 x 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 5 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidin-1-carboxamida (417,7 mg, 70 %): BAREM: m/z 272,0 (MH⁺); BARAREM: m/z 272,1979 (MH⁺). Calculado para C₁₃H₂₆O₃: m/z 272,1974; δ_H (CDCl₃) 1,16 (1H, m, CH₂), 1-30-1,60 (5H, m, CH/CH₂), 1,46 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 1,68 (1H, m, CH₂), 1,84 (1H, m, CH₂), 2,54 (1H, dd, CH₂), 2,73 (1H, m, CH₂), 3,08 (1H, m, CH₂), 3,42 (1H, m, CH₂), 4,02 (1H, m, CH₂), 4,10 (1H, m, CH₂), 4,84 (1H, m, NH) y 4,96 ppm (2H, m a, CONH₂); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,5, 28,5, 28,5; CH₂: 25,2, 31,7, 34,9, 37,3, 44,6, 50,3; CH: 32,9; C: 79,5, 156,4, 158,2.

35

B. 3-(2-AMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



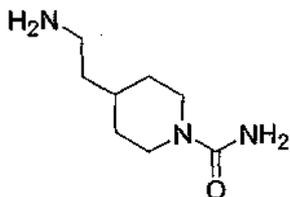
40

45 Se disolvió 3-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidin-1-carboxamida (392,7 mg, 1,45 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 242, Etapa A anteriormente) en metanol (7,5 ml) y se añadió ácido sulfúrico conc. al 10 % en 1,4-dioxano (19,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,25 h. La mezcla se diluyó con metanol y se añadió resina BioRad AG1-X8 (forma OH⁻) hasta que el pH fue básico. La resina se retiró por filtración, se lavó con metanol, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 x 2,5 cm)

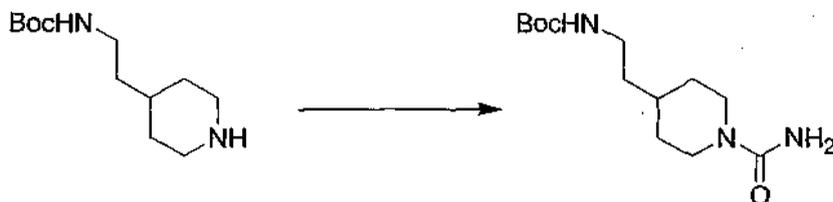
usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 15 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxamida (233 mg, 94 %): BAREM: m/z 172,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 172,1444 (MH⁺). Calculado para C₈H₁₈N₃O requiere: m/z 172,1450; δ_H (CDCl₃ + CD₃OD al 3 %) 1,14 (1H, m, CH₂), 1,40 (2H, m, CH₂), 1,49 (1H, m, CH), 1,58 (1H, m, CH₂), 1,69 (1H, m, CH₂), 1,85 (1H, m, CH₂), 2,55 (1H, m, CH₂), 2,67 (5H, m, CH₂/NH₂), 2,76 (1H, m, CH₂), 2,84 (1H, m, CH₂) y 3,82 ppm (2H, m, CONH₂); δ_C (CDCl₃ + CD₃OD al 3 %) CH₂: 24,8, 30,9, 36,6, 38,9, 44,9, 50,0; CH: 33,4.

EJEMPLO PREPARATIVO 243:

10 4-(2-AMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA

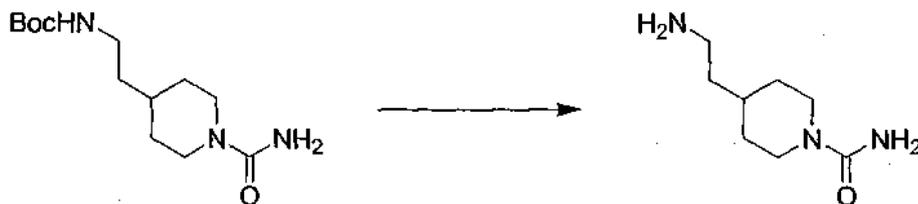


15 A. 4-(2-*tert*-BUTOXICARBONILAMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



Se disolvió 4-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidina (500 mg, 2,19 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (2,96 ml, 21,9 mmoles). La mezcla se agitó en atmósfera de argón a 25 °C durante 3,25 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (15 × 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 5 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 4-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidin-1-carboxamida (308,2 mg, 52 %): BAREM: m/z 272,0 (MH⁺); BARAREM: m/z 272,1965 (MH⁺). Calculado para C₁₃H₂₆O₃N₃: m/z 272,1974; δ_H (CDCl₃) 1,20 (2H, m, CH₂), 1,47 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 1,45-1,55 (3H, m, CH/CH₂), 1,75 (2H, m, CH₂), 2,82 (2H, m, CH₂), 3,19 (2H, m, CH₂), 3,96 (2H, m, CH₂), 4,64 (2H, m, CH₂) y 4,70 ppm (1H, m a, NH); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,5, 28,5, 28,5; CH₂: 31,8, 31,8, 36,7, 38,0, 44,5, 44,5; CH: 33,4; C: 79,2, 156,7, 158,1.

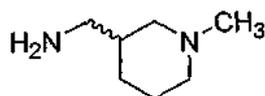
30 A. 3-(2-AMINOETIL)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA



Se disolvió 4-(2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil)piperidin-1-carboxamida (283,3 mg, 1,04 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 243, Etapa A anteriormente) en metanol (5,4 ml) y se añadió ácido sulfúrico conc. al 10 % en 1,4-dioxano (14,2 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1,25 h. La mezcla se diluyó con metanol y se añadió resina BioRad AG1-X8 (forma OH⁻) hasta que el pH fue básico. La resina se retiró por filtración, se lavó con metanol, se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 × 2,5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 15 %-diclorometano como eluyente para proporcionar el 3-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxamida (170 mg, 95 %): BAREM: m/z 172,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 172,1442. Calculado para C₈H₁₈N₃O requiere: m/z 172,1450; δ_H (CDCl₃ + CD₃OD al 3 %) 1,16 (2H, m, CH₂), 1,43 (2H, m, CH₂), 1,52 (1H, m, CH), 1,70 (2H, m, CH₂), 2,70-2,85 (8H, m, CH₂) y 3,92 ppm (2H, m, CONH₂); δ_C (CDCl₃ + CD₃OD al 3 %) CH₂: 31,9, 31,9, 39,0, 39,7, 44,4, 44,4; CH: 33,5; C: 158,7.

EJEMPLO PREPARATIVO 244:

45 3-(AMINOMETIL)-1-METILPIPERIDINA



A. 3-(BROMOMETIL)-1-METILPIPERIDINA

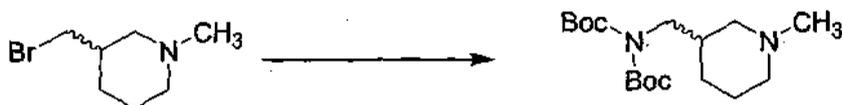


5

Se disolvió 3-(hidroximetil)-1-metilpiperidina (2 g, 15,5 mmoles) en acetonitrilo anhidro (32 ml) y se añadió piridina anhidra (2,02 ml, 24,8 mmoles) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió dibromotrietilfosforano (8,49 g, 20,2 mmoles) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 94 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (30 x 5 cm) usando elución por gradiente con diclorometano, éter dietílico al 35 % en diclorometano y metanol al 5-10 % en diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(bromometil)-1-metilpiperidina (3,13 g, 100 %): BAREM: m/z 192,1 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 1,52 (1H, m, CH₂), 1,99 (2H, m, CH₂), 2,43 (1H, m, CH₂), 2,75 (2H, m, CH₂), 2,82 (1H, m, CH), 2,86/2,88 (3H, s, NCH₃), 3,42/3,49 (2H, dd, -CH₂Br) y 3,56 ppm (2H, m, CH₂); δ_C (CDCl₃) CH₃: 44,3; CH₂: 22,1, 26,6, 35,4, 54,8, 58,2; CH: 34,6.

10

15

A. 3-(Di-*tert*-BUTOXICARBONILAMINOMETIL)-1-METILPIPERIDINA

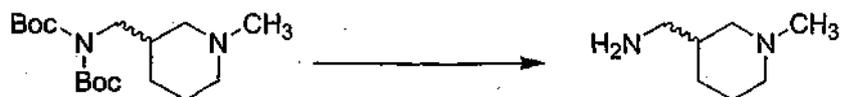
20

Se disolvieron 3-(bromometil)-1-metilpiperidina (1,5 g, 7,81 mmoles) (del Ejemplo Preparativo 244, Etapa A anterior) y di-*tert*-butiliminodicarboxilato (1,697 g, 7,81 mmoles) en acetonitrilo anhidro (25 ml). Se añadieron carbonato de cesio (5,1 g, 15,6 mmoles) y yoduro de litio (52 mg, 0,391 mmoles) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (30 x 5 cm) usando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilpiperidina (1,331 g, 52 %): BAREM: m/z 329,2 (MH⁺); BARAREM: m/z 329,2438 (MH⁺). Calculado. para C₁₇H₃₃N₂O₄: m/z 329,2440; δ_H (CDCl₃) 1,10 (1H, m, CH₂), 1,54 (18H, s, -COOC(CH₃)₃), 1,86 (2H, m, CH₂), 2,01 (1H, m, CH₂), 2,19 (1 H m, CH), 2,34 (2H, m a, CH₂), 2,59 (3H, -NCH₃), 3,19 (2H, m, CH₂) y 3,52/3,52 ppm (2H, -CH₂N-); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 28,5, 47,2; CH₂: 25,4, 28,3, 50,4, 56,8, 60,8; CH: 37,2; C: 83,0, 83,0, 153,5, 153,5.

25

30

A. 3-(AMINOMETIL)-1-METILPIPERIDINA



35

Se disolvió 3-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)-1-metilpiperidina (500 mg, 1,52 mmoles) (del Ejemplo Preparativo 244, Etapa B anterior) en metanol (7,5 ml) y se añadió ácido sulfúrico conc. al 10 % (v/v) en 1,4-dioxano (19,75 ml). La solución se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió metanol (300 ml), seguido de resina BioRad AG1-X8 (forma OH⁻) hasta que el pH fue de ~10. La resina se retiró por filtración y se lavó con metanol (200 ml, 2 veces). Los eluatos combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 x 2,5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 10 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 3-(aminometil)-1-metilpiperidina (69,2 mg, 35 %): BAREM: m/z 129,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 129,1392 (MH⁺). Calculado para C₇H₁₇N₂: m/z 129,1392; δ_H (CDCl₃) 0,90 (2H, m, CH₂), 1,65 (2H, m, CH₂), 1,72 (1H, m, CH), 1,79 (1H, m, CH₂), 1,91 (1H, m, CH₂), 2,30 (3H, s, -NCH₃), 2,64 (2H, m, CH₂), 2,82 (1H, m, -CH₂NH₂) y 2,92 ppm (1H, m, -CH₂NH₂); δ_C (CDCl₃) CH₃: 46,7; CH₂: 25,2, 28,0, 46,3, 56,4, 60,3; CH: 39,9.

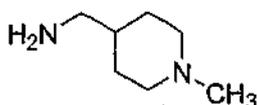
40

45

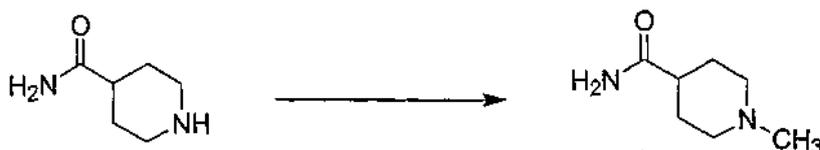
EJEMPLO PREPARATIVO 245:

4-(AMINOMETIL)-1-METILPIPERIDINA

50



A. 1-METILISONIPECOTAMIDA



5 Se disolvió isonipecotamida (10 g, 78,0 mmoles) en agua destilada (100 ml) y se añadió formaldehído acuoso al 37 % (7,6 ml, equivalente a 2,81 g de HCHO, 93,6 mmoles). Se añadió Pd-C al 10 % húmedo (8 cucharillas espátula) en atmósfera de argón y la mezcla se hidrogenó a 25 °C y 0,34 MPa durante 43 h. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y éste último se lavó con agua y metanol. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 x 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 8 %-10 %-20 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 1-

10 metilisonipecotamida (7,15 g, 64 %): BAREM: m/z 143,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 143,1184 (MH⁺). Calculado para C₇H₁₅N₂O: m/z 143,1184; δ_H (d₆-DMSO) 1,50/1,57 (4H, m, CH₂), 1,76/1,94 (4H, m, CH₂), 2,10 (3H, s, -NCH₃), 2,72 (1H, m, CH) y 6,68/7,18 ppm (2H, m, CONH₂); δ_C (d₆-DMSO) CH₃: 41,2; CH₂: 28,5, 28,5, 54,9, 54,9; CH: 46,2; C: 176,7.

15 B. 4-(AMINOMETIL)-1-METILPIPERIDINA



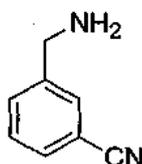
20 Se disolvió 1-metilisonipecotamida (6,75 g, 47,5 mmoles) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 245, Etapa A anteriormente) en THF anhidro (350 ml) y la mezcla resultante se añadió en porciones a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,8 g, 47,5 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a 66 °C durante 25 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua destilada (1,88 ml) gota a gota a la mezcla agitada a 0 °C, seguida de hidróxido de sodio acuoso al 20 % (1,42 m) y después agua destilada (6,75 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró

25 y los sólidos se lavaron con THF y diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y se sometieron a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 x 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 15 %-20 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 4-(aminometil)-1-metilpiperidina (0,678 g, 11 %): BAREM: m/z 129,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 129,1389 (MH⁺). Calculado para C₇H₁₇N₂: m/z 129,1392; δ_H (d₆-DMSO): 2,08 ppm (3H, s, -NCH₃); δ_C (d₆-DMSO): CH₃: debajo de los picos de DMSO; CH₂: 29,6, 29,6, 46,7, 55,2, 55,2; CH: 46,2.

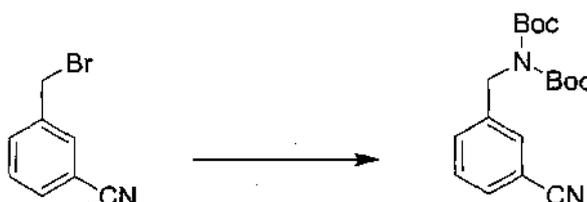
30

EJEMPLO PREPARATIVO 246:

35 3-(AMINOMETIL)BENZONITRILO



A. 3-(Di-*tert*-BUTOXICARBONILAMINO)BENZONITRILO



40 Se disolvieron 3-(bromometil)benzonitrilo (5 g, 25,5 moles) y di-*tert*-butiliminodicarboxilato (5,54 g, 25,5 mmoles) en THF anhidro (50 ml) y se añadieron carbonato de cesio (16,62 g, 25,5 mmoles) y yoduro de litio (170,5 mg, 1,275 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 22 h y la reacción se trató como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 89, Etapa B anteriormente. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (60

45

× 5 cm) usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para proporcionar 3-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)benzonitrilo (7,39 g, 87 %): BAREM: m/z 333,2 (MH⁺); BARAREM: m/z 333,1815 (MH⁺); Calculado para C₁₈H₂₅N₂O₄: m/z 333,1814; δ_H (CDCl₃) 1,52 (18H, s, -COOC(CH₃)₃), 4,84 (2H, s, CH₂), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,60 (2H, m, Ar-H) y 7,65 ppm (1H, m, Ar-H); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1; CH₂: 48,4; CH: 129,2, 131,0, 131,0, 131,9; C: 83,2, 83,2; 112,5, 118,8, 140,1, 152,5, 152,5.

B. 3-(AMINOMETIL)BENZONITRILO

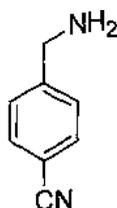


10 Se disolvió 3-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)benzonitrilo (2 g, 6,0 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 246, Etapa A anteriormente) en metanol (30 ml) y se añadió (ácido sulfúrico conc. al 10 % en 1,4-dioxano) al 10 % (v/v) (79 ml). La solución se agitó a 25 °C durante 0,25 h y se trató como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 89, Etapa C anteriormente). El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (15 × 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 3 %-diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (651,4 mg, 82 %): BAREM: m/z 133,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 133,0762 (MH⁺).
15 Calculado para C₈H₉N₂: m/z 133,0766; δ_H (CDCl₃) 2,57 (2H, s, -CH₂NH₂), 3,92 (2H, s, -CH₂NH₂), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H) y 7,64 ppm (1H, m, Ar-H); δ_C (CDCl₃) CH₂: 45,2; CH: 129,4, 130,7, 130,7, 131,8; C: 112,4, 118,8, 143,8.

20

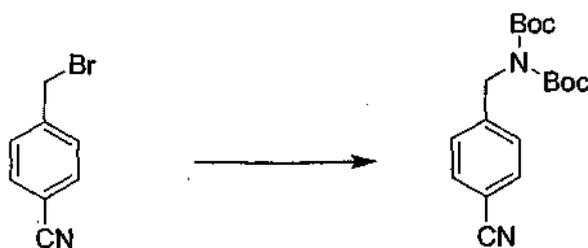
EJEMPLO PREPARATIVO 247:

4-(AMINOMETIL)BENZONITRILO



25

A. 3-(Di-*tert*-BUTOXICARBONILAMINOMETIL)BENZONITRILO

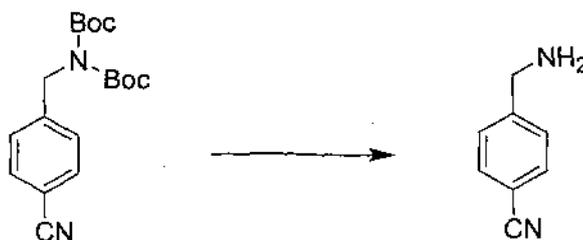


30

35 Se disolvieron 4-(bromometil)benzonitrilo (5 g, 25,5 mmoles) y di-*tert*-butiliminodicarboxilato (5,54 g, 25,5 mmoles) en THF anhidro (50 ml) y se añadieron carbonato de cesio (16,62 g, 25,5 mmoles) y yoduro de litio (170,5 mg, 1,275 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 23 h y la reacción se trató como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 244, Etapa B anteriormente). El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (50 × 5 cm) usando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para proporcionar 4-(di-*tert*-butoxicarbonilaminometil)benzonitrilo (7,07 g, 83 %): BAREM: m/z 333,2 (MH⁺); BARAREM: m/z 333,1816 (MH⁺). Calculado para C₁₈H₂₅N₂O₄: m/z 333,1814; δ_H (CDCl₃) 1,45 (18H, s, -COOC(CH₃)₃), 4,81 (2H, s, CH₂), 7,37 (2H, d, Ar-H) y 7,62 ppm (2H, d, Ar-H); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1, 28,1; CH₂: 49,2; CH: 127,8, 127,8, 132,3, 132,3; C: 83,2, 83,2, 111,1, 118,9, 144,1, 152,4, 152,4.

