



00 58843

Radicación: 00058843 00000000

Fecha (AMD): 2000-08-04 17:03:55

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Belgica.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio BELGICA

Departamento o Estado Beerse

Dirección Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgica.

Ciudad Turnhoutseweg Teléfono 0093214602111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Lacrampe Jean Fernand Armand, Freyne Eddy Jean Edgard, Deroose Frederik Dirk, Fortin Jérôme Michel Claude y Coesemans Erwin

Identificación Lacrampe Jean y Fortin Jérôme residen en: Janssen Cilag S.A. 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux, Cedex 9, Francia; y

Dirección Freyne Eddy, Deroose Frederik y Coesemans Erwin residen en: Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgica.

Ciudad Issy-les-Moulineaux y Turnhoutseweg Teléfono 0093214602111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención " INHIBIDORES IL-5 NO ESTEROIDALES, PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIARIOS PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN DICHOS INHIBIDORES "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País EPO (32) Fecha 06-08-99 (31) No. Solicitud 99870170.0
EPO 27-12-99 99126035.7

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

- 6 FEB. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K31/4196 ①

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados 6-azauracilo/inhibidores de IL-5 que son útiles para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos, a los procedimientos e intermediarios para su preparación así como también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados. Además se refiere al uso de dichos derivados como medicamentos y a los procedimientos para preparar un receptor o una imagen de un órgano usando dichos derivados.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.901 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,166
FECHA : JULIO 19 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058843 00000000 Folios: 205
Fecha (AMD): 2000-08-04 17:03:55
Tramite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879731	6,337,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (Solicitudes Nos. (99870170.0 y 99126035.7), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o GUSTAVO TAMAYO , para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.901. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados 6-azauracilo inhibidores de IL-5 que son útiles para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos, a los procedimientos e intermediarios para su preparación así como también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados. Además se refiere al uso de dichos derivados como medicamentos y a los procedimientos para preparar un receptor o una imagen de un órgano usando dichos derivados.

**INHIBIDORES IL-5 NO ESTEROIDALES, PROCEDIMIENTOS E
INTERMEDIARIOS PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN DICHOS INHIBIDORES**

La presente invención se refiere a derivados 6-azauracilo inhibidores de IL-5 que son útiles para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos, procedimientos e intermediarios para su preparación así como también en composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados. Además se refiere al uso de dichos derivados como medicamentos, y a los procedimientos para marcar un receptor o formar imágenes de un órgano usando dichos derivados.

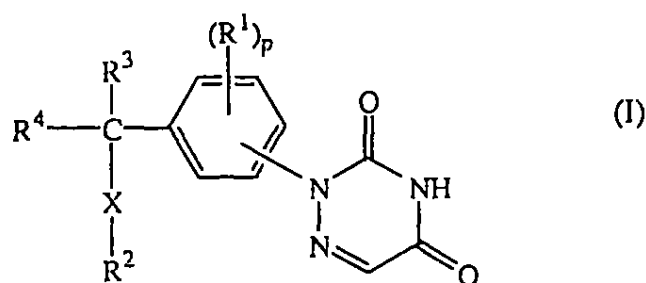
El influxo de eosinófilos, que conduce al subsiguiente deterioro de los tejidos, es un importante evento patogénico en enfermedades alérgicas y asma bronquial. La citoquina interleuquina-5 (IL-5) producida principalmente por linfocitos T tales glicoproteína, induce la diferenciación de eosinófilos en la médula ósea, y ceba los eosinófilos para activación en la sangre periférica y sostiene su supervivencia en los tejidos. De tal manera, IL-5 juega un rol crítico en el proceso de inflamación eosinofílico. Por lo tanto, la posibilidad de que los inhibidores de la producción de IL-5 reduzcan la producción, activación y/o supervivencia de los eosinófilos provee un aporte terapéutico para el tratamiento de asma bronquial y enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y otras enfermedades inflamatorias que dependen de los eosinófilos.

Los esteroides, que inhiben fuertemente la producción de IL-5 *in vitro*, han sido usados desde hace mucho tiempo como las únicas drogas con notable eficacia para asma bronquial y dermatitis atópica, pero causan varias reacciones adversas serias tales como diabetes, hipertensión y cataratas. Por lo tanto, sería conveniente disponer de compuestos no esteroideos que tengan capacidad de

inhibir la producción de IL-5 en las células T humanas y que tengan muy poca o ninguna reacción adversa.

La patente norteamericana 4.631.278 describe α -aril-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)-benceno-acetonitrilos y la patente norteamericana 4.767.760 describe 2-(fenilo sustituido)-1,2,4-triazina-3,5-(2H,4H)-dionas, todas ellas poseedoras de actividad anti-protozoaria, en particular actividad anticoccidica. La patente europea 831.088 describe 1,2,4-triazina-3,5-dionas como agentes anticoccidicos. La WO 99/02505 describe derivados 6-azauracilo que demuestran ser potentes inhibidores de la producción de IL-5.

La presente invención se refiere en primer lugar a compuestos que tienen la fórmula:



a los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos; en donde:

p representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR⁵ o un enlace directo o -X-R² tomado conjuntamente puede representar ciano;

Y representa O, S, NR⁵, o S(O)₂;

cada R¹ representa independientemente C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, ciano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄ sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶, o NR⁷R⁸;

R² representa Het¹, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de C(=O)-Z-R¹⁴, hidroxí, mercapto, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, ariloxi, ariltio, Het¹, Het¹oxi y Het¹tio; y si X es O, S o NR⁵, entonces R² puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltiocarbonilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het¹carbonilo o Het¹tiocarbonilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

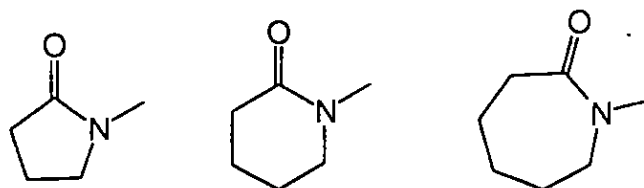
R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; o

R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un alcanodiilo C₂₋₆;

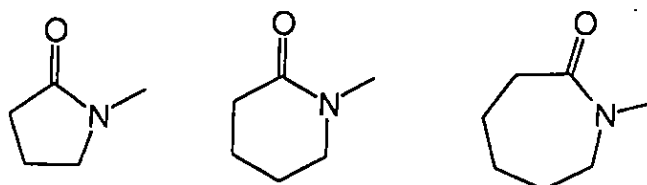
R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R⁶ representa independientemente alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, piperidinilsulfonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo, mono- o di(bencil)-aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, fenilalquilsulfonilo C₁₋₄, piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinil-aminosulfonilo, N-alquilo C₁₋₄-N-piperidinilaminosulfonilo, Y-R¹⁴, mono- o di-(alquilo C₁₋₄)aminoalquilsulfonilo C₁₋₄, Het⁶sulfonilo o cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; cada R⁷ y cada R⁸ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, mercaptoalquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-tiocarbonilo, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het³tiocarbonilo, Het³carbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinil alquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁵; o R⁷ y R⁸ tomados

conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:

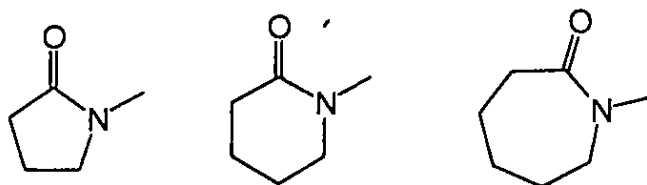


R⁹ y R¹⁰ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, mercapto-alquilo C₁₋₄, dihidroxi alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, Het³carbonilo, Het³tiocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo alquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁶; o R⁹ y R¹⁰ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