40

B. 4-(AMINOMETIL)BENZONITRILO



Se disolvió 4-(di-*tert*-butoxicarbonylamino)metil)benzonitrilo (2 g, 6,0 mmoles) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 247, Etapa A anteriormente) en TFA (4 ml) y la solución se agitó a 25 °C durante 0,25 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice (15 × 5 cm) usando (hidróxido de amonio conc. al 10 % en metanol) al 3 %-diclorometano como eluyente para proporcionar 4-(aminometil)benzonitrilo (108 mg, 68 %): BAREM: m/z 133,1 (MH⁺); BARAREM: m/z 133,0764 (MH⁺). Calculado para C₈H₉N₂: m/z 133,0766; δ_H (CDCl₃) 2,04 (2H, s, -CH₂NH₂), 3,89 (2H, s, -CH₂NH₂), 7,40 (2H, d, Ar-H) y 7,59 ppm (2H, d, Ar-H); δ_C (CDCl₃) CH₂: 45,7; CH: 127,8, 127,8, 132,4, 132,4; C: 110,6, 118,9, 148,0.

EJEMPLO PREPARATIVO 248



A una solución de (1S,2S)-2-benciloxiciclopentil amina (1,5 g, 7,84 mmol) en MeOH (50 ml) a ta se le añadió Pd/C al 10 % (humedad del 50 %, 1,0 g) seguido de la adición gota a gota de HCl conc. (0,7 ml). La mezcla se agitó en un globo de H₂ durante 14 h y el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con MeOH (10 ml, 2 veces) y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 0,97 g (90 %) de un semisólido de color amarillo; M+H (base libre) = 102.

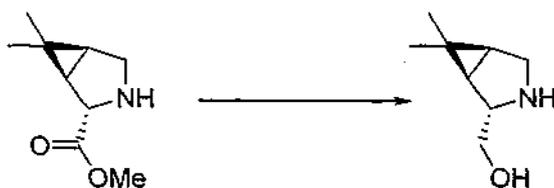
EJEMPLOS PREPARATIVOS 249-251

De forma análoga al Ejemplo Preparativo 248, las cicloalquil aminas protegidas con bencilo (Columna 2) se convirtieron en los derivados de clorhidrato de aminocicloalcanol deseados (Columna 3) que se enumeran en la Tabla 17.

TABLA 17

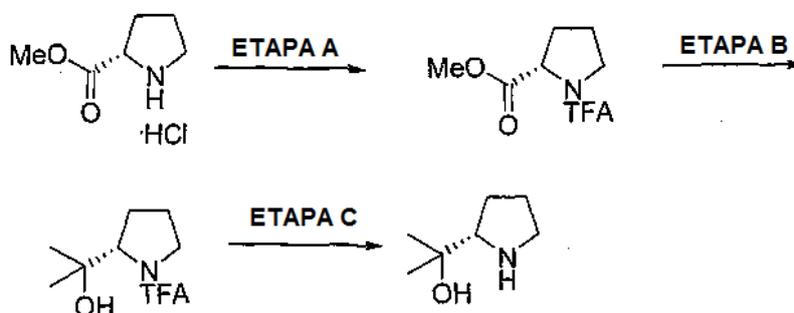
Ej.	Columna 2 (Amina)	Columna 3 (Método de escisión)	COMPUESTO M+H
249			M+H = 102 (base libre)
250			M+H = 116 (base libre)
251			M+H = 116 (base libre)

30 EJEMPLO PREPARATIVO 252



5 A una solución de éster (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.* (1999), 64, 330) (0,5 g, 2,43 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió LiAlH₄ (0,37 g, 9,74 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató secuencialmente con H₂O (1 ml), NaOH 1 M (1 ml) y H₂O (3 ml). Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) a la mezcla que se agitó vigorosamente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite que se lavó generosamente con CH₂Cl₂ (5 ml, 3 veces). El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 0,41 g (85 %) de un sólido de color amarillo/naranja. M+H = 142.

10 EJEMPLO PREPARATIVO 253:



15 Etapa A:

15 A una solución de clorhidrato de éster metílico de *L*-prolina (0,50 g, 3,0 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (1,1 ml, 7,55 mmol) seguido de TFAA (0,56 ml, 3,92 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se añadió HCl 1 N (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución NaHCO₃ sat. ac. (25 ml, 1 vez) y salmuera (25 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,72 g (100 %) de un aceite de color amarillo. M+H = 226. El material en bruto se recogió en la Etapa B sin purificación adicional.

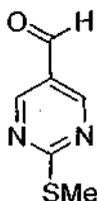
20 ETAPA B:

25 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 253, Etapa A (0,68 g, 3,0 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió MeMgI (5,1 ml, 3,0 M en Et₂O) gota a gota durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a ta después de lo cual la mezcla se inactivó mediante la adición de solución NH₄Cl sat. ac. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo resultante se agitó con EtOAc (100 ml) durante 45 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,68 g (100 %) de un aceite de color amarillo/naranja. M+H = 226. El material en bruto se recogió en la Etapa C sin purificación adicional.

30 ETAPA C:

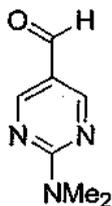
35 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo Preparativo 253, Etapa B (0,68 g, 3,0 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió una solución de KOH (0,68 g, 12,1 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h y a ta durante 72 h después de lo cual la mezcla se concentró a sequedad. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc (50 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min y se filtró. Este procedimiento se repitió 2 veces más y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 128 mg (33 %) de un aceite de color granate/naranja. M+H = 130. Este material se utilizó sin purificación en la etapa de acoplamiento posterior.

40 EJEMPLO PREPARATIVO 254:



El aldehído se preparó de acuerdo con el procedimiento de Gupton (*J. Heterocyclic Chem* (1991), 28, 1281).

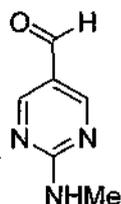
EJEMPLO PREPARATIVO 255



5

Usando el aldehído del Ejemplo Preparativo 254, se empleó el procedimiento de Gupton (*J. Heterocyclic Chem.* (1991), 28, 1281) para preparar el aldehído del título.

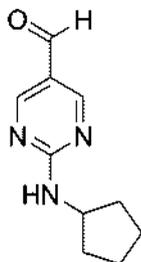
10 EJEMPLO PREPARATIVO 256



15

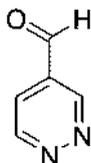
El aldehído del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ragan *et. al.* *Synlett* (2000), 8, 1172-1174.

EJEMPLO PREPARATIVO 257



20 La reacción del clorhidrato de ciclopentil guanidina conocido (*Org. Lett.* (2003), 5, 1369-1372) en las condiciones de Ragan (*Synlett* (2000), 8, 1172-1174) proporcionó el aldehído del título.

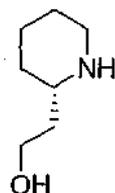
EJEMPLO PREPARATIVO 258



25

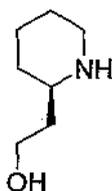
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la bibliografía conocida *Monatshefte fur Chemie* (1973), 104, 1372-1382.

30 EJEMPLO PREPARATIVO 500



Se añadió piperidin-2-etanol (127 g, 980 mmol) en EtOH al 95 % (260 ml) a ácido (S)-(+)-canforsulfónico (228,7 g, 1,0 eq.) en EtOH al 95 % (150 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo. A la solución caliente se le añadió Et₂O (600 ml) y la solución se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 3 días. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron al vacío (25 g): pf 173-173 °C (bibl. 168 °C). Después, la sal se disolvió en NaOH (3 M, 100 ml) y se agitó durante 2 horas y la solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml, 5 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-piperidin-2-etanol (7,8 g) una porción del cual se recrystalizó en Et₂O: pf = 69-70 °C (bibl. 68-69 °C); [α]_D = 14,09 ° (CHCl₃, c = 0,2).

EJEMPLO PREPARATIVO 501



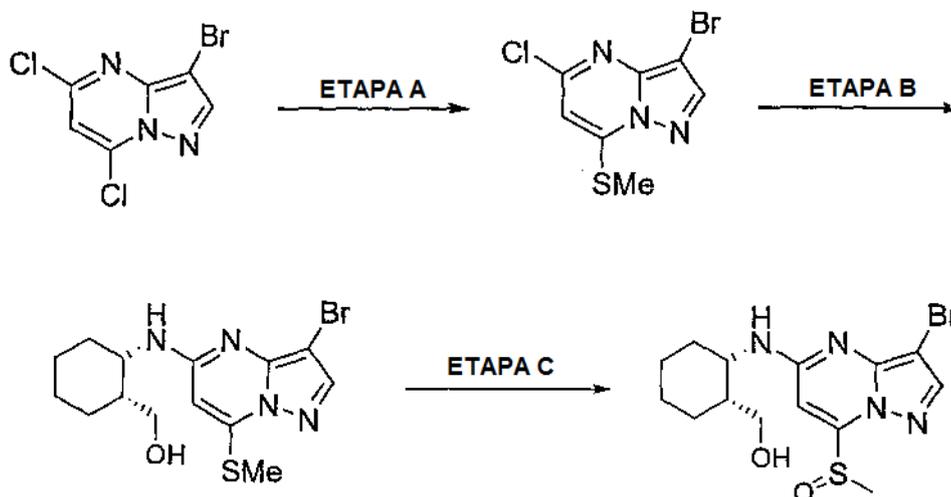
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 500, sustituyendo solamente por el ácido (R)-(-)-canforsulfónico, se preparó (R)-piperidin-2-etanol. (1,27 g): [α]_D = 11,3 ° (CHCl₃, c = 0,2).

EJEMPLO PREPARATIVO 502



A un frasco a presión cargado con una solución de cis-(1R,2S)-(+)-2-(bencilamino)ciclohexanometanol (1 g, 4,57 mmol) en MeOH (35 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20 % en peso (0,3 g, humedad del >50 %) en una porción. La mezcla se agitó a 0,34 MPa de H₂ en un aparato de hidrogenación Parr durante 12 h. La mezcla se purgó con N₂ y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se lavó generosamente con MeOH (25 ml, 2 veces) y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 0,57 g (97 %) de un sólido de color blanco. M+H = 130.

EJEMPLO PREPARATIVO 503



Etapa A:

5 A una solución de aducto de 3-Br (1,1 g, 4,1 mmol) del Ejemplo Preparativo 142 en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió CH₃SNa (0,32 g, 4,53 mmol) en una porción. La mezcla heterogénea se agitó durante 72 h a ta y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (30 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml, 1 vez) y se secó (Na₂SO₄). La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,0 g (88 %) de un sólido de color amarillo. pf 150-152 °C; M+H = 280. Este material se recogió en la Etapa B sin purificación adicional.

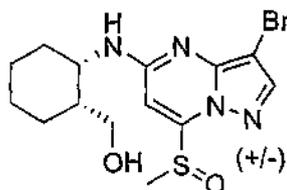
10 Etapa B:

15 A una solución de derivado de tiometilo (1,5 g, 5,37 mmol) de la Etapa A en dioxano/DIPEA (15 ml/4 ml) a ta se le añadió el amino alcohol (1,3 g, 8,06 mmol) del Ejemplo Preparativo 10. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH (30:1) como eluyente para proporcionar 1,8 g de producto (90 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. Pf 167-169 °C; M+H = 373.

Etapa C:

20 A una solución de derivado de tiometilo (2,2 g, 5,92 mmol) de la Etapa B en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C se le añadió MCPBA (1,53 g, 8,9 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C después de lo cual se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución NaHCO₃ sat. ac. (15 ml) y salmuera (15 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,0 g de un sólido de color marrón (87 %). Pf 181-183 °C; M+H = 388.

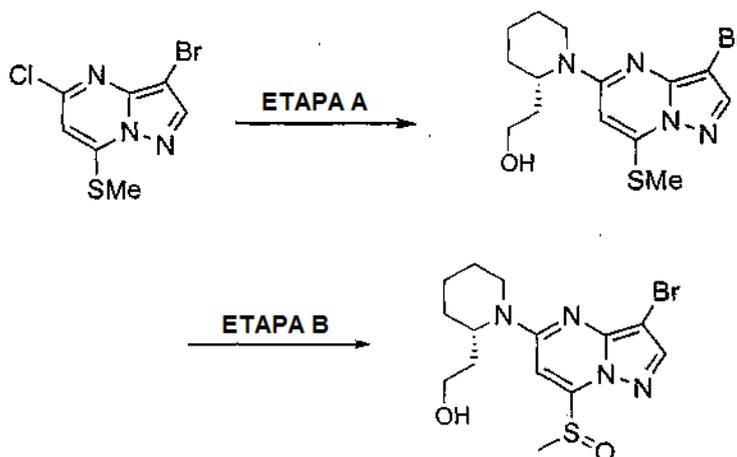
25

EJEMPLO PREPARATIVO 504

30 El compuesto del título (racémico) se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 503 excepto por la sustitución por el clorhidrato de cis-hidroxiometil-1-ciclohexilamina disponible en el mercado en la Etapa B.

EJEMPLO PREPARATIVO 505

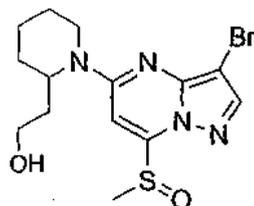
35

Etapa A:

40 Mediante el tratamiento del derivado de tiometilo (2,0 g, 7,2 mmol) de la Etapa A del Ejemplo Preparativo 503 con (S)-piperidin-2-etanol (1,2 g, 9,3 mmol) del Ejemplo Preparativo 500 en condiciones idénticas a las descritas en la Etapa B del Ejemplo Preparativo 503, se prepararon 0,90 g (34 %) del compuesto del título en forma de un semisólido. Pf 173-175 °C. M+H = 372.

Etapa B:

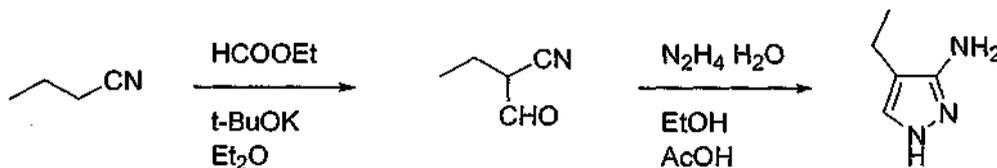
5 Siguiendo el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo Preparativo 503, el derivado de tiometilo (0,30 g, 0,81 mmol) se trató con MCPBA (0,21 g, 1,2 mmol) para proporcionar 0,31 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo. M+H = 388.

EJEMPLO PREPARATIVO 506

10 El compuesto del título (racémico) se preparó de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 505, excepto por la sustitución por el piperidin-2-etanol disponible en el mercado. M+H = 388.

EJEMPLO PREPARATIVO 507

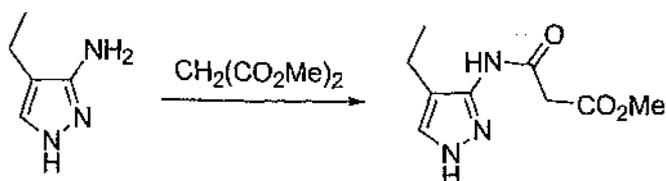
15



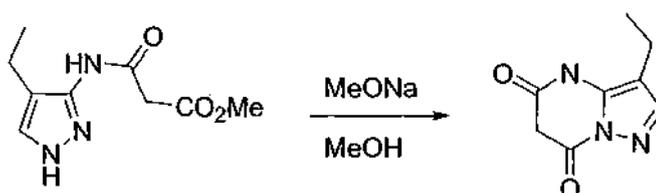
20 Se agitó t-BuOK (112,0 g, 1,00 mol) en atmósfera de N₂ en Et₂O seco (3,0 l) en un matraz de 5 l equipado con un embudo de adición. Una mezcla de butironitrilo (69,0 g, 1,00 mol) y formiato de etilo (77,7 g, 1,05 mol) se añadió gota a gota durante 3 horas, después la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió AcOH (57 ml), la mezcla se filtró y el sólido se lavó con Et₂O (500 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a temperatura ambiente en un rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (95,1 g). El aceite se disolvió en EtOH seco (100 ml), se añadió monohidrato de hidrazina al 99 % (48 ml), después se añadió AcOH (14 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂:NH₃ 7 N en MeOH. Se obtuvieron 22,4 g (20 %) de 3-amino-4-etilpirazol en forma de un aceite transparente que solidificó tras dejarlo en reposo.

EJEMPLO PREPARATIVO 508

30

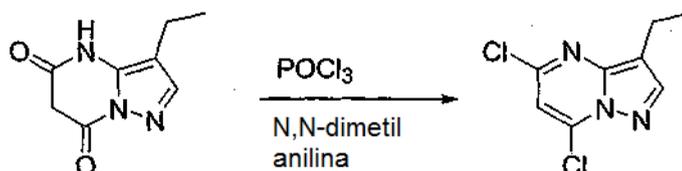
Etapa A:

35 Se agitaron el pirazol del Ejemplo Preparativo 507 (9,80 g) y malonato de dimetilo (45 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 horas. El exceso de malonato de dimetilo se evaporó en el vacío y el residuo se sometió a cromatografía con CH₂Cl₂:MeOH 15:1 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (10,6 g, 57 %). CLEM: MH⁺ = 212.

Etapa B:

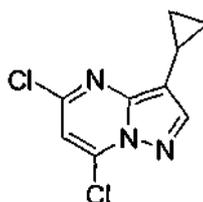
Se añadió MeOH seco (200 ml) en atmósfera de N₂ a una mezcla de la amida de la Etapa A (11,9 g, 56,4 mmol) y metóxido de sodio (4,57 g, 84,6 mmol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo en atmósfera de N₂ durante 5 horas, se enfrió a ta y se concentró. Se añadió HCl (20 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo se suspendió en H₂O (300 ml). El sólido se retiró por filtración, se lavó sobre el filtro con 300 ml de H₂O, 2 veces, y se secó en el vacío a 100 °C. Se obtuvieron 7,40 g (73 %) de un sólido de color crema. CLEM: MH⁺ = 180.

Etapa C:



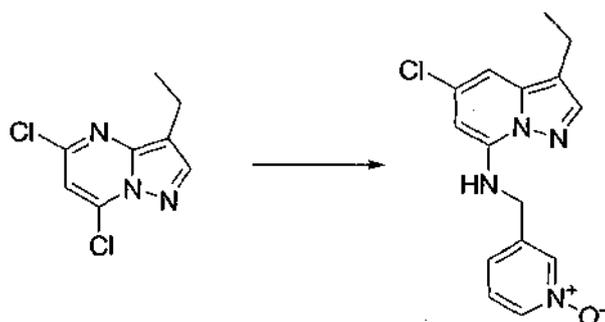
Se añadieron POCl₃ (100 ml) y N,N-dimetilanilina (20 ml) en atmósfera de N₂ a la dicetona de la Etapa B (7,70 g) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas en atmósfera de N₂. Después, se enfrió a ta, se vertió cuidadosamente sobre 1 l de hielo picado y se extrajo con EtOAc (500 ml, 2 veces). Los extractos se lavaron con H₂O (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía con CH₂Cl₂ para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (8,20 g, 90 %). CLEM: MH⁺ = 216.

EJEMPLO PREPARATIVO 508.10



Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 508, sustituyendo solamente por el compuesto del Ejemplo Preparativo 1, se preparó el compuesto anterior. CLEM: MH⁺ = 228.

EJEMPLO PREPARATIVO 509

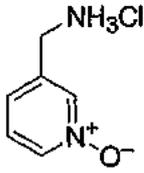
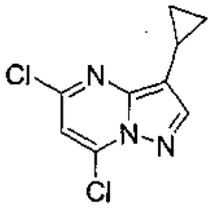
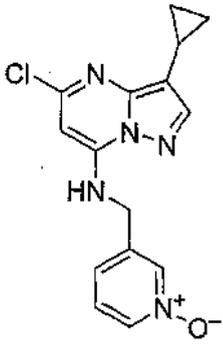
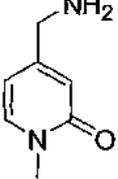
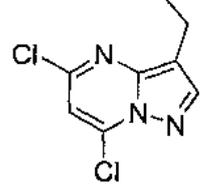
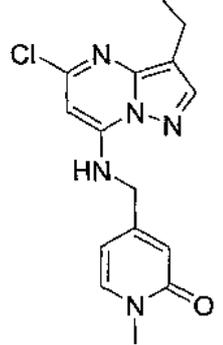
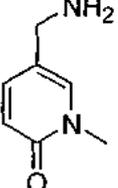
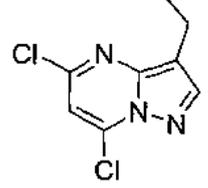
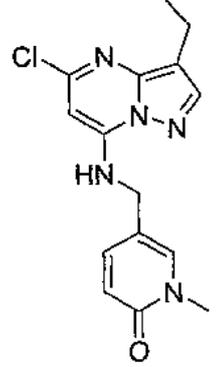
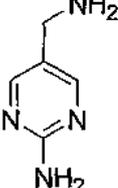
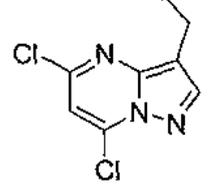
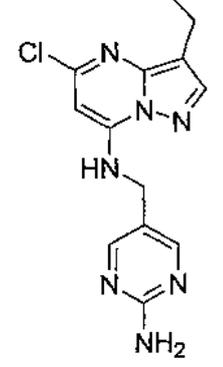


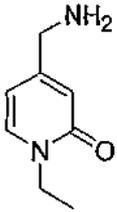
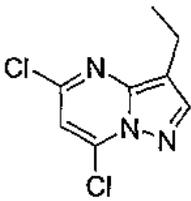
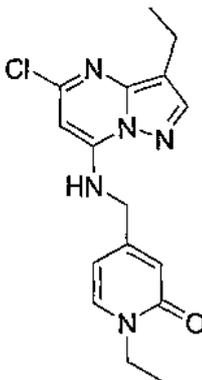
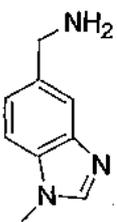
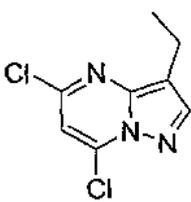
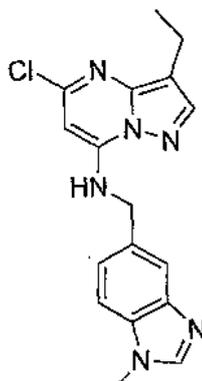
Una mezcla del dicloruro del Ejemplo Preparativo 508 (3,13 g, 14,5 mmol), la amina.HCl del Ejemplo Preparativo (3,00 g, 18,9 mmol), DIPEA (7,5 ml) y NMP seco (40 ml) además de dioxano seco (40 ml), se agitó a 60 °C durante 4 días en atmósfera de N₂. Los disolventes se retiraron por destilación en el vacío y el residuo se sometió a cromatografía con EtOAc:MeOH 6:1 y después se volvieron a someter a cromatografía con CH₂Cl₂:MeOH 12:1. El sólido obtenido de este modo se suspendió en H₂O (100 ml), se filtró, se lavó sobre el filtro con H₂O (100 ml, 2 veces) y se secó en el vacío. Se obtuvo un sólido de color rosa pálido (2,37 g, 54 %). M+H = 304.

EJEMPLOS PREPARATIVOS 510-516

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 509, sustituyendo solamente por las aminas de la Columna 2 de la Tabla 500 y los cloruros que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 500, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 4 de la Tabla 500.

TABLA 500

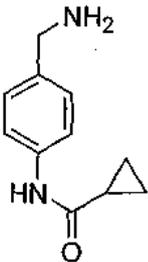
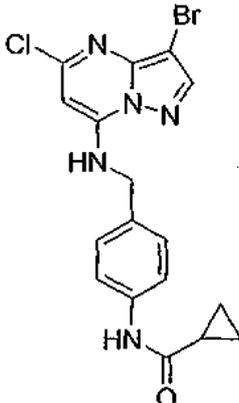
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	Columna 4	COMPUESTO
510				M+H = 316
512				M+H = 318
513				M+H = 318
514				

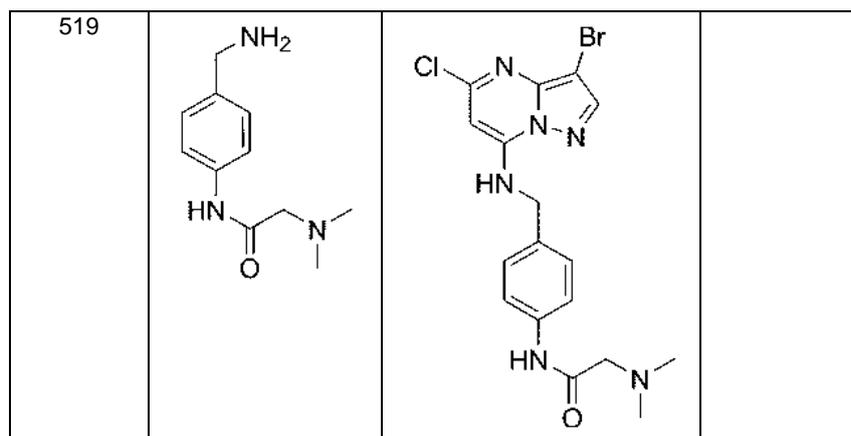
515				M+H = 332
516				

EJEMPLO PREPARATIVO 517:

- 5 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 184, sustituyendo solamente por las aminas de la Columna 2 de la Tabla 501, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 501.

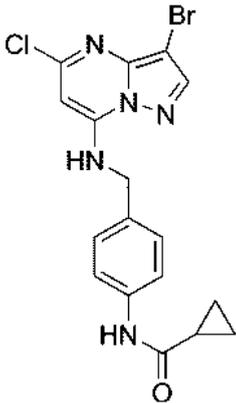
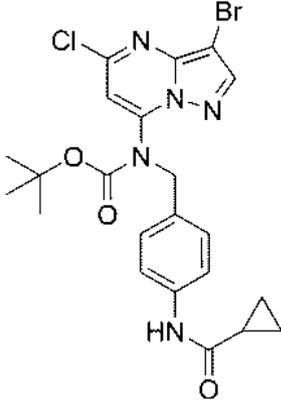
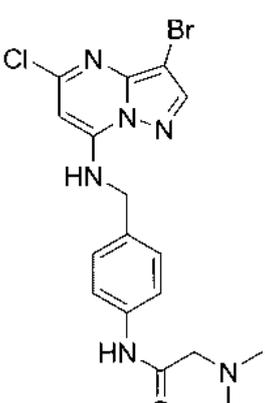
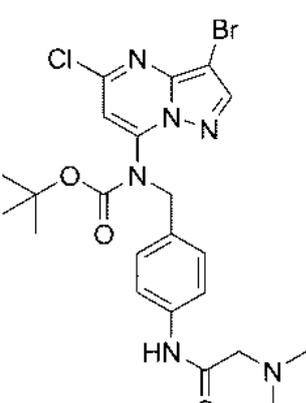
TABLA 501

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
518			M+H = 422.1

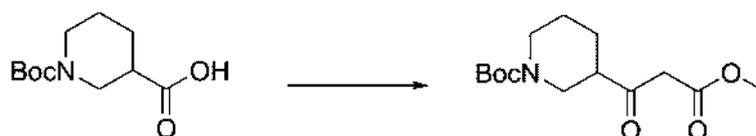
EJEMPLO PREPARATIVO 520-521:

- 5 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 192, sustituyendo solamente por los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 502, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 502.

TABLA 502

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	COMPUESTO
520			M+H = 522,1
521			M+H = 539,1

10

EJEMPLO PREPARATIVO 10-K:

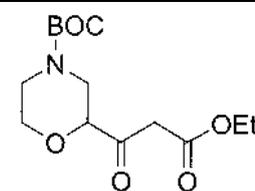
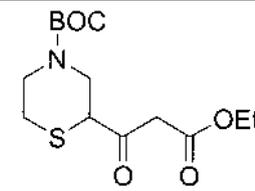
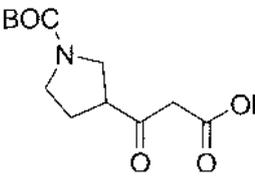
Se añadió SOCl_2 (18,5 ml) lentamente en atmósfera de N_2 a una mezcla agitada del ácido (50,0 g, 218 mmol) y piridina (44,0 ml) en CH_2Cl_2 anhidro (60 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min, después se añadieron ácido de Meldrum (35,0 g, 243 mmol) y DMAP (66,6 g, 546 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 durante 1 h. Después, se añadió Et_2O (2 l), la mezcla se lavó con HCl 1 M (500 ml, 3 veces), salmuera (500 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (580 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1 como eluyente. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido (26,5 g, 43 %).

10 EJEMPLOS PREPARATIVOS 10-K-40-K:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 10-K, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 2 de la Tabla 10-K.

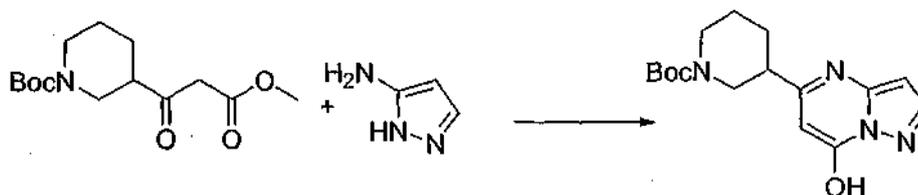
15

TABLA 10-K

Ej. Prep.	Columna 2
20-K	
30-K	
40-K	

20 EJEMPLO PREPARATIVO 100-K:

20



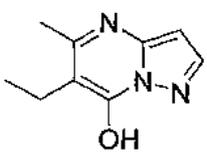
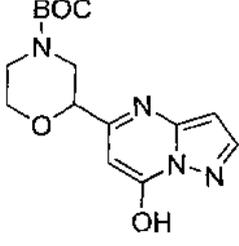
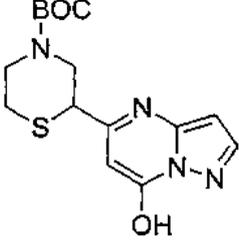
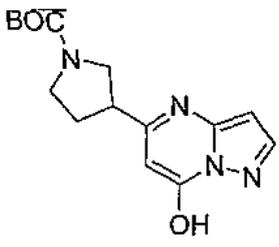
Una mezcla del b-cetoéster del Ejemplo Preparativo 10-K (20,0 g, 70,1 mmol) y 3-aminopirazol (5,40 g, 65,0 mmol) en tolueno anhidro (60 ml) se agitó y se sometió a reflujo en atmósfera de N_2 durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (15,0 g, 73 %). CL-EM: 319 [M+H].

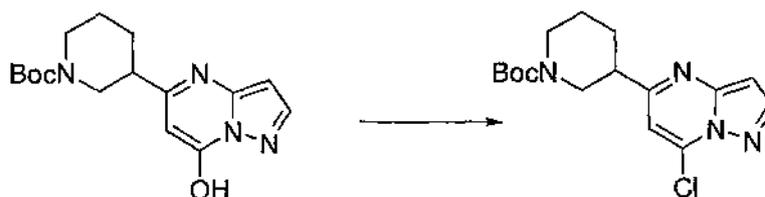
25

EJEMPLO PREPARATIVO 101-K 104-K:

30 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 100-K, combinando 3-aminopirazol con los correspondientes β -cetoésteres, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 2 de la Tabla 10-K.

TABLA 100-K

Ej. Prep.	Columna 2
101 -K	
102-K	
103-K	
104-K	

EJEMPLO PREPARATIVO 200-K:

5

Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 100-K (12,50 g, 39,3 mmol), N,N-dimetilanilina (15,5 ml) y POCl₃ (125 ml) se agitó a 25 °C durante 4 días. El exceso de POCl₃ se evaporó y el residuo se vertió en NaHCO₃ saturado acuoso (600 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml, 3 veces), los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc 8:1 como eluyente. Se obtuvo una cera de color amarillo pálido (9,41 g, 71 %). CL-EM: 337 [M⁺].

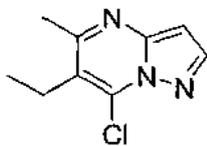
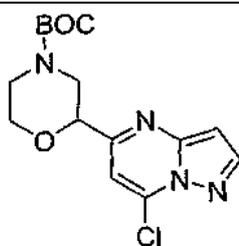
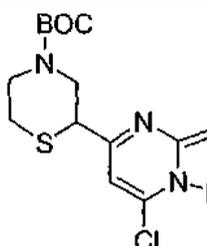
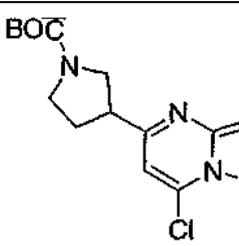
10

EJEMPLO PREPARATIVO 201-K 204-K:

15

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 200-K, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 2 de la Tabla 200-K.

TABLA 200-K

Ej. Prep.	Columna 2
201-K	
202-K	
203-K	
204-K	

EJEMPLO PREPARATIVO 300-K:

5

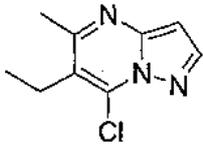
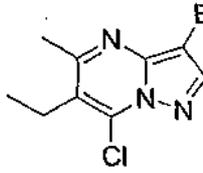
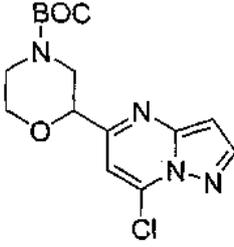
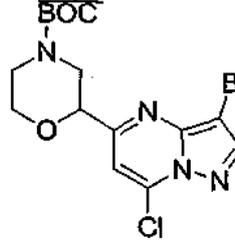
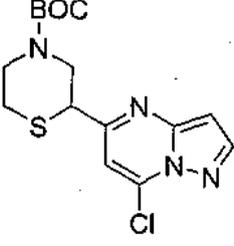
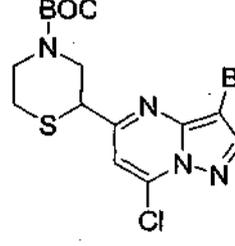
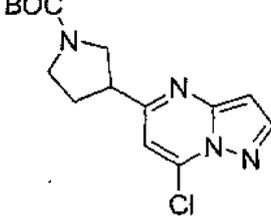
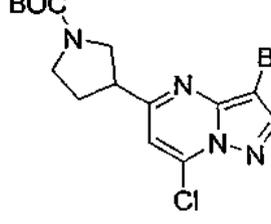
Una solución de NBS (4,03 g, 22,7 mmol) en CH₃CN anhidro (40 ml) se añadió en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 200-K (7,63 g, 22,7 mmol) en CH₃CN anhidro (60 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc 20:1 como eluyente. Se obtuvo una espuma sólida de color amarillo pálido (9,20 g, 97 %). CL-EM: 417 [M+H].

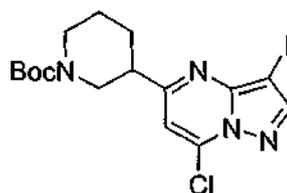
10

EJEMPLO PREPARATIVO 301-K - 304-K:

15 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 300-K, sustituyendo solamente por los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 300-K, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 3 de la Tabla 300-K.

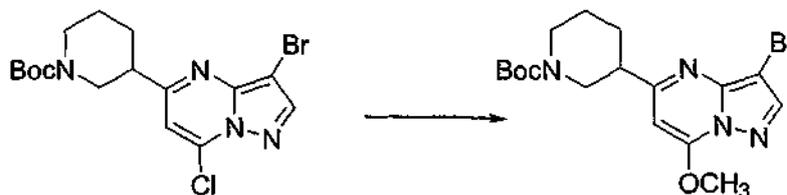
TABLA 300-K

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
301-K		
302-K		
303-K		
304-K		

EJEMPLO PREPARATIVO 303-K:

5

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 300-K, sustituyendo solamente por N-yodosuccinimida se preparó el compuesto anterior.