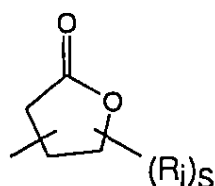
cada R¹¹ está independientemente seleccionado entre hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, formilo, trihaloalquilsulfonilo C₁₋₄, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, arilo, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente

R¹² y R¹³ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, mercapto-alquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiltiocarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilalquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴ y R⁶; o R¹² y R¹³ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:

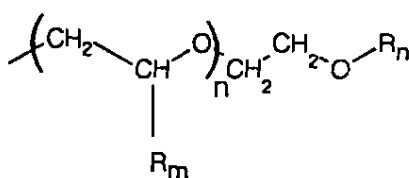


cada R¹⁴ representa independientemente hidrógeno; acilo C₁₋₂₀ o alquilo C₁₋₂₀
acilo C₁₋₂₀ (que tiene una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o
ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono) opcionalmente substituida
con uno o más substituyentes seleccionados de hidroxil, mercapto, hidroxialquilo
C₁₋₄, mercaptoalquilo C₁₋₄, NR¹⁷R¹⁸, arilo, mono- o di-(alquilo C₁₋₄)amino, ciano y
Het⁵; alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente substituido con uno o más substituyentes
seleccionados de hidroxil, halo, mercapto, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxic₁₋₄, mercapto-
alquilo C₁₋₄, NR¹⁷R¹⁸, arilo, mono- o di-(alquilo C₁₋₄)amino, ciano, Het⁵, alquil-
oxycarbonilo C₁₋₄, arilalquilo oxycarbonilo C₁₋₄, arilalquilo xi C₁₋₄, arilalquiltiocarbonilo
C₁₋₄, arilalquiltio C₁₋₄, Het⁵alquilo xi C₁₋₄, arilalquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y

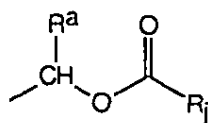
Het⁵alquiltio C₁₋₄; alquenilo C₃₋₂₀ opcionalmente sustituido con fenilo; alquínilo C₃₋₂₀; cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, mercapto, halo, mercaptoalquilo C₁₋₄ y hidroxialquilo C₁₋₄; Het⁵ o fenilo o R¹⁴ representa un radical que tiene cualquiera de las fórmulas siguientes:



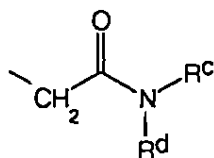
(a)



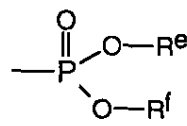
(b)



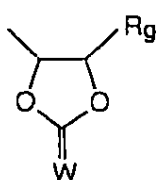
(c)



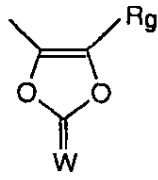
(d)



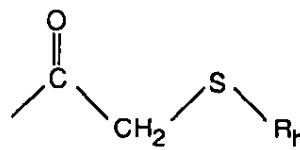
(e)



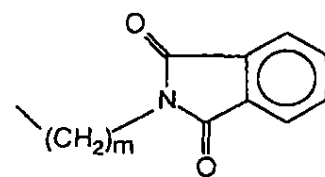
(h)



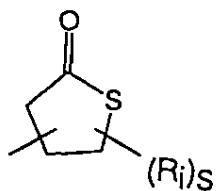
(i)



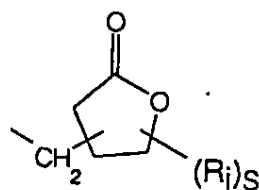
(j)



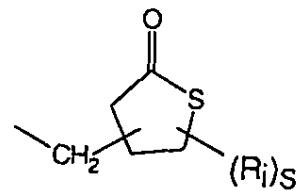
(k)



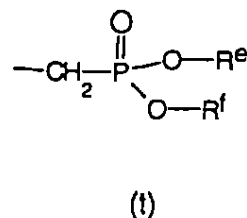
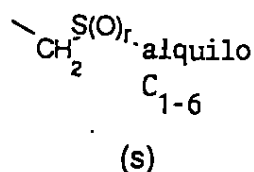
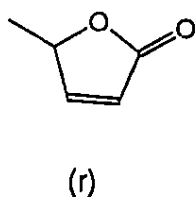
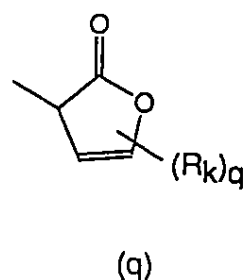
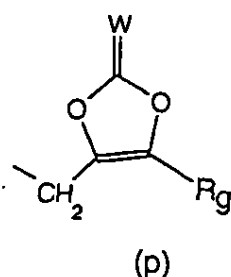
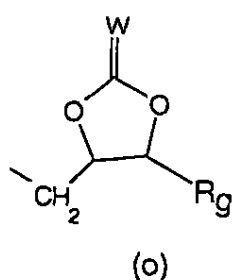
(l)



(m)



(n)



donde m es 1 a 4, n es 0 a 5, q es 0 a 2, r es 0 a 2, y s es 0 a 4;

R^b está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} -Y-alquilo C_{1-4} ;

R^a , R^c , R^d , R^e y R^f están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo y cicloalquilo C_{3-7} , o R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R_g , R_h y R_k son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_i está seleccionado de hidrógeno, cicloalquilo C_{3-7} y alquilo C_{1-4} , o dos R_i tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (construyendo de esta manera un radical espiro);

R_j está seleccionado de $-O-R_b$; alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con alquilo C_{1-4} y mono- o di(alquilo C_{1-4})amino;

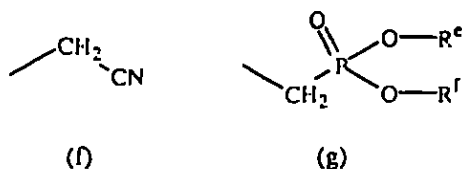
R_m es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_n es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenilalquilo C_{1-4} ; y

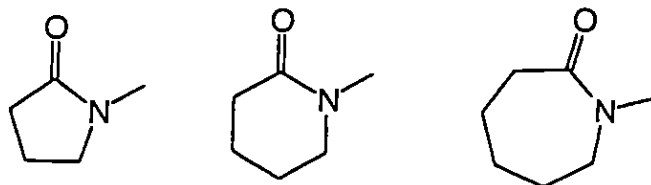
W representa O o S;

cada Z independientemente representa O, S, NH, -CH₂-O- o -CH₂-S- donde -CH₂- está unido al grupo carbonilo; o

-Z-R¹⁴ tomados conjuntamente forman un radical de fórmula:



R¹⁵ y R¹⁶ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino y piridinilo; alquilo C₁₋₄; arilo; -C(=O)-Z-R¹⁴, arilcarbonilo; ariltiocarbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; aminocarbonilmetileno; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilmetileno; Het³aminocarbonilo; Het³aminotiocarbonilo; piridinilalquilo C₁₋₄; Het³ y R⁶; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



R¹⁷ y R¹⁸ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄ y piridinilo; alquilo C₁₋₄; arilo; alquilcarbonilo C₁₋₄; alquiltiocarbonilo C₁₋₄; arilcarbonilo; ariltiocarbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; cicloalquilo C₃₋₇; alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆; -C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆; -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆ y R⁶;

arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionados de nitro, azido, ciano, halo, hidroxí, mercapto, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, formilo, polihaloalquilo C₁₋₄, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, fenilo, Het³, C(=O)Het³ y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o más substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxí, mercapto, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ o NR⁹R¹⁰;