10 EJEMPLO PREPARATIVO 400-K:

Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 300-K (8,00 g, 19,3 mmol) y MeONa (2,16 g, 40,0 mmol) en MeOH

anhidro (100 ml) se agitó durante 20 h. A continuación se añadió CH_2Cl_2 (200 ml), la mezcla se filtró a través de Celite, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (7,75 g, 98 %).

5 EJEMPLOS PREPARATIVOS 401-K - 405-K:

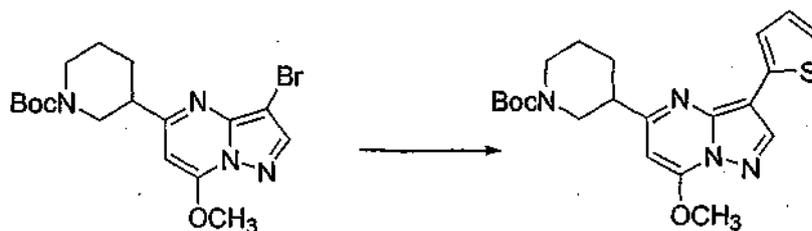
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 400-K, sustituyendo solamente por el compuesto que se muestra en la Columna 2 de la Tabla 400-K, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 400-K.

10

TABLA 400-K

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3
401-K		
402-K		
403-K		
404-K		
405-K		

EJEMPLO PREPARATIVO 500-K:



5 Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 400-K (600 mg, 1,46 mmol), ácido 2-tienilborónico (230 mg, 1,80 mmol), Pd[PPh₃]₄ (160 mg, 0,14 mmol) y Na₂CO₃ (466 mg, 4,40 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y H₂O (4 ml) se agitó y se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 20 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc 2:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (355 mg, 59 %). CL-EM: 415 [M⁺].

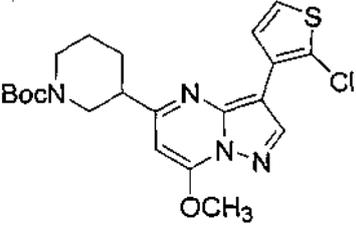
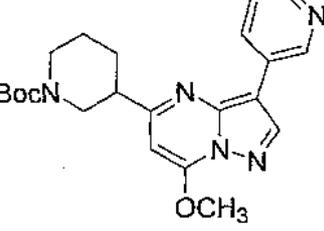
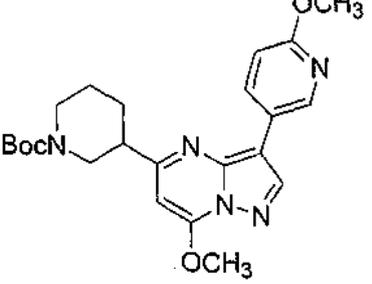
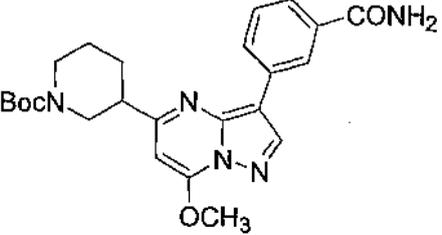
EJEMPLOS PREPARATIVOS 501-511-K:

10

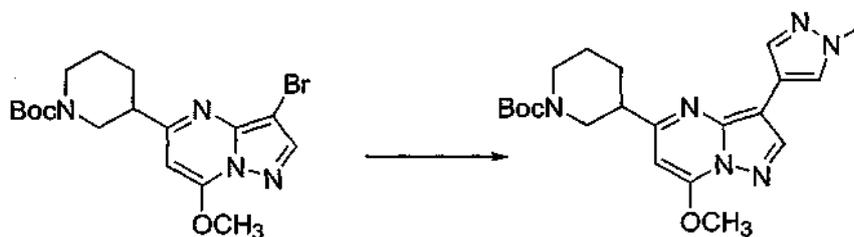
Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 500-K, sustituyendo solamente por el ácido borónico apropiado, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 2 de la Tabla 500-K.

TABLA 500-K

Ej. Prep.	Columna 2	DATOS
501-K		CLEM: MH ⁺ = 373
502-K		CLEM: MH ⁺ = 415
503-K		CLEM: MH ⁺ = 409
504-K		CLEM: MH ⁺ = 555

505-K		CLEM: $MH^+ = 429$
506-K		
507-K		CLEM: $MH^+ = 399$
508-K		CLEM: $MH^+ = 410$
510-K		CLEM: $MH^+ = 425$
511-K		CLEM: $MH^+ = 452$

EJEMPLO PREPARATIVO 520-K:



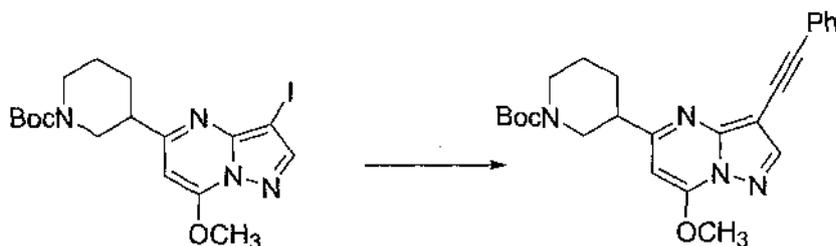
Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 400-K (1,23 g, 3,00 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-H-pirazol (850 mg, 4,00 mmol), Pd[PPh₃]₄ (348 mg, 0,30 mmol) y Na₂CO₃ (1,27 g, 12,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (36 ml) y H₂O (7,5 ml) se agitó y se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 20 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/MeOH 20:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color naranja pálido (740 mg, 60 %). CL-EM: 413 [M+H].

EJEMPLO PREPARATIVO 530-K - 533-K:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 520-K, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 530-K.

TABLA 530-K

Ej. Prep.	Columna 2	DATOS
530-K		LC-EM: 429 [M+H].
531-K		
532-K		
533-K		

EJEMPLO PREPARATIVO 550-K:

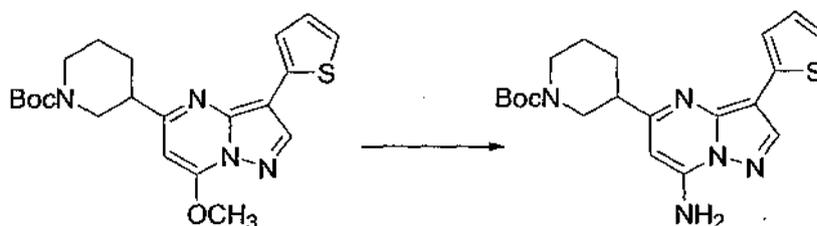
5 Una mezcla del compuesto del Ejemplo Preparativo 512-K (230 mg, 0,50 mmol), tributilfenilestaño (235 mg, 0,60 mmol) y Pd[PPh₃]₄ (58 mg, 0,05 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc 20:1 como eluyente. Se obtuvo una cera de color amarillo pálido (46 mg, 21 %). CL-EM: 433 [M⁺].

10 EJEMPLOS PREPARATIVOS 551-K - 552-K:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 550-K, sustituyendo solamente por el reactivo de tributilestaño apropiado, se prepararon los compuestos proporcionados en la Columna 2 de la Tabla 550-K.

15

TABLA 550-K		
Ej. Prep.	Columna 2	DATOS
551-K		CLEM: MH ⁺ = 371
552-K		CLEM: MH ⁺ = 416

EJEMPLO PREPARATIVO 600-K:

20

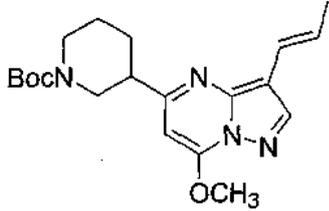
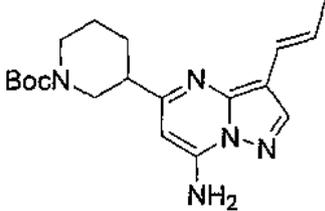
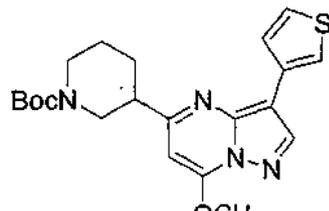
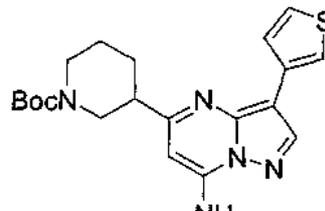
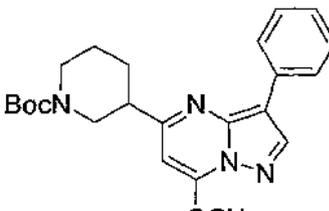
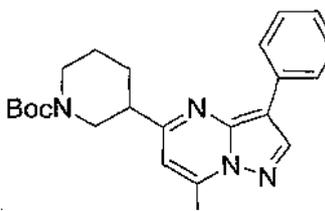
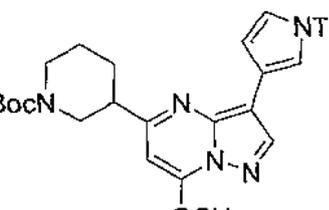
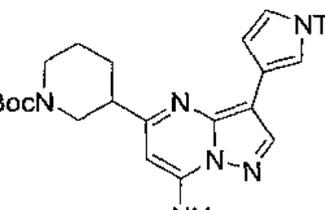
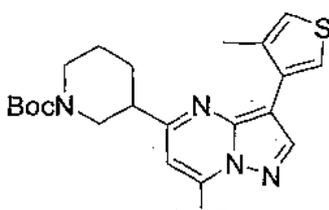
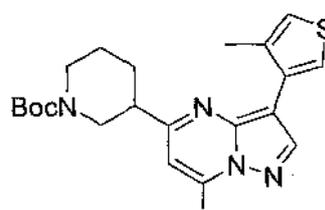
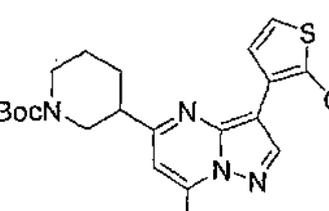
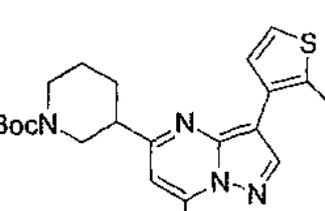
25 Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 500-K (350 mg, 0,85 mmol), NH₃ 2,0 M en 2-propanol (7,5 ml) y NH₄OH conc. acuoso (0,75 ml) se agitó en un recipiente a presión cerrado a 75 °C durante 3 días. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 50:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (143 mg, 42 %). CL-EM: 400 [M⁺].

EJEMPLO PREPARATIVO 601-K - 615-K:

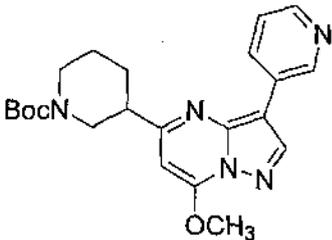
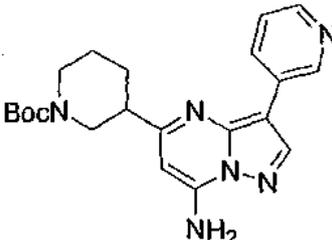
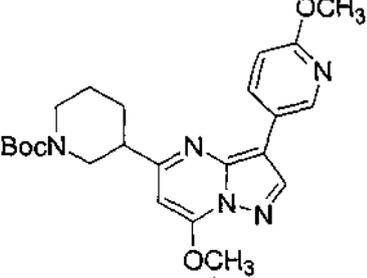
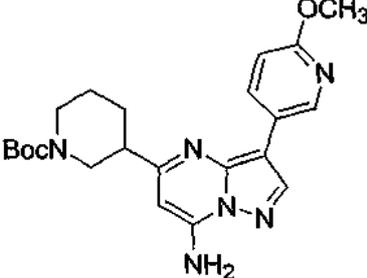
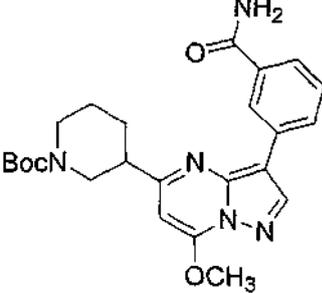
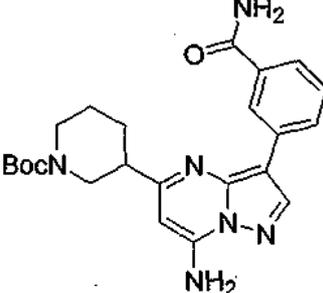
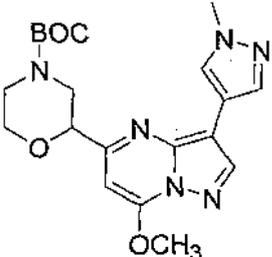
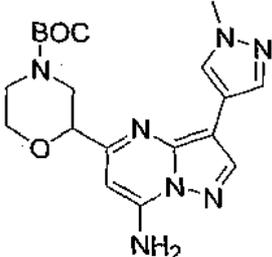
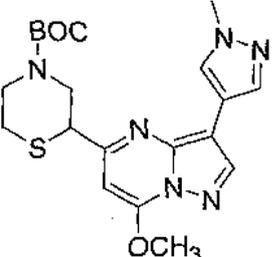
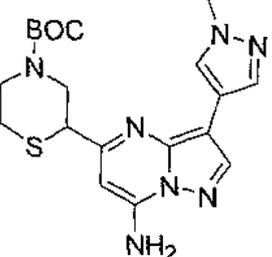
30 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 600-K, sustituyendo solamente por los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 600-K, se prepararon los compuestos proporcionados en la

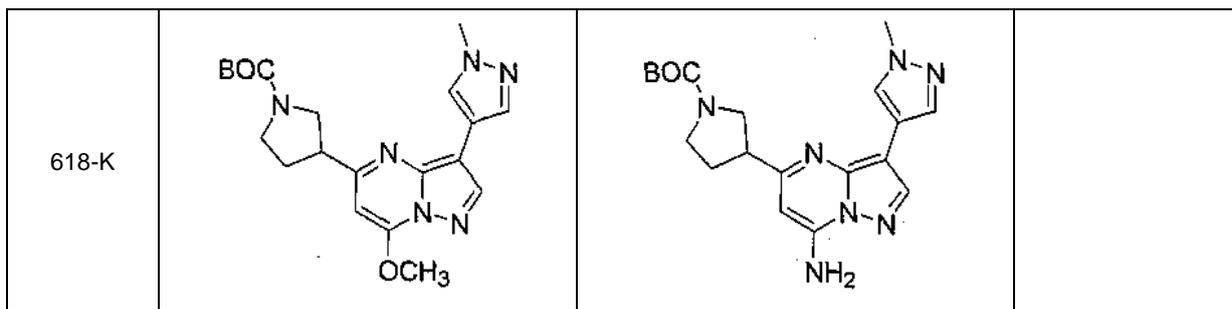
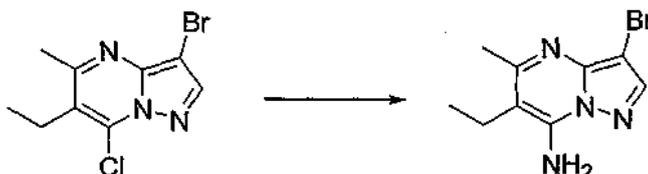
Columna 3 de la Tabla 600-K.

TABLA 600-K

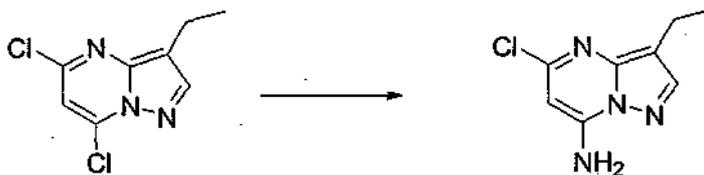
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
601-K			CLEM: MH ⁺ = 359
602-K			CLEM: MH ⁺ = 400
603-K			
604-K			CLEM: MH ⁺ = 540
605-K			CLEM: MH ⁺ = 414
606-K			CLEM: M+ = 434

607-K			CLEM: MH ⁺ = 414
608-K			CLEM: MH ⁺ = 356
609-K			CLEM: MH ⁺ = 418
610-K			CLEM: MH ⁺ = 401
611-K			CLEM: MH ⁺ = 398
612-K			CLEM: MH ⁺ = 384

613-K			CLEM: $MH^+ = 395$
614-K			CLEM: $MH^+ = 425$
615-K			CLEM: $MH^+ = 437$
616-K			
617-K			

EJEMPLO PREPARATIVO 650-K:

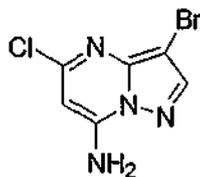
5 Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 201-K (100 mg, 0,37 mmol), NH₃ 2,0 M en 2-propanol (2,0 ml) y NH₄OH conc. acuoso (0,2 ml) se agitó en un recipiente a presión cerrado a 50 °C durante 2 días. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 30:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (38 mg, 41 %). CL-EM: 257 [M+2H].

EJEMPLO PREPARATIVO 660-K:

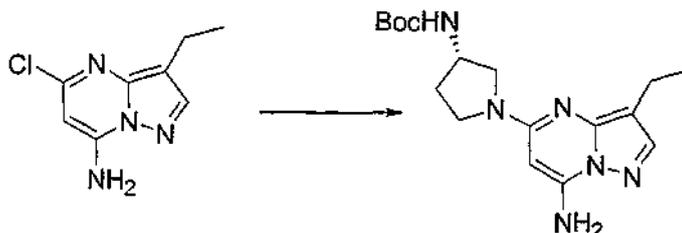
15 Una mezcla del material de partida (2,16 g, 10,0 mmol), NH₃ 2,0 M en 2-propanol (50,0 ml) y NH₄OH conc. acuoso (10,0 ml) se agitó en un recipiente a presión cerrado a 50 °C durante 2 días. Los disolventes se evaporaron, el sólido se suspendió en H₂O (100 ml), se filtró, se lavó sobre el filtro con H₂O (100 ml) y se secó en el vacío a 100 °C. Se obtuvo un sólido de color ligeramente beige (1,80 g, 91 %).