Het¹ representa un heterociclo de tres miembros, de cuatro miembros, de cinco miembros o de seis miembros aromático o no aromático, monocíclico o policíclico que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado), ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos independientemente cada uno pueden estar opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente

substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het² y R¹¹;

Het² representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het⁴, R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het⁴ y R¹¹;

Het³ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,

morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo; donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente substituido con, cuando es posible uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹²R¹³, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, carbonilalquilo C₁₋₄, fenilo, C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ y NR¹²R¹³;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo;

Het⁵ representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo,

isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente substituidos con, cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, mercapto, carbonilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, R⁶, sulfon-amido y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, mercapto, alquilo C₁₋₄, fenilo, C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, -Y-alcanodilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, R⁶ y NR¹⁷R¹⁸;

Het⁶ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, azaridinilo, pirazolinilo y pirrolinilo, donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente substituido con uno, o cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de Het² y R¹¹;

con la condición sin embargo de que

- R² sea distinto de alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o aminocarbonilo; y
- R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ sean distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄-alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxialquilcarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o aminocarbonilo;

carbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{19}$, alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$ o $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y

- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarbonilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquilcarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y

- R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{19}$, Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-OR^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N$ Halquilo C_{1-4} o $C(=O)N$ Hcicloalquilo C_{3-7} ; y

- R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquiloxicarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y

- arilo es distinto de fenilo sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N$ Halquilo C_{1-4} , $C(=O)N$ Hcicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y

- Het^3 es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y

- en cada una de las precedentes condiciones, R^{19} se define como hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno; y

donde dicho compuesto que tiene la fórmula (I) contiene por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$.

Tal como se usa en las precedentes definiciones y a continuación:

- el término "halo" es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo;
- el término "cicloalquilo C_{3-7} " es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;
- el término "alquilo C_{1-4} " define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales

como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares;

- el término "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_{1-4} y los homólogos superiores de los mismos que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares;
- el término "alquilo C_{1-20} " incluye alquilo C_{1-6} y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 a 20 átomos de carbono tales como, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo y similares;
- el término "alquilo C_{5-20} " incluye alquilo C_{1-20} excepto por alquilo C_{1-4} ;
- el término "alquenilo C_{3-20} " define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen de 3 a 20 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo y similares, estando dicho átomo de carbono del alquenilo C_{3-20} conectado al resto de la molécula que está preferiblemente saturada;
- el término "alquinilo C_{3-20} " define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen de 3 a 20 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo y similares, estando dicho átomo de carbono de dicho alquinilo C_{3-20} conectado al resto de la molécula que está preferiblemente saturada;
- el término "polihaloalquilo C_{1-4} " se define como alquilo C_{1-4} polihalo substituido, en particular alquilo C_{1-4} substituido con 1 a 6 átomos de halógeno, más particularmente difluor- o trifluormetilo;
- el término "polihaloalquilo C_{1-6} " se define como alquilo C_{1-6} polihalo substituido;

- el término "polihaloalquilo C_{1-20} " se define como alquilo C_{1-20} polihalo substituido;
- el término "alcanodiilo C_{1-4} " define radicales alcanodiilo divalentes de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo y similares;
- el término "alcanodiilo C_{2-6} " define radicales alcanodiilo divalentes de cadena recta o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y similares.

Het¹, Het², Het³, Het⁴ y Het⁵ incluyen todas las posibles formas isoméricas de los heterociclos mencionados en las definiciones previas, por ejemplo pirrolilo incluye también 2H-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2H-piranilo y 4H-piranilo.

Los heterociclos representados por Het¹, Het², Het³, Het⁴ y Het⁵ pueden unirse al resto de la molécula de la fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono de anillo según sea apropiado. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser un 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y 5-imidazolilo; cuando es tiazolilo, puede ser 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; cuando es triazolilo, puede ser 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; cuando es benzotiazolilo puede ser 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo y 7-benzotiazolilo.

El acilo C_{1-20} deriva de:

ácido acético	CH_3COOH	ácido tridecanoico	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{COOH}$
ácido propiónico	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$	ácido mirístico	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$
ácido butírico	$\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$	ácido pentadecanoico	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{COOH}$
ácido valérico	$\text{C}_4\text{H}_9\text{COOH}$	ácido palmítico	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$
ácido hexanoico	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COOH}$	ácido heptadecanoico	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{COOH}$
ácido heptanoico	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{COOH}$	ácido esteárico	$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$
ácido octanoico	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$	ácido oleico	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$
ácido nonanoico	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{COOH}$	ácido linólico	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$
ácido decanoico	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$	ácido linolénico	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$
ácido undecanoico	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{COOH}$	ácido nonadecanoico	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{COOH}$
ácido láurico	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$	ácido icosanoico	$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{COOH}$

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de que tienen la fórmula (I). Estas últimas pueden obtenerse convenientemente mediante tratamiento de la forma básica con dichos ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido halohídricos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, 2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, 4-metilbencensulfónico, ciclohexansulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. A la inversa, la forma salina puede convertirse mediante tratamiento con álcali a la forma de base libre.

22

Los compuestos que tienen la fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse a sus formas de sal de adición de amina o de metal no tóxicas terapéuticamente activas con las bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden por ejemplo las sales de amonio, las sales alcalinas y de metales alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benztatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales hidrabamina, y sales con aminoácidos naturales tales como por ejemplo arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma salina puede convertirse por tratamiento con un ácido a la forma de ácido libre. El término sal de adición comprende también los hidratos y las formas de adición de solvente de dichas sales que pueden formar los compuestos que tienen la fórmula (I). Ejemplos de dichas formas son por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprenden compuestos que tienen la fórmula (I), donde uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados al denominado N-óxido. Por ejemplo, uno o más átomos de nitrógeno de cualquiera de los heterociclos en la definición de Het¹, Het², Het³, Het⁴ y Het⁵ puede estar N-oxidado.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir también en sus formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no están explícitamente indicadas en las fórmulas anteriores se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, una porción triazina hidroxí substituida puede existir también como la correspondiente porción triazinona; también puede existir una porción pirimidina substituida con hidroxí como la correspondiente porción pirimidinona.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa en lo que antecede define todas las posibles formas estereoisoméricas en las cuales

pueden existir los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas posibles estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-, usada aquí de acuerdo la nomenclatura de Chemical Abstracts. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están ciertamente abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la fórmula (I) y algunos de los intermediarios de la presente invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. Las formas isoméricas puras y estereoquímicamente mixtas de los compuestos de fórmula (I) están también abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Siempre que se usa a continuación el término "compuestos de fórmula (I)" incluye también las formas de N-óxido, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Un grupo interesante de compuestos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales la porción 6-azauracilo está conectada con el anillo fenilo en la posición para o meta en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴; preferiblemente en la posición para. Otro interesante grupo contiene aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- ♦ p es 0, 1 ó 2;
- ♦ X es S, NR⁵ o un enlace directo; más preferiblemente un enlace directo;
- ♦ cada R¹ independientemente es halo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, o arilo, preferiblemente, cloro o trifluormetilo, más preferiblemente cloro;