EJEMPLO PREPARATIVO 661-K:

20 Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 660-K, se preparó el compuesto que se proporciona a continuación.



25

EJEMPLO PREPARATIVO 662-K:

30

Una mezcla del producto del Ejemplo Preparativo 660-K (600 mg, 3,05 mmol), la amina (837 mg, 4,50 mmol) y

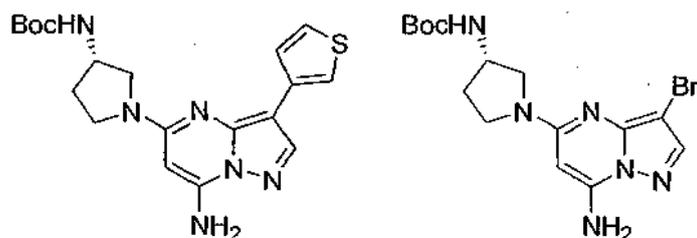
NaHCO₃ (756 mg, 9,00 mmol) en N-metilpirrolidona anhidra (4 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 140 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 25 °C, se añadió CH₂Cl₂ (15 ml) y la mezcla se filtró. Los disolventes del filtrado se retiraron por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc 2:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (1,01 g, 95 %).

5

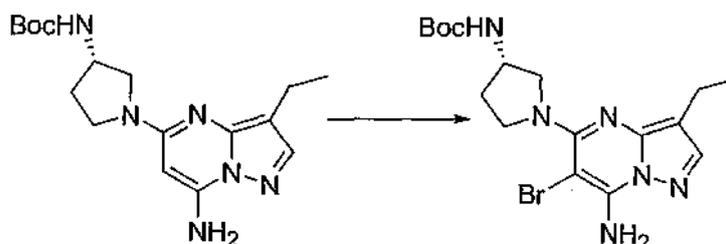
EJEMPLO PREPARATIVO 663-K:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 662-K, se prepararon los compuestos que se proporcionan a continuación.

10



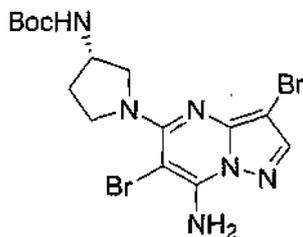
CL-EM: 401 [M+H].

15 **EJEMPLO PREPARATIVO 664-K:**

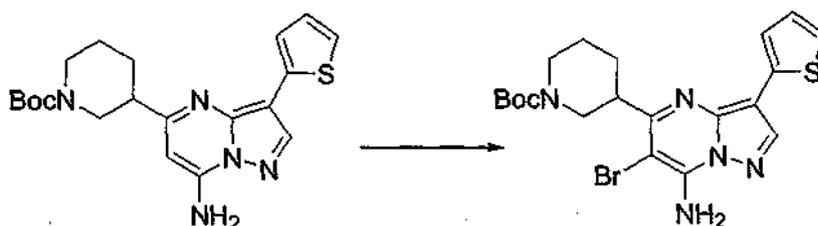
Una solución de NBS (142 mg, 0,80 mmol) en CH₃CN anhidro (5 ml) se añadió en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 662-K (400 mg, 0,90 mmol) en CH₃CN anhidro (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se agitó durante 18 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/tOAc 3:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (330 mg, 67 %).

25 **EJEMPLO PREPARATIVO 665-K:**

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 664-K, se preparó el compuesto que se proporciona a continuación.



30

EJEMPLO PREPARATIVO 700-K:

35

Una solución de Br₂ (16 mg) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto

del Ejemplo Preparativo 600-K (40 mg, 0,10 mmol) en $t\text{-BuNH}_2$ (2,0 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 10:1 como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanquecino (18 mg, 38 %). CL-EM: 480 [M+H].

5 EJEMPLO PREPARATIVO 701-712-K:

Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 700-K, sustituyendo solamente por los compuestos de la Columna 2 de la Tabla 700-K, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de la Tabla 700-K.

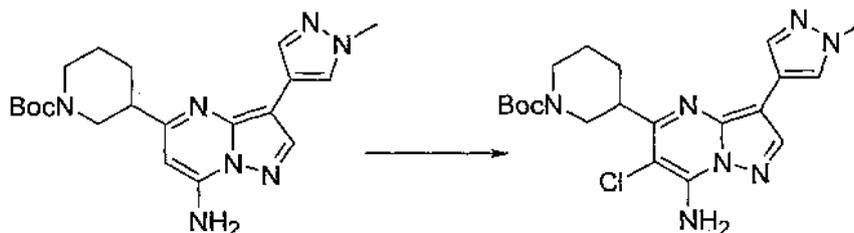
10

TABLA 700-K

Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	DATOS
701-K			CLEM: $\text{MH}^+ =$
702-K			
703-K			CLEM: $\text{MH}^+ =$
704-K			CLEM: $\text{M}^+ =$
705-K			CLEM: $\text{MH}^+ =$

706-K			CLEM: MH ⁺ =
707-K			CLEM: M+ = 479
708-K			CLEM: M+ = 476
709-K			CLEM: M+ = 462
710-K			CLEM: M+ = 473
711-K			CLEM: M+ = 503

712-K			CLEM: M+H = 517
713-K			
714-K			
715-K			

EJEMPLO PREPARATIVO 750-K:

5

Una solución de N-clorosuccinimida (23 mg, 0,17 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml) se añadió en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 611-K (73 mg, 0,17 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante 24 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc como 1:1 eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (54 mg, 68 %). CL-EM: 432 [M⁺].

10

EJEMPLO PREPARATIVO 800-K:

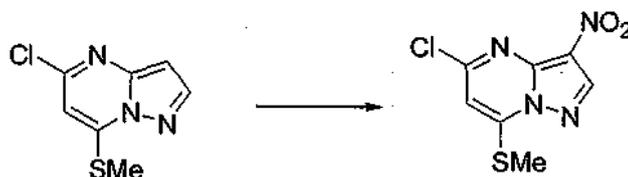


5 A una solución de dicloruro (3,0 g, 16,0 mmol) preparado como se ha descrito anteriormente en THF (25 ml) se le añadió NaSMe (1,1 g, 16,0 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a ta y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se repartió entre EtOAc (150 ml) y H₂O (30 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó secuencialmente con H₂O (30 ml, 2 veces) y salmuera (30 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,0 g (rendimiento del 94 %) de un sólido de color castaño. CL-EM: 200,1 [M+H], pureza del 99 %.

10

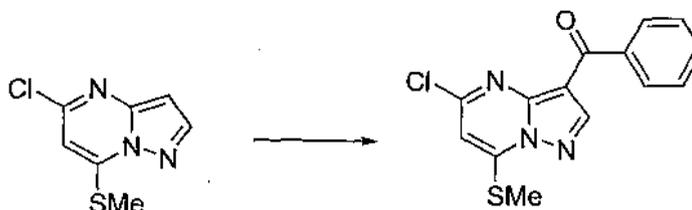
EJEMPLO PREPARATIVO 900-K:

15 El procedimiento descrito en el Ejemplo Preparativo 800-K excepto porque parte del dicloruro mostrado anteriormente (7,4 g, 27,7 mmol) preparado como se ha descrito anteriormente y NaSMe (2,1 g, 30,5 mmol), proporcionó 7,4 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro. CL-EM: 278,1 [M+H], pureza del 95 %.

20 EJEMPLO PREPARATIVO 1000-K:

25 A una solución del derivado de tiometilo del Ejemplo Preparativo 800-K (1,5 g, 7,5 mmol) en H₂SO₄ (9 ml) a 0 °C se le añadió HNO₃ al 60 % (4,5 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo (-15 g) y la mezcla heterogénea se agitó durante 45 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con H₂O (3 ml, 2 veces) y Et₂O (3 ml, 2 veces). El precipitado se colocó en alto vacío para retirar los volátiles traza para proporcionar 1,1 g (60 %) de un sólido de color naranja. CL-EM: 245,0 [M+H], pureza del 90 %.

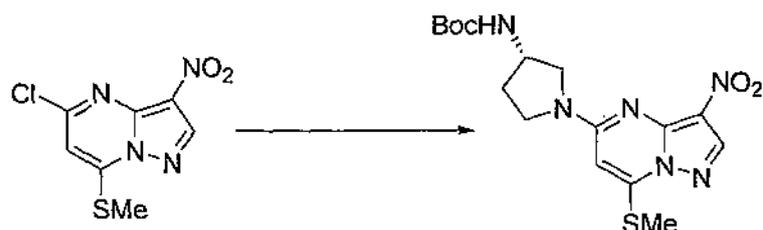
30

EJEMPLO PREPARATIVO 1100-K:

35 A una solución del derivado de tiometilo (0,20 g, 1,0 mmol) del Ejemplo Preparativo 800-K en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C se le añadió AlCl₃ (0,70 g, 5,3 mmol) seguido de cloruro de benzoílo (0,40 ml, 3,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h a ta después de lo cual la mezcla se inactivó cuidadosamente a 0 °C con NaHCO₃ sat. ac. (3 ml). Se añadió CH₂Cl₂ (5 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml, 1 vez), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,27 g (rendimiento en bruto del 88 %) de un sólido de color marrón. CL-EM: 304,0 [M+H], pureza del 85 %.

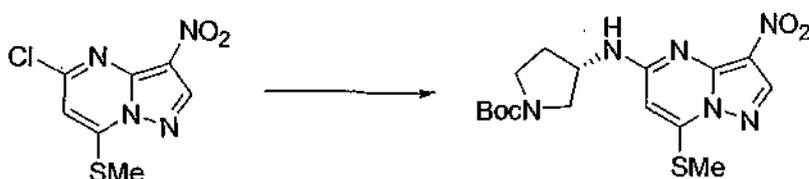
40

EJEMPLO PREPARATIVO 1200-K:



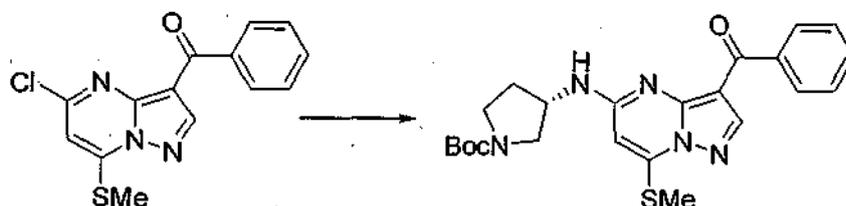
A una solución del derivado de tiometilo (0,4 g, 1,63 mmol) del Ejemplo Preparativo 1000-K en dioxano/DIPEA (7 ml/2 ml) a temperatura ambiente se le añadió (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (0,36 g, 1,96 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h y se enfrió a ta. La mezcla se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 ml, 2 veces) y Et₂O (2 ml, 2 veces). El precipitado resultante se secó al vacío para proporcionar 0,57 g (rendimiento del 90 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 395,1 [M+H], pureza del 90 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 1300-K:



El compuesto anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1200-K usando derivado de tiometilo del Ejemplo Preparativo 1000 (66 mg, 0,27 mmol) y (S)-(-)-1-(Boc-amino)pirrolidina (65 mg, 0,35 mmol) para proporcionar 83 mg (rendimiento del 77 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 395,1 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 1400-K:



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1200-K usando el derivado de tiometilo (0,30 g, 1 mmol) del Ejemplo Preparativo 1100-K y (S)-(-)-1-(Boc-amino)pirrolidina (0,24 g, 1,3 mmol) para proporcionar 160 mg (rendimiento del 35 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 454,1 [M+H], pureza del 60 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 1500-K:



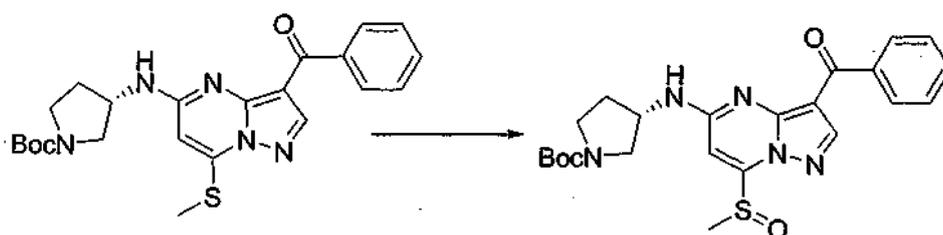
A una solución del aducto de tiometilo (0,17 g, 0,42 mmol) del Ejemplo Preparativo 1200-K en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se le añadió MCPBA (0,11 g, 0,63 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 1 h a ta después de lo cual se añadió una porción adicional de MCPBA (54 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta después de lo cual se añadieron CH₂Cl₂ (3 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,17 (rendimiento en bruto del 98 %) de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM: 411,1 [M+H], pureza del 85 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 1600-K:



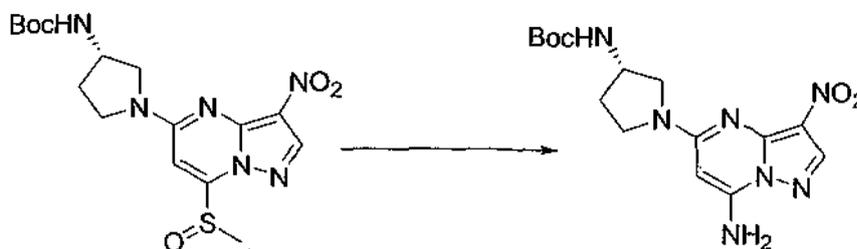
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1500-K usando el derivado de tiometilo (82 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 1300-K para proporcionar 84 mg (rendimiento del 98 %) de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM: 411,1 [M+H], pureza del 89 %.

10 EJEMPLO PREPARATIVO 1700:



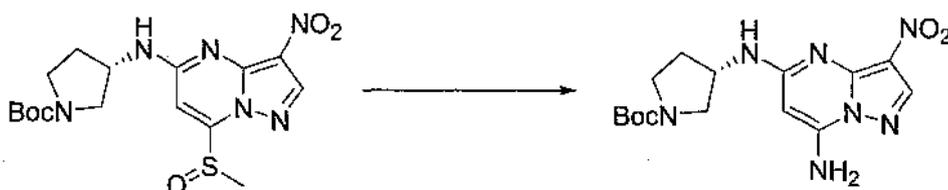
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1500-K usando el derivado de tiometilo (0,15 g, 0,33 mmol) del Ejemplo Preparativo 1400-K para proporcionar 152 mg (rendimiento del 98 %) de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM: 470,1 [M+H], pureza del 40 %.

20 EJEMPLO PREPARATIVO 1800-K:



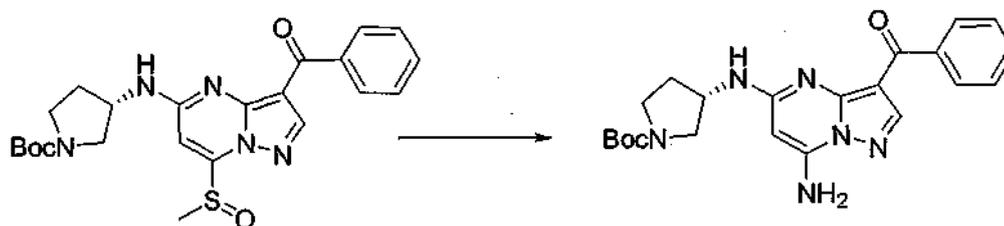
25 A un tubo de presión cargado con una barra de agitación se le añadió el sulfóxido (0,15 g, 0,36 mmol) del Ejemplo Preparativo 1500-K seguido de NH₃ 2 M en IPA (4 ml) y NH₄OH conc. (1 ml). El tubo se tapó y se calentó a 85 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se colocó en alto vacío para retirar los volátiles traza. El producto en bruto se purificó mediante placas de cromatografía en capa fina preparativa (1000 μM, 4 veces) usando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 20:1 como eluyente para proporcionar 105 mg (rendimiento del 80 %) de un sólido de color amarillo/naranja. CL-EM: 364,2 [M+H], pureza del 99 %.

30 EJEMPLO PREPARATIVO 1900-K:



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1800-K usando el derivado de tiometilo (60 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo Preparativo 1600-K, para proporcionar 21 mg (rendimiento del 39 %) de un sólido de color blanquecino. CL-EM: 364,1 [M+H], pureza del 90 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2000-K:



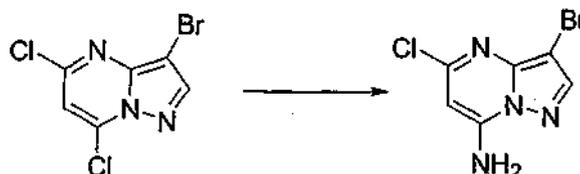
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1800-K usando el derivado de tiometilo (140 mg, 0,30 mmol) del Ejemplo Preparativo 1700-K, para proporcionar 30 mg (rendimiento del 24 %) de un sólido cristalino de color amarillo. CL-EM: 423,1 [M+H], pureza del 93 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2100-K:



10 A un tubo de presión cargado con dicloruro (5 g, 26,7 mmol) y una barra de agitación se le añadió NH₄OH conc. (110 ml). El tubo se selló y se calentó a 70 °C. La mezcla se agitó durante 5 h, se enfrió a ta y se concentró a sequedad a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en H₂O (70 ml), se filtró y el sólido se lavó con Et₂O (100 ml). El material en bruto se secó a presión reducida para proporcionar 4,2 g (rendimiento del 93 %) de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación. CL-EM: 169,0 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2200-K:



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 2100-K excepto por el uso del derivado de 3-bromo (2,0 g, 7,5 mmol) para proporcionar 1,7 g (rendimiento del 92 %) de un sólido de color blanco. Pf >215 °C; CL-EM: 249,0 [M+H], pureza del 99 %.