- ♦ la por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$ contenida en el compuesto de fórmula (I) es portada por R^2 ,
- ♦ R^2 es Het^1 o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, ariltio, Het^1 , Het^1 oxi y Het^1 tio; y si X es O, S o NR^5 , entonces R^2 puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltiocarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^1 carbonilo o Het^1 tiocarbonilo; más preferiblemente R^2 es Het^1 ;
- ♦ R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclohexilo, más preferiblemente metilo;
- ♦ R^4 es hidrógeno o metilo, más preferiblemente metilo;
- ♦ R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar 1,4-butanodilo;
- ♦ R^6 es alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo o Het^6 sulfonilo, más preferiblemente Het^6 sulfonilo;
- ♦ R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^3 o R^6 ;
- ♦ R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, Het^3 carbonilo, Het^3 o R^6 ;
- ♦ R^{11} es ciano, nitro, halo, alquilo C_{1-4} , formilo, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilcarbonilo, Het^3 o $C(=O)Het^3$, más preferiblemente R^{11} es fenilo, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ o $-C(=O)-NH-R^{14}$;
- ♦ cada R^{11} está independientemente seleccionada de hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$,

formilo, trihaloalquilsulfonilo C_{1-4} , R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, ariltio-carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiloxi C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiltio C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het^3 , $C(=O)Het^3$, $C(=O)$ alquilo C_{1-4} opcionalmente puede estar substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, halo y fenilo;

♦ R^{14} es dihidrofuranilo, alquilo C_{5-20} , alquenilo C_{3-20} , polihaloalquilo C_{1-6} , Het^5 , un radical de fórmula (a) o alquilo C_{1-20} substituido con uno o más substituyentes seleccionados de fenilo, alquilamino C_{1-4} , ciano, Het^1 , Het^5 , hidroxilo y cicloalquilo C_{3-7} , más preferiblemente un radical de fórmula (a) en el cual R_i es alquilo C_{1-6} y s es 2, o alquilo C_{1-20} substituido con hidroxilo o Het^5 ;

♦ R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo;

♦ arilo es fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de nitro, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquiloxi C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, fenilo, $C(=O)Het^3$ y alquilo C_{1-4} substituido con uno o más substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} , $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 y NR^9R^{10} ;

♦ Het^1 es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo, en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde dichos heterociclos

monocíclicos pueden estar cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con uno o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹; más preferiblemente Het¹ es imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o piridinilo, especialmente tiazolilo, cada uno de ellos independientemente y opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹, más preferiblemente dos sustituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ sustituido con Het² o R¹¹;

- ♦ Het² es un heterociclo aromático; más particularmente furanilo, tienilo, piridinilo o benzotienilo, donde dichos heterociclos aromáticos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R¹¹ y alquilo C₁₋₄;

- ♦ Het³ es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con, cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y fenilo;

- ♦ Het⁴ es tienilo;

- ♦ Het⁵ es piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, sulfonamido o R⁶, más preferiblemente R⁶;

- ♦ Het⁶ es pirrolidinilo.

27

Son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales p es 2 y ambos sustituyentes R^1 son cloro; más preferiblemente los dos sustituyentes cloro están en posiciones orto en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 .

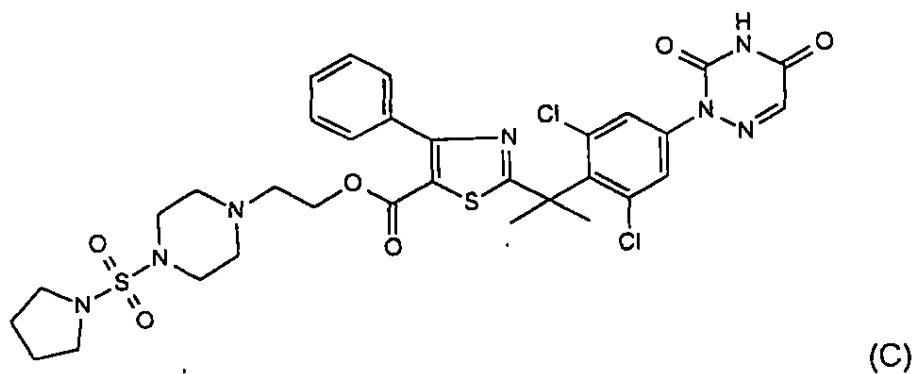
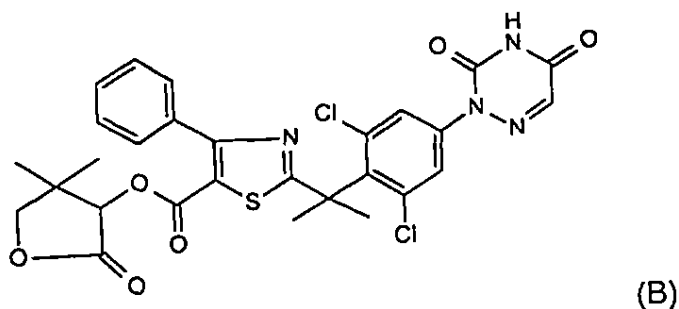
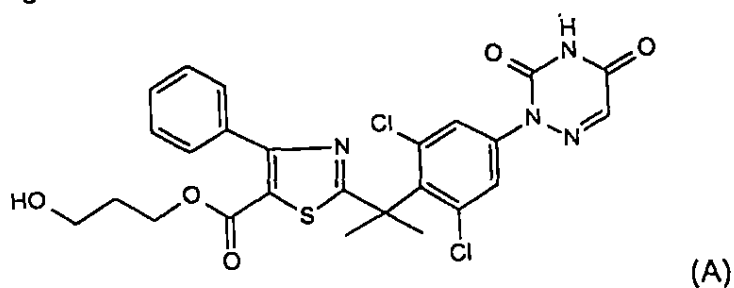
Otros compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales la porción 6-azauracilo está en la posición para en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 y p es 2 con lo cual ambos sustituyentes R^1 son cloro en posición orto en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 .

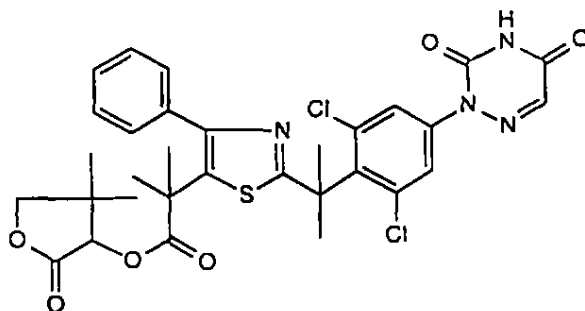
Otros compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) donde X es un enlace directo y R^2 es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo, en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde dichos heterociclos monocíclicos cada uno independientemente pueden estar opcionalmente substituidos con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het^2 , R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con Het^2 o R^{11} ; más particularmente R^2 es tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente substituidos.

Son compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales R^3 y R^4 son ambos metilo y $-X-R^2$ es Het^1 donde Het^1 es convenientemente tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente substituidos.

Los compuestos más preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales R^3 y R^4 son ambos metilo, $-X-R^2$ es 2-tiazolilo ó 3-oxadiazolilo, opcionalmente substituidos, la porción 6-azauracilo está en la posición para en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 y p es 2 con lo cual ambos sustituyentes R^1 son cloro en posición orto en relación al

Son compuestos particularmente preferidos los que tienen las fórmulas (A), (B), (C) y (D) siguientes:

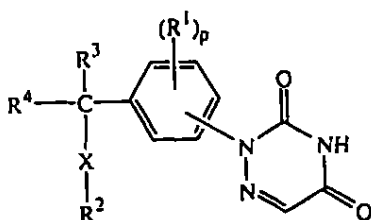




(D)

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen además los compuestos de fórmula (I') en los cuales p, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, n, m, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R¹⁵, R¹⁶, Z, arilo, Het¹, Het², Het³, Het⁴ tal como se usan en relación a los compuestos de la fórmula (I') tienen los significados que se dan a continuación.

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula



(I')

los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde:

p representa un número entero comprendido entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR⁵ o un enlace directo o -X-R² tomado conjuntamente puede representar ciano;

Y representa O, S, NR⁵, o S(O)₂;

cada R¹ representa independientemente C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxí, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo

C₁₋₆, arilo, ciano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄ substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶, o NR⁷R⁸;

R² representa Het¹, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de C(=O)-Z-R¹⁴, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)-amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, arilo, ariloxi, ariltio, Het¹, Het¹oxi y Het¹tio; y si X es O, S o NR⁵, entonces R² puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltiocarbonilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het¹carbonilo o Het¹ticarbonilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; o

R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un alcanodiilo C₂₋₆;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

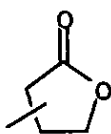
cada R⁶ representa independientemente alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo, mono- o di-(bencilo)aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenilalquilsulfonilo C₁₋₄, piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinilaminosulfonilo, N-alquilo C₁₋₄-N-piperidinilaminosulfonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilsulfonilo C₁₋₄; cada R⁷ y cada R⁸ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, Het³carbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilalquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ y R⁶;

R^9 y R^{10} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo, Het^3 carbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, Het^3 amino- carbonilo, Het^3 aminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilalquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 y R^6 ;

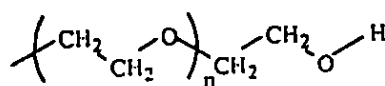
cada R^{11} está independientemente seleccionado de hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, formilo, trihaloalquilsulfonilo C_{1-4} , R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ - alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilo, arilcarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het^3 , Het^4 y $C(=O)Het^3$;

R^{12} y R^{13} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , al- quilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})- aminoalquilo C_{1-4} , fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilalquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}- C(=O)-Z-R^{14}$ y R^6 ;

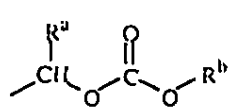
cada R^{14} representa independientemente alquilo C_{1-4} substituido con uno o más substituyentes seleccionados de fenilo, di-alquilamino C_{1-4} , ciano, Het^1 y cicloalquilo C_{3-7} , hidrógeno, acilo C_{1-20} (que tiene una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono) alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-7} , polihaloalquilo C_{1-20} o un radical de fórmula



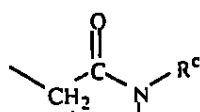
(a)



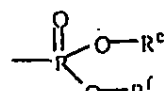
(b)



(c)



(d)

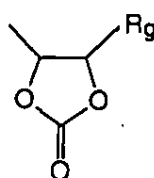


(e)

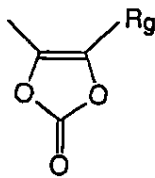
en la cual n es 0 a 5;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o

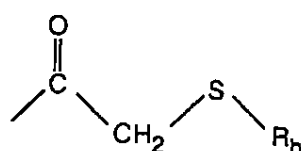
R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o un radical de fórmula



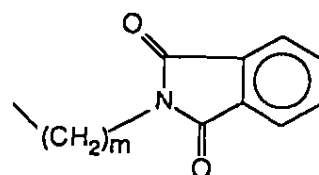
(h)



(i)



(j)



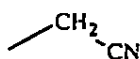
(k)

en la cual m es 1 a 4;

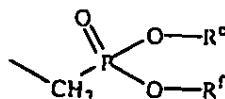
R^g y R^h son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ;

cada Z representa independientemente O, S, NH, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-S-$ en la cual $-CH_2-$ está unida al grupo carbonilo;

$-Z-R^{14}$ tomada conjuntamente forma un radical de fórmula:



(f)



(g)

R^{15} y R^{16} están cada uno independientemente seleccionados de dihidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo,

mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo; Het³aminotiocarbonilo; piridinilo alquilo C_{1-4} ; Het³ o R⁶; aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno;

arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de nitro, azido, ciano, halo, hidroxi, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, fenilo, Het³, C(=O)Het³ y alquilo C_{1-4} substituido con uno o más substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxi, alquilo C_{1-4} , C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C_{1-4} -C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ o NR⁹R¹⁰;

Het¹ representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado entre Het², R¹¹ y alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de Het² y R¹¹;

Het² representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo,

isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de R^{11} ;

Het³ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo; donde dichos heterociclos monocíclicos independientemente pueden estar cada uno opcionalmente substituido con, cuando es posible uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , piperidinilo, $NR^{12}R^{13}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y alquilo C_{1-4} substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alcanodiilo- $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo con la condición sin embargo de que

- R^2 es distinto de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo; y
- R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{14}$, alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$ o $-Y-C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y

- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarboniloxi-alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{14}$, $Y-C_{1-4}$ -alcanodiilo- $C(=O)-OR^{14}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N$ Halquilo C_{1-4} o $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} ; y
- R^{14} es distinto de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , aminocarbonilmetileno, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno en el caso de que Z sea 0; y
- R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquiloxicarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- Arilo es distinto de fenilo sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N$ Halquilo C_{1-4} , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y
- Het^3 es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ y/o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y
- Dicho compuesto de fórmula (I) contiene por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$.

Un grupo interesante de compuestos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I') en los cuales la porción 6-azauracilo está conectada con el anillo fenilo en la posición para o meta en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 ; preferiblemente en la posición para.

Otros compuestos de acuerdo con la invención incluyen los compuestos de fórmula (I') donde pueden aplicarse uno o más de las siguientes restricciones:

- ♦ p es 0, 1 ó 2;
- ♦ X es S, NR^5 o un enlace directo; más particularmente NH o un enlace directo;

- ♦ cada R^1 independientemente es halo, polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , o arilo, preferiblemente, cloro o trifluormetilo, más preferiblemente cloro;
- ♦ R^2 es Het^1 o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, ariltio, Het^1 , Het^1 oxi y Het^1 tio; y si X es O, S o NR^5 , entonces R^2 puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltiocarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^1 carbonilo o Het^1 ticarbonilo; particularmente R^2 es Het^1 o en el caso de que X sea NH, R^2 puede ser también aminotiocarbonilo o Het^1 carbonilo;
- ♦ R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclohexilo, preferiblemente metilo;
- ♦ R^4 es hidrógeno o metilo; preferiblemente metilo;
- ♦ R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar 1,4-butanodilo;
- ♦ R^6 es alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo;
- ♦ R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^3 o R^6 ;
- ♦ R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquiloxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , aminocarbonilo, Het^3 carbonilo, Het^3 o R^6 ;
- ♦ R^{11} es ciano, nitro, halo, alquiloxi C_{1-4} , formilo, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilcarbonilo, Het^3 , Het^4 y $C(=O)Het^3$;
- ♦ R^{14} es dihidrofurano, alquilo C_{5-20} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, alquilamino C_{1-4} , ciano, Het^1 y cicloalquilo C_{3-7} ;

- ♦ arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de nitro, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄, formilo, polihaloalquilo C₁₋₄, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-O-R¹⁴, -O-R⁶, fenilo, C(=O)Het³ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, C(=O)-Z-R¹⁴ o NR⁹R¹⁰;
- ♦ Het¹ es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo, en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹; preferiblemente Het¹ es imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o piridinilo, cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹;
- ♦ Het² es un heterociclo aromático; más particularmente furanilo, tienilo, piridinilo o benzotienilo, donde dichos heterociclos aromáticos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R¹¹ y alquilo C₁₋₄;
- ♦ Het³ es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con, cuando es posible,

uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , piperidinilo y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} y fenilo;

♦ Het⁴ es tienilo.