25 EJEMPLO PREPARATIVO 2300-K:



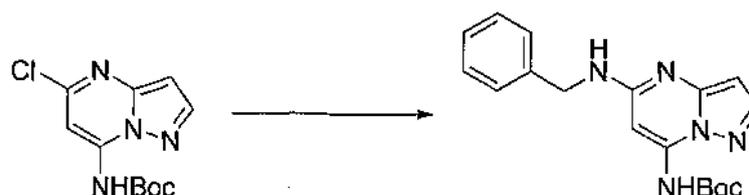
30 A una solución del aducto de 7-amino (4,2 g, 24,8 mmol) del Ejemplo Preparativo 2100-K en CH₂Cl₂ (50 ml) a ta se le añadieron Boc₂O (5,9 g, 27,3 mmol) y DMAP (3,3 g, 27,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a ta y se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (25 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml, 1 vez), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante Eluato Ultrarrápido 40 M usando un gradiente de (1 l de CH₂Cl₂ a 2,5 l de MeOH al 1 % (NH₃ 7 M):CH₂Cl₂ para proporcionar 6,3 g (rendimiento del 95 %) de un sólido de color blanco. CL-EM: 269,0 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2400-K:



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 2300-K, excepto por el uso del derivado de 3-bromo (2,0 g, 8,1 mmol) del Ejemplo Preparativo 2200-K, para proporcionar 2,5 g (rendimiento del 89 %) de un sólido de color blanco; CL-EM: 349,1 [M+H], pureza del 95 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2500-K:



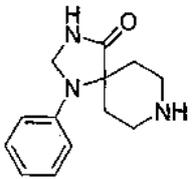
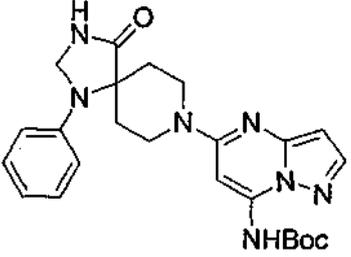
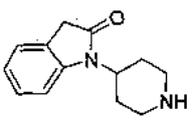
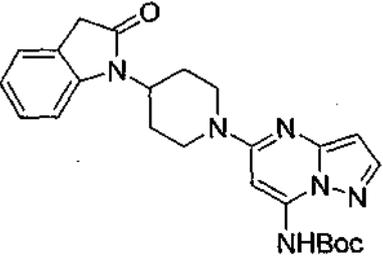
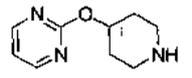
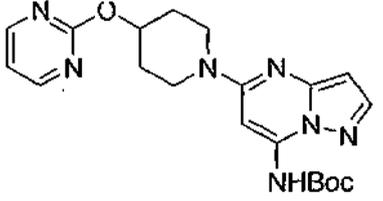
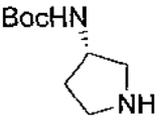
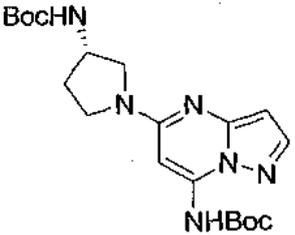
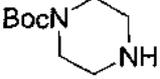
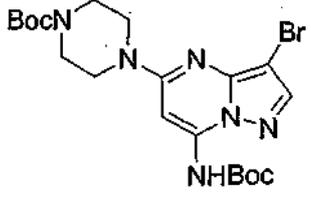
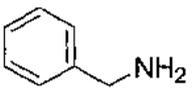
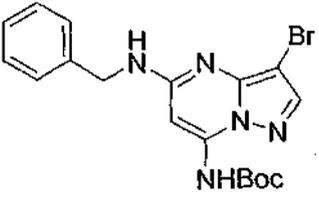
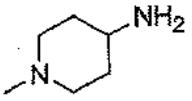
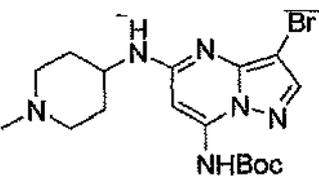
10 A una solución de derivado de Boc (0,10 g, 0,37 mmol) del Ejemplo Preparativo 2300-K en dioxano/DIPEA (3 ml/0,5 ml) a la que se le añadió benzilamina (61 μ l, 0,56 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 μ M, 4 veces) usando una mezcla 30:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente para proporcionar 65 mg (rendimiento del 52 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 340,1 [M+H], pureza del 99 %.

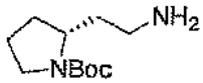
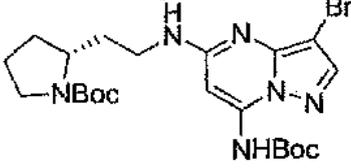
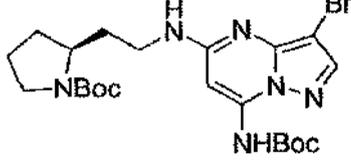
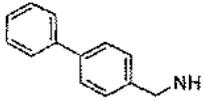
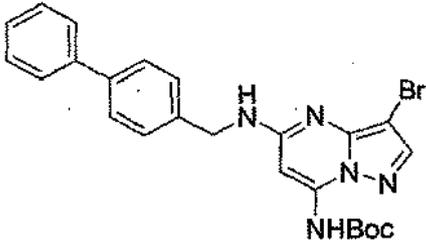
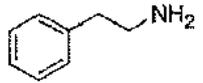
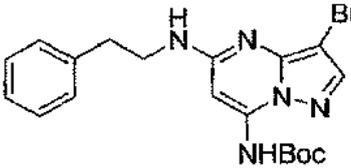
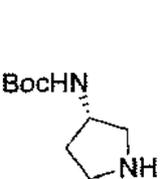
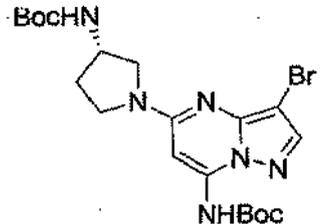
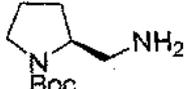
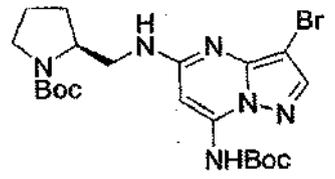
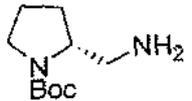
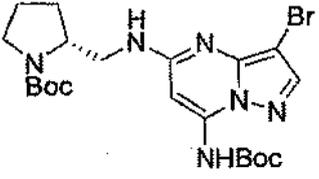
EJEMPLOS PREPARATIVOS 2501-K - 2525-K:

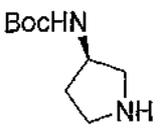
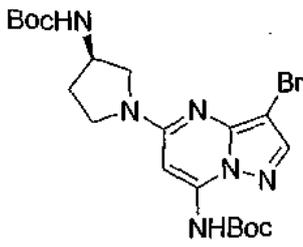
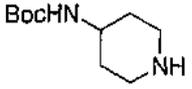
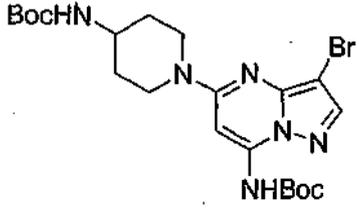
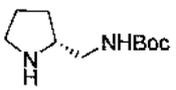
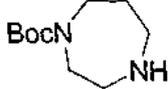
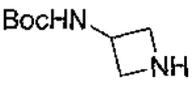
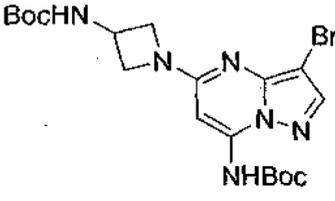
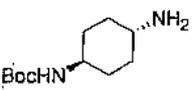
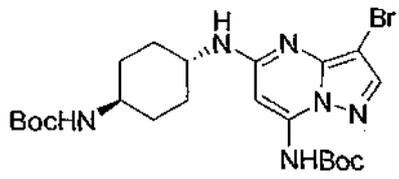
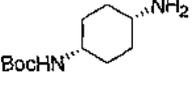
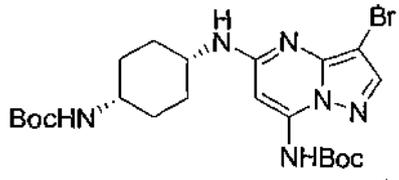
20 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo Preparativo 2500-K, pero sustituyendo por aminas disponibles en el mercado, se prepararon los compuestos de la Columna 3 de la Tabla 2500-K.

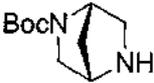
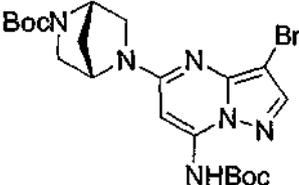
TABLA K-2500

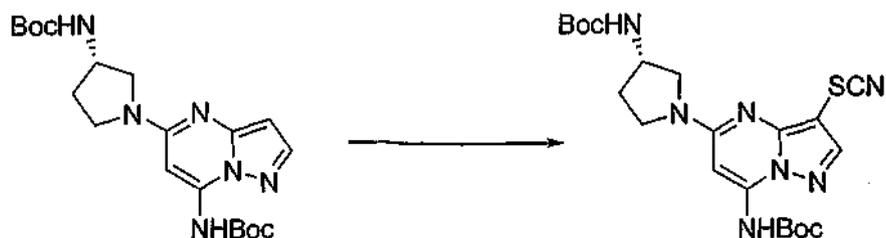
Ej. Prep.	Columna 2	Columna 3	1. Rendimiento (%) 2. CL-EM
2501-K			1. 12.2 2. 368,1
2502-K			1. 30.2 2. 346,1
2503-K			1. 69.2 2. 463,1

2504-K			1. 98 2. 464,1
2505-K			1. 46 2. 449,1
2506-K			1. 72 2. 412,1
2507-K			1. 94 2. 419,2
2508-K			1. 90 2. 499,1
2509-K			1. 47 2. 420,1
2510-K			1. 57 2. 427,1

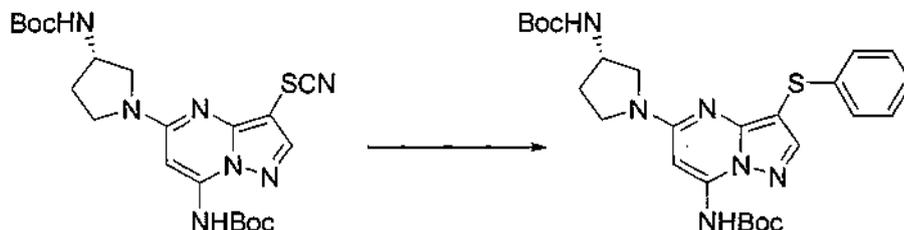
2511-K			1. 85 2. 525,1
2512-K			1. 80 2. 525,1
2513-K			1. 53 2. 494,1
2514-K			1. 49 2. 34,1
2515-K			1. 95 2. 499,1
2516-K			1. 54 2. 513,1
2517-K			1. 84 2. 513,1

2618-K			1. 79 2. 499,1
2519-K			1. 78 2. 513,1
2520-K			1. 82 2. 513,1
2521-K			1. 92 2. 513,1
2522-K			1. 12 2. 485,3
2523-K			1. 28 2. 525,1
2524-K			1. 30 2. 525,1

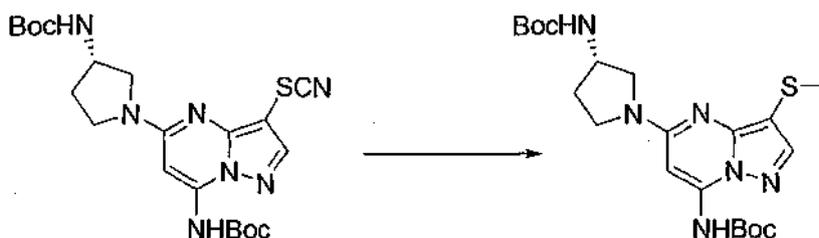
2525-K			1. 89 2. 511,3
--------	---	--	----------------

EJEMPLO PREPARATIVO 2600-K:

5 A una solución del derivado de Boc (0,53 g, 1,27 mmol) del Ejemplo Preparativo 2507-K en MeOH (4 ml) a 0 °C se le añadió KSCN (0,15 g, 1,52 mmol) seguido de Br₂ (75 µl, 1,52 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta, se agitó durante 12 h y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc (7 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (7 ml, 2 veces) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml, 1 vez), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar 0,37 g (rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: 476,3 [M+H] pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2700-K:

20 A una solución del tiocianato (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 2600-K en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,021 mmol) seguido de la adición gota a gota de PhMgBr (1,0 M en THF, 1,26 ml). La mezcla se agitó durante 12 h a ta y se trató con NH₄Cl sat. ac. (2 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 ml, 1 vez), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 µM, 4 veces) usando una mezcla 3:1 de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 66 mg (rendimiento del 60 %) de un semisólido de color amarillo. CL-EM: 527,1 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2800-K:

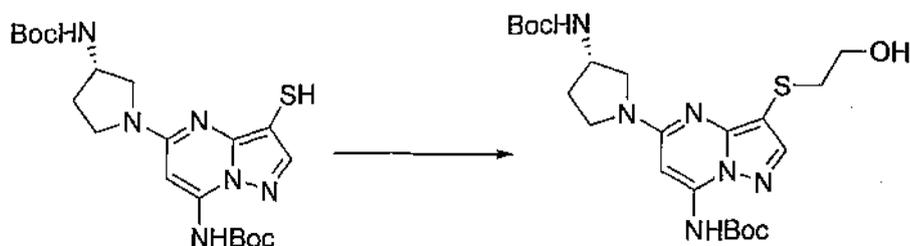
30 A una solución del tiocianato (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 2600-K en MeOH (1,5 ml) a ta se le añadió PPh₃ (55 mg, 0,21 mmol) en una sola porción. La mezcla se calentó a reflujo, se agitó durante 12 h, se enfrió y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 µM, 4 veces) usando una mezcla 3:1 de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 66 mg (rendimiento del 68 %) de un sólido de color blanco. CL-EM: 465,3 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 2900-K:

5

A una solución del tiocianato (0,15 g, 0,32 mmol) del Ejemplo Preparativo 2600-K en EtOH (2,5 ml) a ta se le añadió una solución 0,1 M de KH_2PO_4 (0,1 ml) seguido de DTT (0,19 g, 1,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a ta y se concentró a presión reducida. El semisólido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó secuencialmente con H_2O (2 ml, 3 veces) y salmuera (2 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,13 g (rendimiento en bruto del 90 %) de un semisólido de color amarillo claro. Este material se recogió en bruto sin purificación.

10

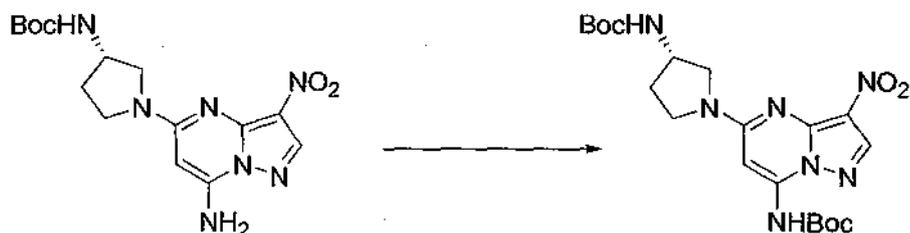
EJEMPLO PREPARATIVO 3000-K:

15

A una solución del derivado de sulfhidrilo en bruto (80 mg, 0,18 mmol) del Ejemplo Preparativo 2900-K en DMF (1,5 ml) a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (73 mg, 0,53 mmol) seguido de bromoetanol (37 μl , 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 h a ta después de lo cual la mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (2 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O (2 ml, 3 veces) y salmuera (2 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un semisólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 μM , 4 veces) usando una mezcla 1:1 de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 37 mg (rendimiento del 41 %) de un semisólido de color marrón claro. CL-EM: 495,1 [M+H], pureza del 99 %.

20

25

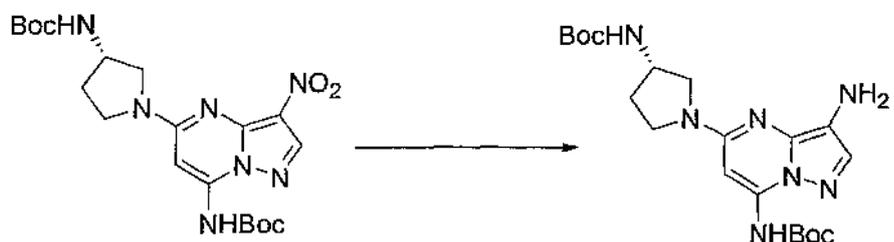
EJEMPLO PREPARATIVO 3100-K:

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 2300-K excepto por el uso del derivado de 3-nitro (0,20 g, 0,55 mmol) del Ejemplo Preparativo 1 800-K, para proporcionar 0,25 g (rendimiento del 97 %) de un semisólido de color amarillo. CL-EM: 464,3 [M+H], pureza del 99 %.

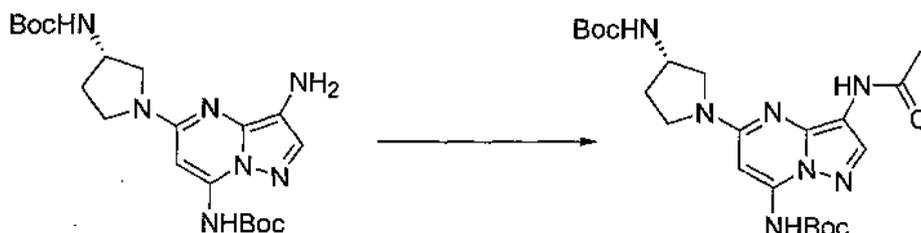
EJEMPLO PREPARATIVO 3200-K:

35



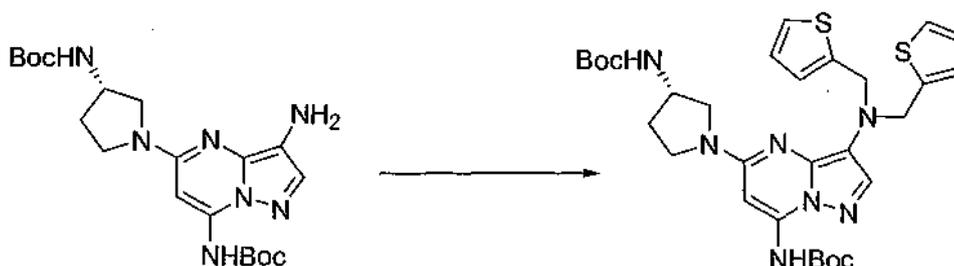
A una solución del aducto de 3-nitro (70 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo Preparativo 3100-K en MeOH (2 ml) a ta se le añadió Pd/C (10 %, 25 mg en seco). La mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (0,1 MPa) durante 12 h después de lo cual la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se lavó generosamente con MeOH (4 ml, 2 veces) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 64 mg (rendimiento del 98 %) de un sólido de color rosa. CL-EM: 434,1 [M+H], pureza del 90 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 3300-K:



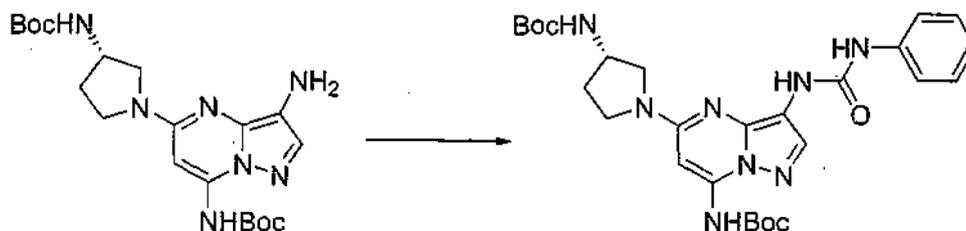
A una solución del aducto de 3-amino (60 mg, 0,14 mmol) del Ejemplo Preparativo 3200-K en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (29 µl, 0,21 mmol) seguido de AcCl (12 µl, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h y se diluyó con salmuera (3 ml) y CH₂Cl₂ (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 µM, 2 veces) usando una mezcla 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar 65 mg (rendimiento del 68 %) de un semisólido de color rosa. CL-EM: 476,1 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 3400-K:

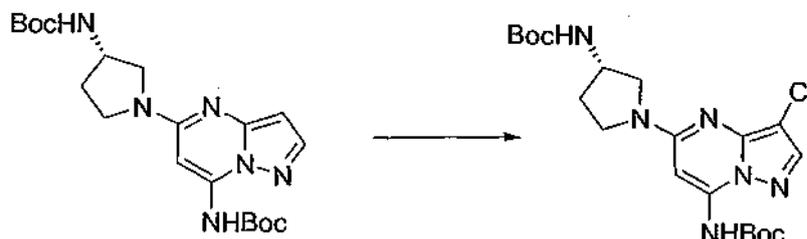


A una solución del aducto de 3-amino (69 mg, 0,16 mmol) del Ejemplo Preparativo 3200-K en CH₂Cl₂ (1 ml)/AcOH (0,1 ml) a 0 °C se le añadió 2-tiofenocarboxaldehído (18 µl, 0,19 mmol) seguido de NaB(OAc)₃H (41 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h y se diluyó con NaOH 1 N (1 ml) y CH₂Cl₂ (3 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 µM, 2 veces) usando una mezcla 30:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar 97 mg (rendimiento del 96 %) de un aceite de color marrón/naranja. CL-EM: 626,1 [M+H], pureza del 96 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 3500-K:

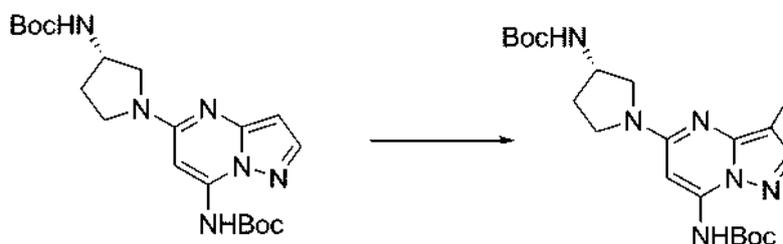


A una solución del aducto de 3-amino (90 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 3200-K en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (32 µl, 0,31 mmol) seguido de PhNCO (27 µl, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h y se diluyó con NaHCO₃ sat. ac. (2 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 ml, 1 vez), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 µM, 2 veces) usando una mezcla 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH como eluyente para proporcionar 110 mg (rendimiento del 95 %) de un sólido de color blanco. CL-EM: 553,1 [M+H], pureza del 99 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 3600-K:

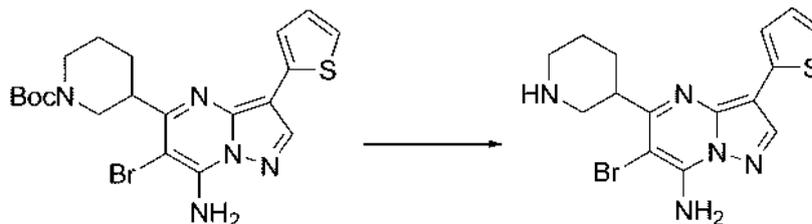
- 5 A una solución del aducto de 3-H (0,15 g, 0,36 mmol) del Ejemplo Preparativo 2507-K en CH₃CN (2 ml) a 0 °C se le añadió NCS (48 mg, 0,36 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 μM, 4 veces) usando una mezcla 2:1 de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 0,16 g (rendimiento del 98 %) de un semisólido de color amarillo claro. CL-EM: 453,1 [M+H], pureza del 83 %.

10

EJEMPLO PREPARATIVO 3700-K:

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 3600-K usando el derivado de 3-H (0,20 g, 0,55 mmol) del Ejemplo Preparativo 2507-K y NIS (0,13 g, 0,60 mmol) para proporcionar 0,25 g (rendimiento del 97 %) de un semisólido de color amarillo. CL-EM: 464,3 [M+H], pureza del 99 %.

- 20 EJEMPLO 100-K (no de acuerdo con la invención):



- 25 Se añadió TFA (0,3 ml) en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 700-K (18 mg, 0,04 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, el disolvente se evaporó y el residuo se mezcló con Na₂CO₃ sólido (100 mg) y CH₂Cl₂/MeOH 10:1 (2,0 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ durante 10 min, la solución se retiró y se cargó en una placa de TLC preparativa de gel de sílice, que después se desarrolló con CH₂Cl₂/NH₃ 7 N 10:1 en MeOH. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido (5 mg, 35 %). CL-EM: 380 [M+H]. Pf = 106-109 °C. SCH 773943.

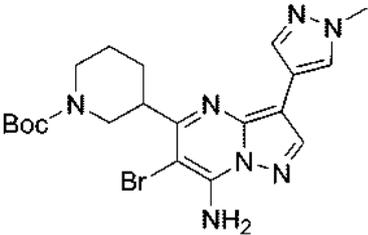
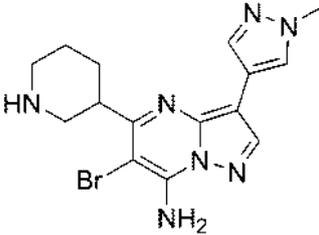
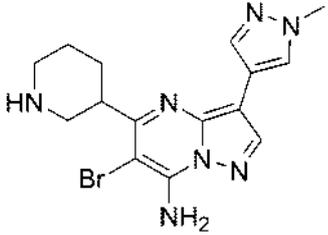
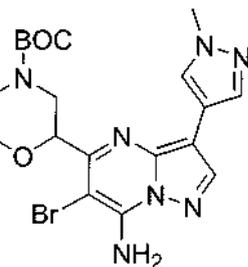
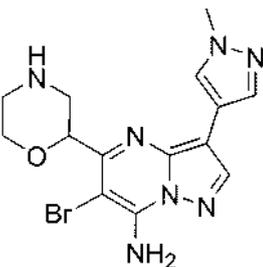
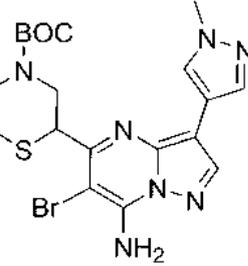
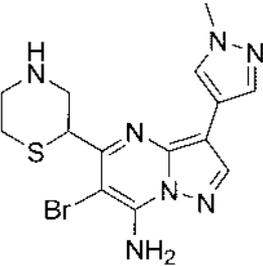
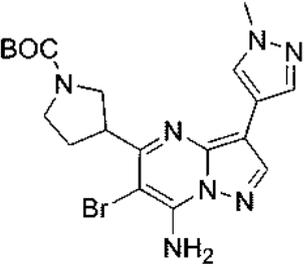
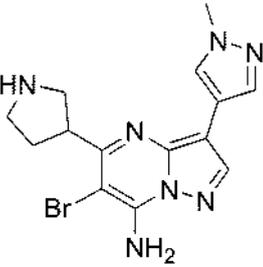
30

EJEMPLOS 101-K-123-K:

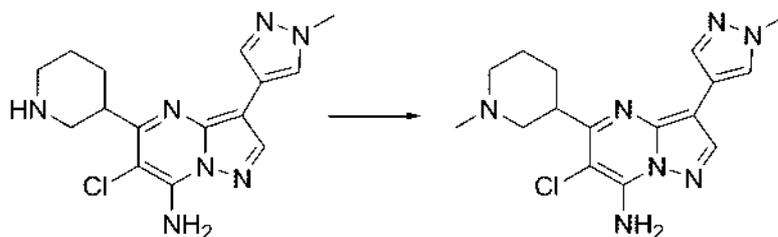
- Mediante esencialmente el mismo procedimiento expuesto en el Ejemplo 100-K, sustituyendo solamente por los compuestos que se muestran en la Columna 2 de la Tabla 800-K, se prepararon los compuestos que se muestran en la Columna 3 de la Tabla 800-K.

35

TABLA 800-K

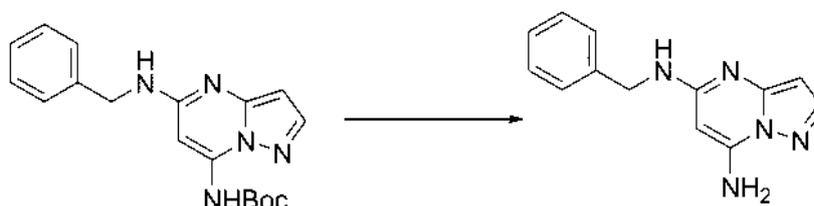
Ej.	Columna 2	Columna 2	DATOS
118-K			CLEM: M ⁺ = 376 pf = 95-98 °C
123-K			CLEM: M ⁺ = 332 pf = 200-203 °C
124-K			
125-K			
126-K			

EJEMPLO 900-K:



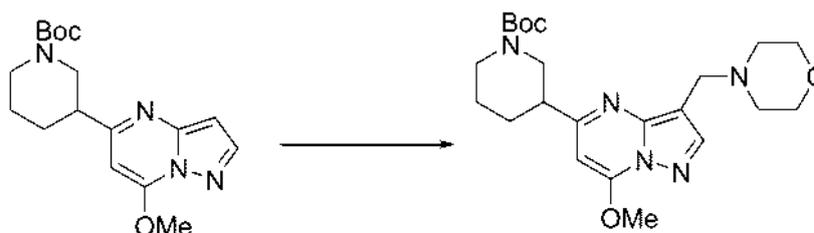
Una solución de HCHO al 37 % (0,002 ml) en H₂O (0,02 ml) se añadió en atmósfera de N₂ a una solución agitada del producto del Ejemplo Preparativo 123-K (9 mg, 0,027 mmol) en THF anhidro (1 ml) y MeOH (0,3 ml) y después la mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 25 °C durante 5 h. Después, se añadió NaBH(OAc)₃ (8 mg, 0,038 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/NH₃ 7 N 10:1 en MeOH como eluyente. Se obtuvo un sólido de color blanco (8 mg, 85 %). CL-EM: 346 [M⁺]. Pf = 92-95 °C.

EJEMPLO PREPARATIVO 3800-K:



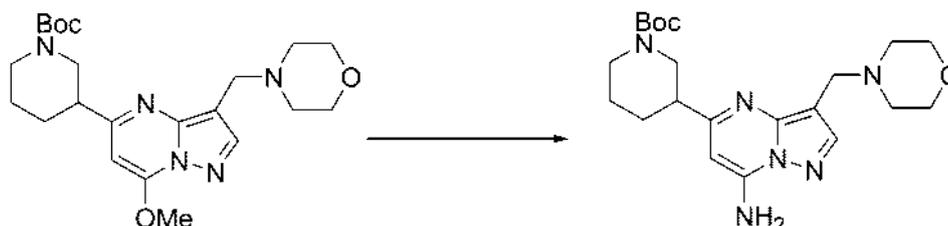
A una mezcla del aducto de 7-amino (65 mg, 0,19 mmol) del Ejemplo Preparativo 2500-K en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a ta y se concentró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre EtOAc (5 ml) y se Na₂CO₃ sat. ac. (2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml, 2 veces) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml, 1 vez), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placas 1000 μM, 4 veces) usando una mezcla 20:1 de CH₂Cl₂/MeOH (NH₃ 7 M) como eluyente para proporcionar 41 mg (rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color marrón. Pf 111-113 °C; CL-EM: 240,0 [M+H], pureza del 98 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 3900-K:



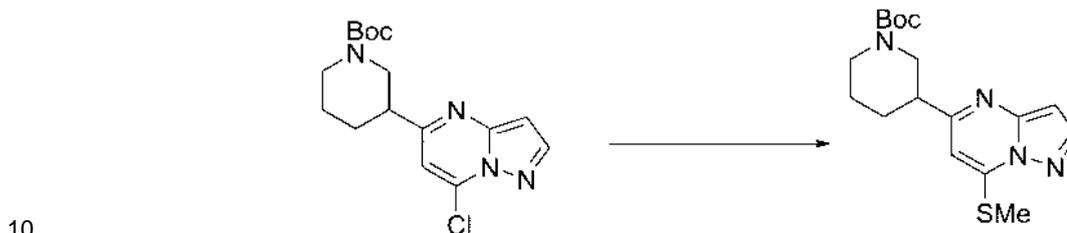
A una solución del aducto de 7-metoxi (0,10 g, 0,30 mmol) del Ejemplo Preparativo 402-K en AcOH a ta se le añadió morfolina (29 μl, 0,33 mmol) seguida de formaldehído al 40 % en H₂O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida. El semisólido en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ (5 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (3 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml, 2 veces) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml, 1 vez), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,11 g (rendimiento en bruto del 84 %) de un semisólido de color amarillo claro. CL-EM: 432,1 [M+H], pureza del 94 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4000-K:



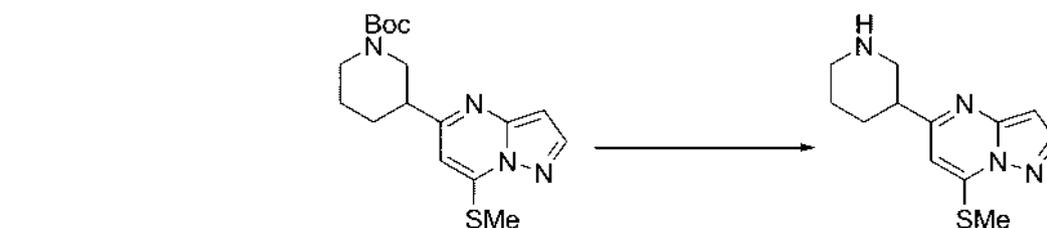
A un tubo de presión cargado con una barra de agitación se le añadió 7-metoxi (96 mg, 0,22 mmol) del Ejemplo Preparativo 3900-K seguido de NH_3 2 M en IPA (2 ml) y NH_4OH conc. (2 ml). El tubo se tapó y se calentó a 85°C y se agitó durante 14 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y se colocó en alto vacío para eliminar los volátiles traza. El producto en bruto se purificó mediante placas de cromatografía en capa fina preparativa (1000 μM , 4 veces) usando una mezcla 10:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente para proporcionar 40 mg (rendimiento del 43 %) de un semisólido de color amarillo. CL-EM: 417,1 [M+H], pureza del 89 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4100-K:



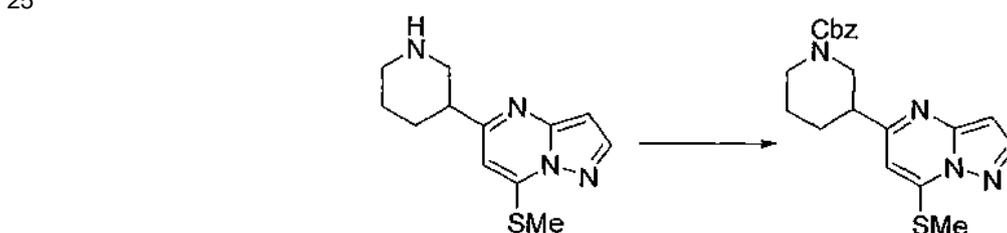
15 El compuesto del título se preparó a partir del aducto de 7-cloro (2,6 g, 7,7 mmol) del Ejemplo Preparativo 200-K y NaSMe (0,65 g, 9,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1 para proporcionar 2,6 g (rendimiento del 98 %) de un sólido de color blanco pálido. CL-EM: 349,1 [M+H], pureza del 98 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4200-K:



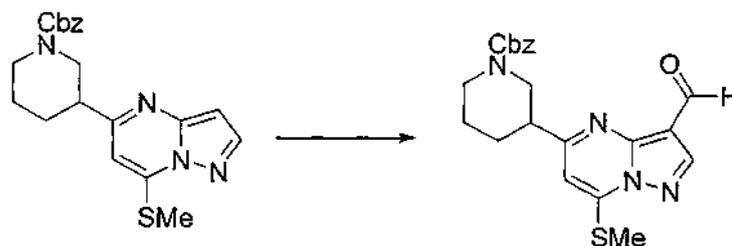
25 El compuesto anterior se preparó a partir del aducto de 7-tiometilo (1,1 g, 3,1 mmol) del Ejemplo Preparativo 4100-K de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 1 para proporcionar 0,70 g (rendimiento del 90 %) de un semisólido de color amarillo. CL-EM: 249,1 [M+H], pureza del 98 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4300-K:



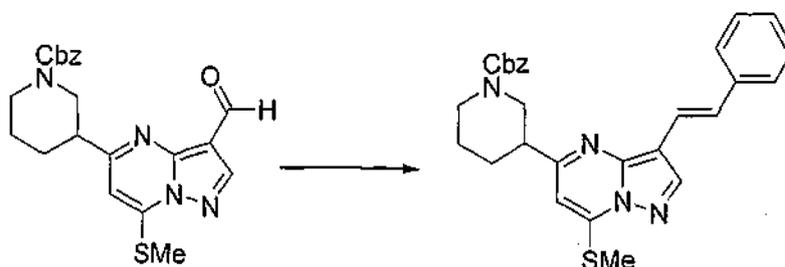
35 A una solución del aducto de tiometilo (1,3 g, 3,13 mmol) del Ejemplo Preparativo 4200-K en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se le añadió Et_3N (0,65 ml, 4,7 mmol) seguido de CbzCl (0,48 ml, 3,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se NaHCO_3 sat. ac. (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml, 2 veces) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml, 1 vez), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 0,96 g (rendimiento del 80 %) de un aceite de color amarillo. CL-EM: 383,1 [M+H], pureza del 91 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4400-K:



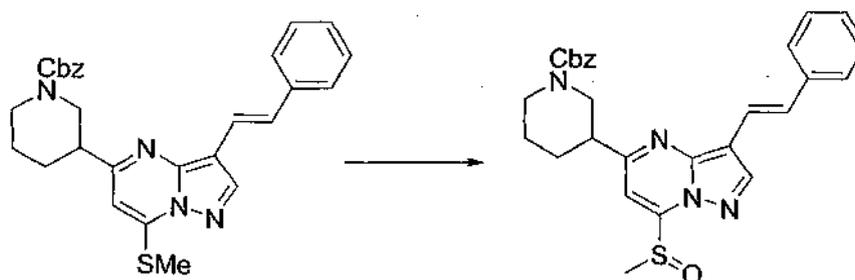
A una solución del aducto de 7-tiometilo (0,29 g, 0,75 mmol) del Ejemplo Preparativo 4300-K en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadió POCl_3 (0,10 ml, 1,1 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con hielo-agua (2 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,28 g (rendimiento del 91 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 433,2 [M+H], pureza del 84 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4500-K:



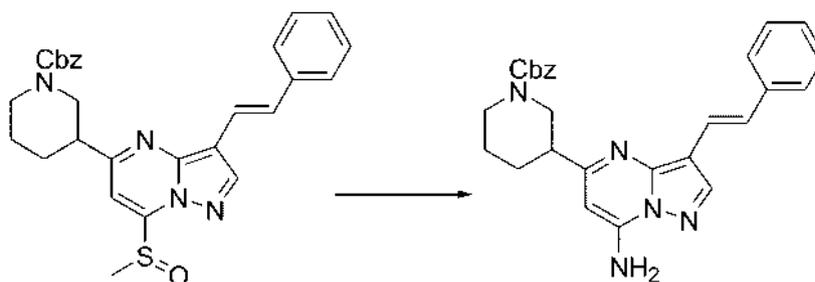
A una mezcla de bromuro de benciltrifenilfosfonio (0,64 g, 1,48 mmol) y NaH (59 mg, 1,48 mmol) en THF seco (3 ml) a ta se le añadió el aducto de tiometilo (0,21 g, 0,50 mmol) del Ejemplo Preparativo 4400-K. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y salmuera (2 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml, 1 vez). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (1000 μM , 2 veces) usando una mezcla 1:1 de hexanos/EtOAc como eluyente para proporcionar 100 mg (rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color naranja claro.

EJEMPLO PREPARATIVO 4600-K:



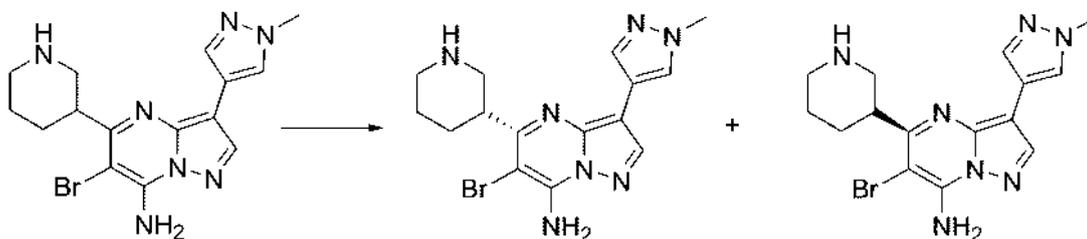
El compuesto del título se preparó a partir del aducto de 7-tiometilo (0,10 g, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 4500-K de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Preparativo 1500-K para proporcionar 0,11 g (rendimiento cuantitativo) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 501,3 [M+H], pureza del 63 %.

EJEMPLO PREPARATIVO 4700-K:



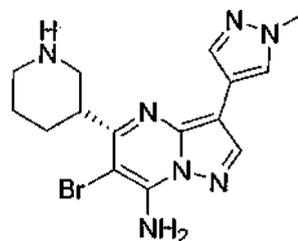
5 El compuesto del título se preparó a partir del aducto de 7-sulfóxido (0,11 g, 0,21 mmol) del Ejemplo Preparativo 4600-K de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 1800-K para proporcionar 83 mg (rendimiento del 40 %) de un sólido de color amarillo. CL-EM: 454,1 [M+H], pureza del 90 %.

Ejemplo 1400-K - 1500-K:

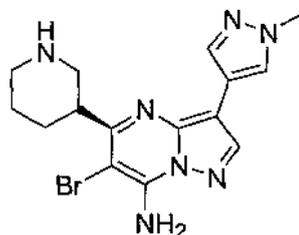


10 El compuesto preparado en el Ejemplo 118-K se separó en enantiómeros individuales mediante HPLC semipreparativa usando una columna ChiralPak OD (caudal = 9 ml/min) y un gradiente de hexanos:isopropanol 85:15 con dietilamina al 0,2 % a hexanos:solución de isopropanol 75:25 con dietilamina al 0,2 % como eluyente.

15 Ejemplo 1400-K (primer isómero en eluir, (R)): CLEM: M^+ = 376.

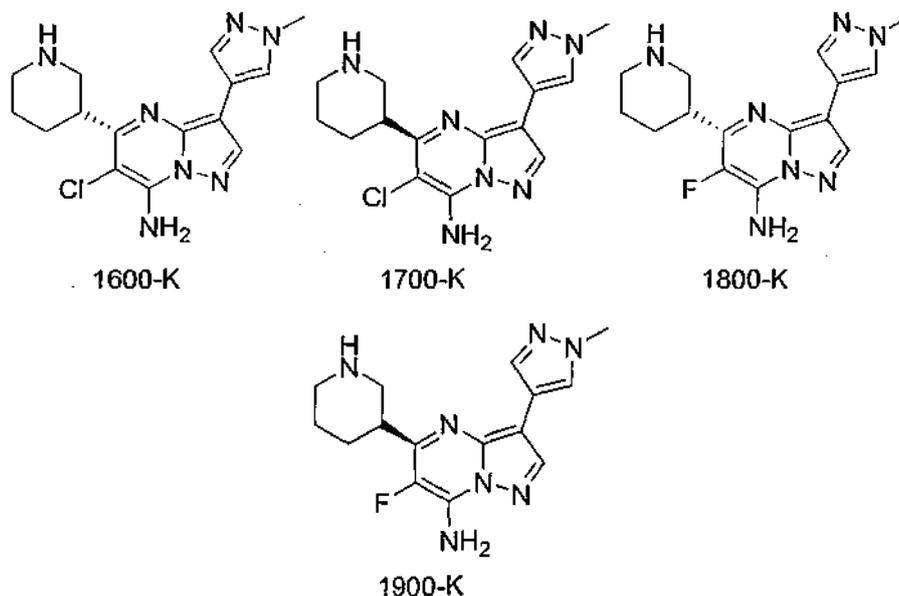


20 Ejemplo 1500-K (segundo isómero en eluir, (S)): M^+ = CLEM: 376:



Ejemplo 1600-K, Ejemplo 1700-K, Ejemplo 1800-K y en Ejemplo 1900-K: Mediante un procedimiento similar, también pueden prepararse los siguientes compuestos:

25



5 **ENSAYO:**

ESTRUCTURAS DE BACULOVIRUS: Las ciclinas A y E se clonaron en pFASTBAC (Invitrogen) mediante PCR, con la adición de una secuencia GluTAG (EYMPME) en el extremo amino-terminal para permitir la purificación en columnas de afinidad anti-GluTAG. Las proteínas expresadas tenían un tamaño de aproximadamente 46 kDa (ciclina E) y 50 kDa (ciclina A). También se clonó CDK2 en pFASTBAC mediante PCR, con la adición de una etiqueta de epítipo de hemaglutinina en el extremo carboxi-terminal (YDVPD-YAS). La proteína expresada tenía un tamaño de aproximadamente 34 kDa.

PRODUCCIÓN DE ENZIMAS: Se infectaron baculovirus recombinantes que expresaban ciclinas A, E y CDK2, en células SF9 a una multiplicidad de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 5, durante 48 horas. Las células se recogieron mediante centrifugación a 1000 RPM durante 10 minutos. Los sedimentos que contenían ciclina (E o A) se combinaron con sedimentos de células que contenían CDK2 y se lisaron en hielo durante 30 minutos en cinco veces el volumen de sedimento de tampón de lisis que contenía Tris 50^omM pH 8,0, NP40 al 0,5 %, DTT 1^omM e inhibidores de proteasa/fosfatasa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). Las mezclas se agitaron durante 30-60 minutos para promover la formación de complejo ciclina-CDK2. Después, los lisados mezclados se centrifugaron a 15000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se conservó. Después, se usaron 5 ml de perlas anti-GluTAG (para un litro de células SF9) para capturar complejos ciclina-CDK2. Las perlas unidas se lavaron tres veces en tampón de lisis. Las proteínas se eluyeron competitivamente con tampón de lisis que contenía 100-200 ug/ml del péptido GluTAG. El eluato se dializó durante la noche en 2 litros de tampón cinasa que contenía Tris 50^omM pH 8,0, DTT 1^omM, MgCl₂ 10^omM, ortovanadato de sodio 100 uM y glicerol al 20 %. La enzima se almacenó en alícuotas a -70 °C.

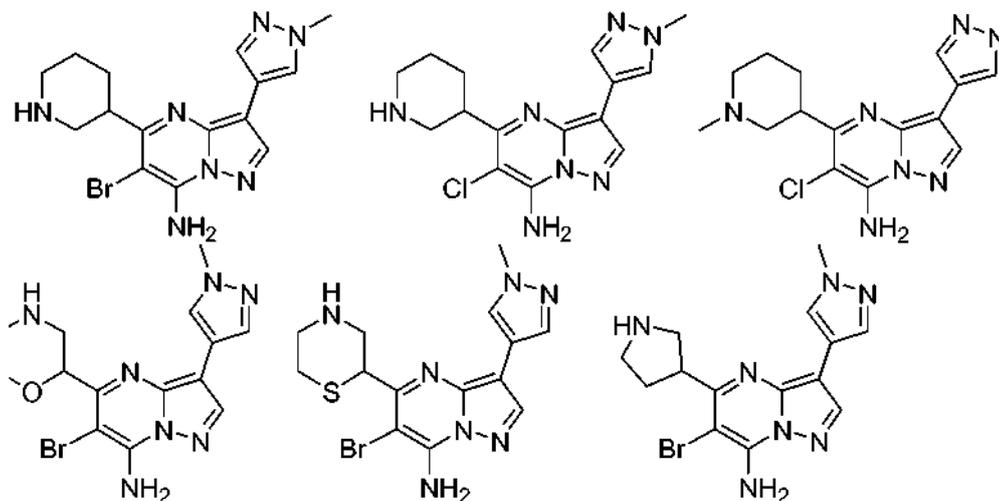
ENSAYO DE CINASA IN VITRO: Se realizaron ensayos de cinasa CDK2 (ya sea dependiente de ciclina A o E) en placas de 96 pocillos de baja unión a proteínas (Corning Inc, Corning, Nueva York). La enzima se diluyó a una concentración final de 50 µg/ml en tampón cinasa que contenía Tris 50^omM pH 8,0, MgCl₂ 10^omM, DTT 1^omM y ortovanadato de sodio 0,1^omM. El sustrato utilizado en estas reacciones era un péptido biotinilado derivado de la Histona H1 (de Amersham, Reino Unido). El sustrato se descongeló sobre hielo y se diluyó a 2 µM en tampón cinasa. Los compuestos se diluyeron en DMSO al 10 % a las concentraciones deseables. Para cada reacción de cinasa, se mezclaron 20 µl de la solución de enzima 50 µg/ml (1 µg de enzima) y 20 µl de la solución de sustrato 1 µM, después, se combinaron con 10 µl de compuesto diluido en cada pocillo para los ensayos. La reacción de cinasa se inició mediante la adición de 50 µl de ATP 4^oµM y 1 µCi de 33P-ATP (de Amersham, Reino Unido). La reacción se dejó avanzar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de 200 µl de tampón de parada que contenía Triton X-100 al 0,1 %, ATP 1^omM, EDTA 5^omM y perlas de SPA recubiertas con estreptavidina 5 mg/ml (de Amersham, Reino Unido) durante 15 minutos. Después, las perlas de SPA se capturaron en una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) usando un recolector universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Las señales no específicas se eliminaron mediante el lavado de las perlas dos veces con NaCl 2 M, después, dos veces con NaCl 2 M con ácido fosfórico al 1 %. Después, la señal radiactiva se midió usando un contador de centelleo líquido de 96 pocillos TopCount (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

DETERMINACIÓN DE LA CI₅₀: Las curvas de dosis-respuesta se representaron a partir de los datos de inhibición generados, cada uno por duplicado, a partir de diluciones en serie con factor de dilución 8 de los compuestos

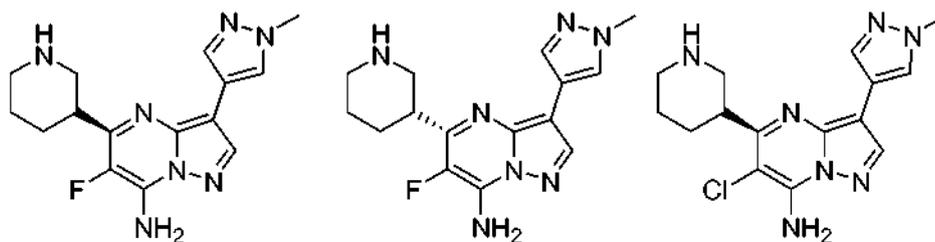
inhibidores. La concentración del compuesto se representó frente al % de actividad cinasa, calculado mediante el CPM de las muestras tratadas dividido por el CPM de las muestras sin tratar. Para generar los valores de CI_{50} , las curvas de dosis-respuesta se ajustaron después a una curva sigmoidea convencional y los valores de CI_{50} derivaron del análisis de regresión no lineal. Estas actividades cinasa se generaron mediante el uso de ciclina A o ciclina E usando el ensayo descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

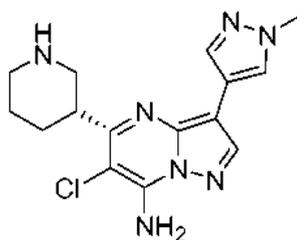
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de fórmula:



5



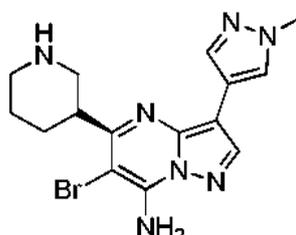
y



10

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es



15

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

20

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.

25

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, están en una forma para la administración con una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto dijo un agente antineoplásico;
- 5 en el que las cantidades del primer compuesto y dicho segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el tratamiento comprende además radioterapia.
- 10 7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que dicho agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5 fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, lonafarnib,
- 15 6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona, monoclorhidrato de 4-[[5-[[4-(3-clorofenil)-3-oxo-1-piperazinil]metil]-1H-imidazol-1-il]metil]benzoniitrilo, (R)-2,3,4,5,-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra el EGFR, gleevec, intron, ara-c, adriamicina, cytoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptapurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxiconformicina, mitomicina-c, l-asparaginasa, tenipósido, 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de
- 20 medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastin, herceptin, bexxar, velcade, zevalin, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, fulvestrant, ifosfamida, rituximab, cetuximab y campath.
- 25 30 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos seleccionados entre el grupo que consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5 fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, lonafarnib, 6-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona, monoclorhidrato de 4-[[5-[[4-(3-clorofenil)-3-oxo-1-piperazinil]metil]-1H-imidazol-1-il]metil]benzoniitrilo, (R)-2,3,4,5,-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra el EGFR, gleevec, intron, ara-c, adriamicina, cytoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptapurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxiconformicina, mitomicina-c, l-asparaginasa, tenipósido, 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastin, herceptin, bexxar, velcade, zevalin, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, fulvestrant, ifosfamida, rituximab, cetuximab y campath.
- 40 45 50 55 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.
- 60 11. El compuesto de la reivindicación 4, en el que una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, están en una forma para la administración con una cantidad de temozolomida;
- 65 en el que las cantidades del primer compuesto y dicha temozolomida dan como resultado un efecto terapéutico.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el tratamiento comprende además radioterapia.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y (ii) temozolomida.
- 5 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades fúngicas.
- 10 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento del cáncer.
16. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en:
 cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas;
 leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett;
 leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
 fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma;
 cáncer de cabeza y cuello, linfoma de células del manto, mieloma;
 20 astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas;
 25 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.
18. El compuesto de la reivindicación 16, en el que
 30 una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, están en una forma para la administración con
 una cantidad de por lo menos un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente antineoplásico;
 en el que las cantidades del primer compuesto y dicho segundo compuesto dan como resultado un efecto terapéutico.
- 35 19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el tratamiento comprende además radioterapia.
20. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que
 40 consiste en un agente citostático, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5 fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, lonafarnib,
 $6\text{-[amino(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona}$,
 monoclorhidrato de $4\text{-[[5-[[4-(3-clorofenil)-3-oxo-1-piperazinil]metil]-1H-imidazol-1-il]metil]benzonitrilo}$, (R)-2,3,4,5,-
 tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina-7-carbonitrilo, Iressa,
 Tarceva, anticuerpos contra el EGFR, gleevec, intron, ara-c, adriamicina, cytoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo,
 45 clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiófosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxiconformicina, mitomicina-c, l-asparaginasa, tenipósido, 17α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona,
 50 triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastin, herceptin, bexxar, velcade, zevalin, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, fulvestrant, ifosfamida, rituximab, cetuximab y campath.
- 55 21. El compuesto de la reivindicación 16 en el que (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo están en una
 60 forma para la administración con (ii) temozolomida.