Son compuestos especiales aquellos compuestos de fórmula (I') donde p es 2 y ambos sustituyentes R¹ son cloro; más preferiblemente los dos sustituyentes cloro están en las posiciones orto en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴.

Son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I') donde la porción 6-azauracilo está en la posición para en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴ y p es 2 donde ambos sustituyentes R¹ son cloro en posición orto en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴.

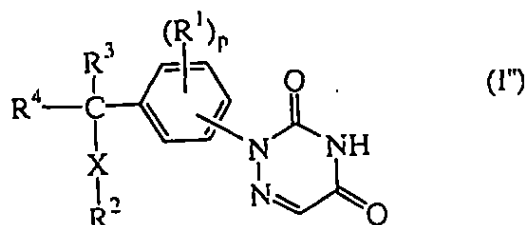
Otros compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I') donde X es un enlace directo y R² es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo, en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het², R¹¹ y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹; más particularmente R² es tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Son compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I') en los cuales R^3 y R^4 son ambos metilo y $-X-R^2$ es Het^1 donde Het^1 convenientemente es tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Son compuestos más preferidos aquellos compuestos de fórmula (I') en los cuales R^3 y R^4 son ambos metilo, $-X-R^2$ es 2-tiazolilo ó 3-oxadiazolilo, opcionalmente sustituido, la porción 6-azauracilo está en la posición para en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 y p es 2 con lo cual ambos sustituyentes R^1 son cloro en posición orto en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 .

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen además los compuestos de fórmula (I'') en los cuales p, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, n, q, r, s, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R_g , R_h , R_k , R_l , R_j , R_m , R_n , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , Z, arilo, Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 , Het^5 tal como se usan en relación a los compuestos de la fórmula (I'') tienen los significados que se dan a continuación.

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula



los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, donde:

p representa un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR^5 o un enlace directo o $-X-R^2$ tomado conjuntamente puede representar ciano;

Y representa O, S, NR^5 , o $S(O)_2$;

cada R^1 independientemente representa $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo, ciano, nitro, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 o alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 , o NR^7R^8 ;

R^2 representa Het^1 , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $C(=O)-Z-R^{14}$, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})-amino, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilo, ariltio, Het^1 , Het^1 oxi y Het^1 tio; y si X es O , S o NR^5 , entonces R^2 puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltiocarbonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^1 carbonilo o Het^1 tiocarbonilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o

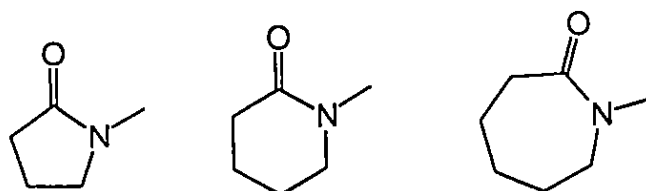
R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un alcanodiilo C_{2-6} ;

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

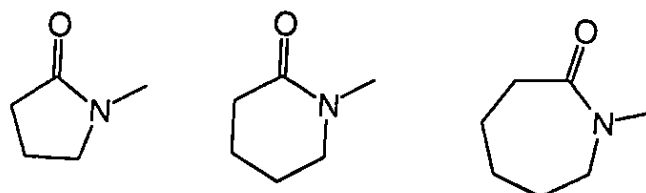
cada R^6 representa independientemente alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, piperidinilsulfonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminosulfonilo, mono- o di(bencilo)-aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , fenilalquilsulfonilo C_{1-4} , piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinilaminosulfonilo, N -alquilo C_{1-4} - N -piperidinilaminosulfonilo o mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilsulfonilo C_{1-4} ;

cada R^7 y cada R^8 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , arilcarbonilo, Het^3 carbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het^3 aminocarbonilo,

Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo alquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁶; o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula



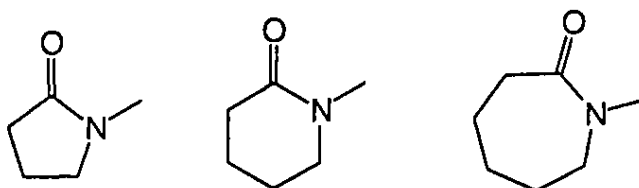
R⁹ y R¹⁰ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, fenilo, fenilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, fenilcarbonilo, Het³carbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, Het³amino-carbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilalquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁶; o R⁹ y R¹⁰ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula



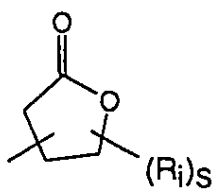
cada R¹¹ está independientemente seleccionado de hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con C(=O)-Z-R¹⁴, formilo, trihaloalquilsulfonilo C₁₋₄, R⁶, NR⁷R⁸, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, arilo, arilcarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇

opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiloxi C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het^3 y $C(=O)Het^3$;

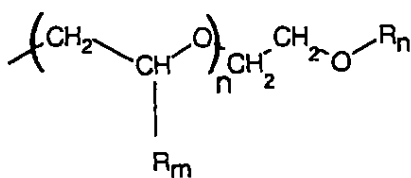
R^{12} y R^{13} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})-aminoalquilo C_{1-4} , fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilalquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$ y R^6 ; o R^{12} y R^{13} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula



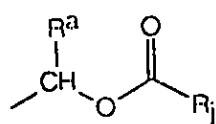
cada R^{14} independientemente representa hidrógeno; acilo C_{1-20} (que tiene una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono), alquilo C_{1-20} , alquenilo C_{3-20} opcionalmente sustituido con fenilo, alquinilo C_{3-20} , cicloalquilo C_{3-7} , polihaloalquilo C_{1-20} , Het^5 , fenilo o alquilo C_{1-20} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxilo, $NR^{17}R^{18}$, fenilo, mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino, ciano, Het^5 , alquiloxicarbonilo C_{1-4} , fenilalquiloxicarbonilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7} , o R^{14} representa un radical de fórmula



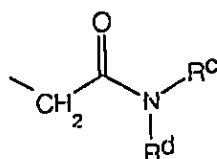
(a)



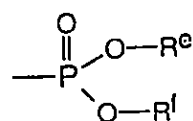
(b)



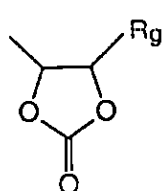
(c)



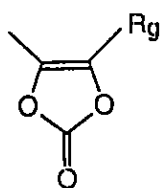
(d)



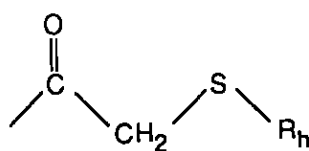
(e)



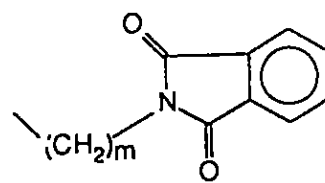
(h)



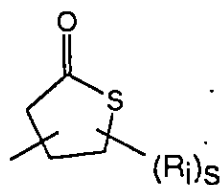
(i)



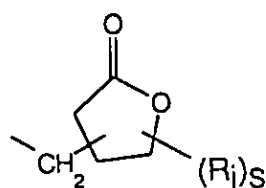
(j)



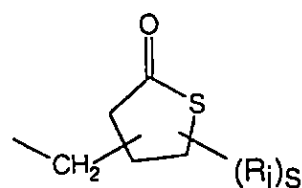
(k)



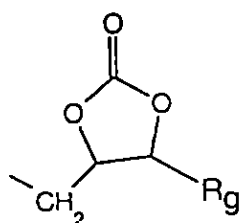
(l)



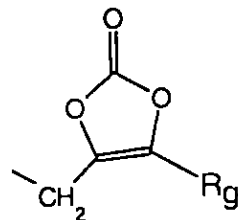
(m)



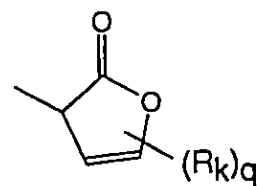
(n)



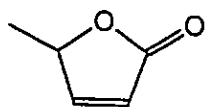
(o)



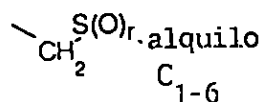
(p)



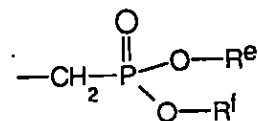
(q)



(r)



(s)



(t)

donde m es 1 a 4, n es 0 a 5, q es 0 a 2, r es 0 a 2 y s es 0 a 4;

R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo y cicloalquilo C_{3-7} ; o

R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

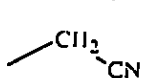
R_i es alquilo C_{3-4} ;

R_j es $-\text{O}-R_b$; alquilo C_{1-6} , fenilo o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con alquilo C_{1-4} ;

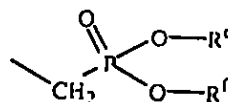
R_m es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R_n es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenilalquilo C_{1-4} ;

cada Z independientemente representa O, S, NH, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{S}-$ con lo cual $-\text{CH}_2-$ está unido al grupo carbonilo; o

$-\text{Z}-R^{14}$ tomado conjuntamente forma un radical de fórmula:

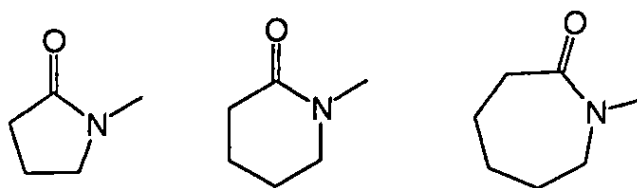


(f)



(g)

R^{15} y R^{16} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}-R^{14}$, arilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, aminocarbonilmetileno, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno, Het^3 aminocarbonilo, Het^3 aminotiocarbonilo; piridinilalquilo C_{1-4} ; Het^3 o R^6 ; R^{15} y R^{16} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula



R^{17} y R^{18} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenilalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquilalquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilo, alquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} ; $-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} y R^6 ;

arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de nitro, azido, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquiloxi C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , $-O-R^6$, fenilo, Het^3 , $C(=O)Het^3$ y alquilo C_{1-4} substituido con uno o más substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} , $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 o NR^9R^{10} ;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado entre pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,

tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de Het² y R¹¹;

Het² representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het⁴, R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de Het⁴ y R¹¹;

Het³ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo; donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente substituido con, cuando es posible uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹²R¹³, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fenilo, C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-C₁₋₄alcanodilo-C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ y NR¹²R¹³;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo;

Het⁵ representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahydrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar substituido con, cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹⁷R¹⁸, C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, R⁶, sulfonamido y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fenilo, C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆, R⁶ y NR¹⁷R¹⁸;

con la condición de que

- R² es distinto de alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o aminocarbonilo;
- y
- R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, hidroxialquilcarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄ o aminocarbonilo;

carbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{19}$, alcanodiilo, $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$ o $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y

- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarboniloxi C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
 - R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{19}$, Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-OR^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} o $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} ; y
 - R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquiloxicarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
 - arilo es distinto de fenilo sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y
 - Het^3 es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o Y -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y
 - en cada una de las precedentes condiciones R^{19} se define como hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno; y
- dicho compuesto de fórmula (I) contiene por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$.

Un grupo interesante de compuestos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I'') en los cuales la porción 6-azauracilo está conectada al anillo fenilo en la posición para o meta en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 ; preferiblemente en la posición para. Otro interesante grupo contiene aquellos compuestos de fórmula (I'') a la cual se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- ♦ p es 0, 1 ó 2;
- ♦ X es S, NR⁵ o un enlace directo, más preferiblemente un enlace directo;
- ♦ cada R¹ independientemente es halo, polihalo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o arilo, preferiblemente, cloro o trifluormetilo, más preferiblemente cloro;
- ♦ la por lo menos una porción -C(=O)-Z-R¹⁴ contenida por el compuesto de la fórmula (I'') es portada por R²,
- ♦ R² es Het¹ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, ariloxi, ariltio, Het¹, Het¹ oxi y Het¹ tio; y si X es O, S o NR⁵, entonces R² puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltiocarbonilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het¹ carbonilo o Het¹ tiocarbonilo; más preferiblemente R² es Het¹;
- ♦ R³ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclohexilo, más preferiblemente metilo;
- ♦ R⁴ es hidrógeno o metilo, más preferiblemente metilo;
- ♦ R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un 1,4-butanodiilo;
- ♦ R⁶ es alquilsulfonilo C₁₋₆ o aminosulfonilo;
- ♦ R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, Het³ o R⁶;
- ♦ R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, Het³ carbonilo, Het³ o R⁶;

- ♦ R^{11} es ciano, nitro, halo, alquilo C_{1-4} , formilo, NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilcarbonilo, Het^3 o $C(=O)Het^3$; más preferiblemente R^{11} es fenilo, $-C(=O)-O-R^{14}$, $-C(=O)-S-R^{14}$ o $-C(=O)-NH-R^{14}$.
- ♦ R^{14} es dihidrofurano, alquilo C_{5-20} , alqueno C_{3-20} , polihaloalquilo C_{1-5} , Het^5 o alquilo C_{1-20} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, alquilamino C_{1-4} , ciano, Het^1 , hidroxilo y cicloalquilo C_{3-7} ;
- ♦ R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente hidrógeno o fenilo;
- ♦ arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de nitro, ciano, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-O-R^{14}$, $-O-R^6$, fenilo, $C(=O)Het^3$ y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 y NR^9R^{10} ;
- ♦ Het^1 es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furano, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo, en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde cada uno de dichos heterociclos monocíclicos independientemente puede estar opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het^2 , R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Het^2 o R^{11} ; más preferiblemente Het^1 es imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o piridinilo cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het^2 , R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Het^2 o R^{11} ;

- ♦ Het² es un heterociclo aromático; más particularmente furanilo, tienilo, piridinilo o benzotienilo, donde dichos heterociclos aromáticos pueden estar independiente cada uno opcionalmente sustituidos con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre R¹¹ y alquilo C₁₋₄;
- ♦ Het³ es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo cada uno independientemente y opcionalmente sustituido con, cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y fenilo;
- ♦ Het⁴ es tienilo;
- ♦ Het⁵ es piperidinilo o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o sulfonamido.

Son compuestos especiales aquellos compuestos de fórmula (I'') en la cual p es 2 y ambos sustituyentes R¹ son cloro; más preferiblemente los dos sustituyentes cloro están en posiciones *orto* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴.

Son compuestos particulares aquellos compuestos de fórmula (I'') en los cuales la porción 6-azauracilo está en la posición *para* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴, y p es 2 por lo cual ambos sustituyentes R¹ son cloro en posición *orto* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴.

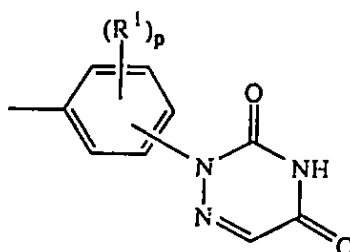
Otros compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I'') donde X es un enlace directo y R² es un heterociclo monocíclico seleccionado entre pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo,

isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo en particular imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo o piridinilo, donde cada uno de dichos heterociclos monocíclicos independientemente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het^2 , R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con Het^2 o R^{11} ; más particularmente R^2 es tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Son compuestos preferidos aquellos compuestos de fórmula (I'') donde R^3 y R^4 son ambos metilo y $-\text{X}-\text{R}^2$ es Het^1 donde Het^1 convenientemente es tiazolilo, piridinilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

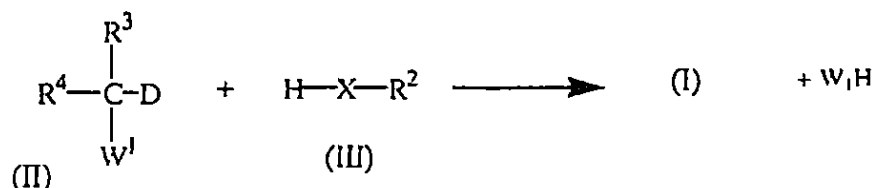
Son compuestos más preferidos aquellos compuestos de la fórmula (I'') donde R^3 y R^4 son ambos metilo, $-\text{X}-\text{R}^2$ es 2-tiazolilo o 3-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, la porción 6-azauracilo está en posición *para* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 y R^4 , y p es 2 por lo cual ambos sustituyentes R^1 son cloro en posición *orto* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-\text{X}-\text{R}^2$, R^3 y R^4 .

Para simplificar la representación estructural de los compuestos de la fórmula (I), el grupo



se representará a continuación mediante el símbolo D.

Los compuestos de fórmula (I) generalmente pueden prepararse por una serie de reacciones que comprenden la etapa de hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) donde W^1 es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno, con un reactivo apropiado de fórmula (III).

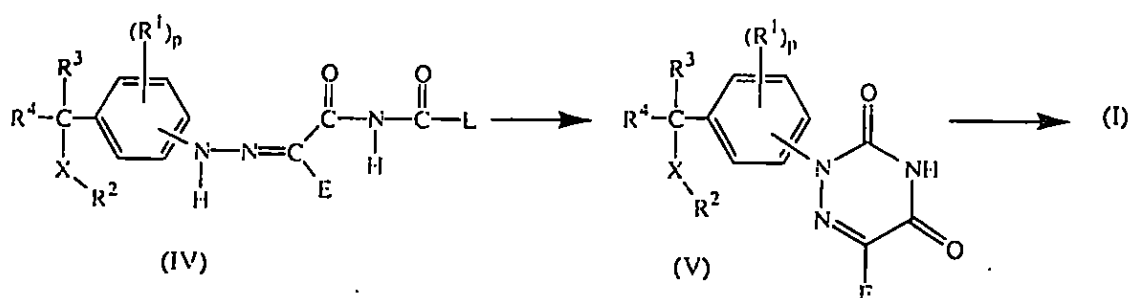


Dicha reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción tal como por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, ácido acético, tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos. Alternativamente, en el caso en el cual el reactivo de fórmula (III) actúa como solvente, no se requiere ningún solvente adicional inerte a la reacción. La reacción se lleva opcionalmente a cabo en presencia de una base tal como por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, bicarbonato de sodio, metanolato de sodio y similares. Un rango de temperaturas de reacción convenientes están entre -70°C y la temperatura de reflujo. En esta y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse a partir del medio de reacción y, si es necesario, pueden purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en el arte tales como por ejemplo extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

54

Algunos de los compuestos e intermediarios de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos análogos descritos en las Patentes Europeas EP-A-0.170.316, EP-A-0.232.932 y la Patente WO99/02505.

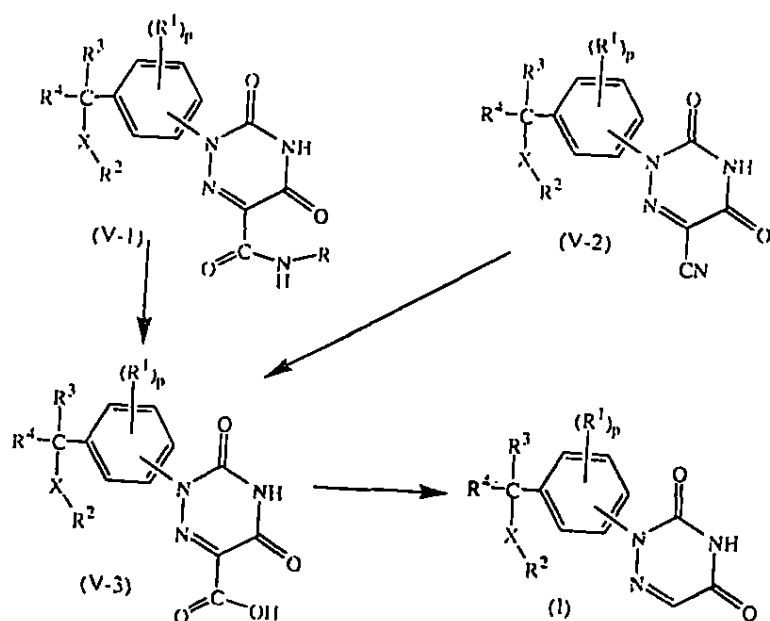
Alternativamente, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden generalmente prepararse por ciclación de un intermediario de fórmula (IV) donde L es un grupo saliente apropiado tal como por ejemplo alquiloxi C₁₋₆ o halo, y E representa un grupo atractor de electrones apropiado tal como por ejemplo, un éster, una amida, un cianuro, alquilsulfoniloxi C₁₋₆ y grupos similares; y eliminar el grupo E de la triazinadiona así obtenido de fórmula (V). La ciclación puede llevarse a cabo convenientemente mediante reflujo del intermediario (IV) en un medio ácido tal como ácido acético y en presencia de una base tal como por ejemplo acetato de potasio.



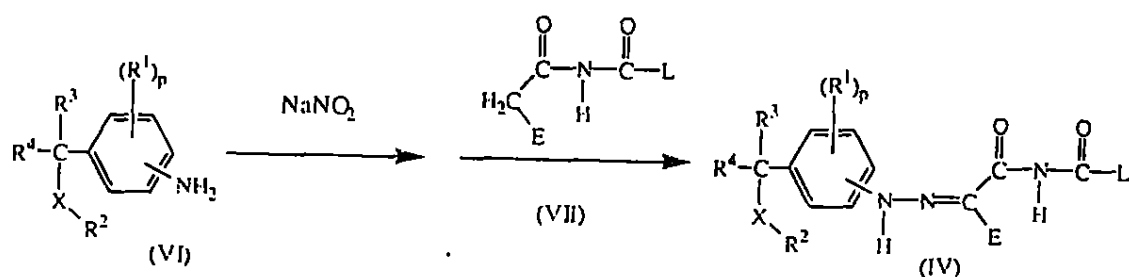
Dependiendo de su naturaleza, E puede ser eliminado usando varios procedimientos de eliminación conocidos en el arte. Por ejemplo, cuando E es una amida o una porción ciano, puede hidrolizarse a una porción carboxílica mediante por ejemplo reflujo del intermediario portador del grupo E en ácido clorhídrico y ácido acético. Luego el intermediario así obtenido puede reaccionar adicionalmente con ácido mercaptoacético o con un derivado funcional del mismo para obtener un compuesto de fórmula (I). Dicha reacción se lleva

55

convenientemente a cabo a temperaturas elevadas que van hasta la temperatura de reflujo.



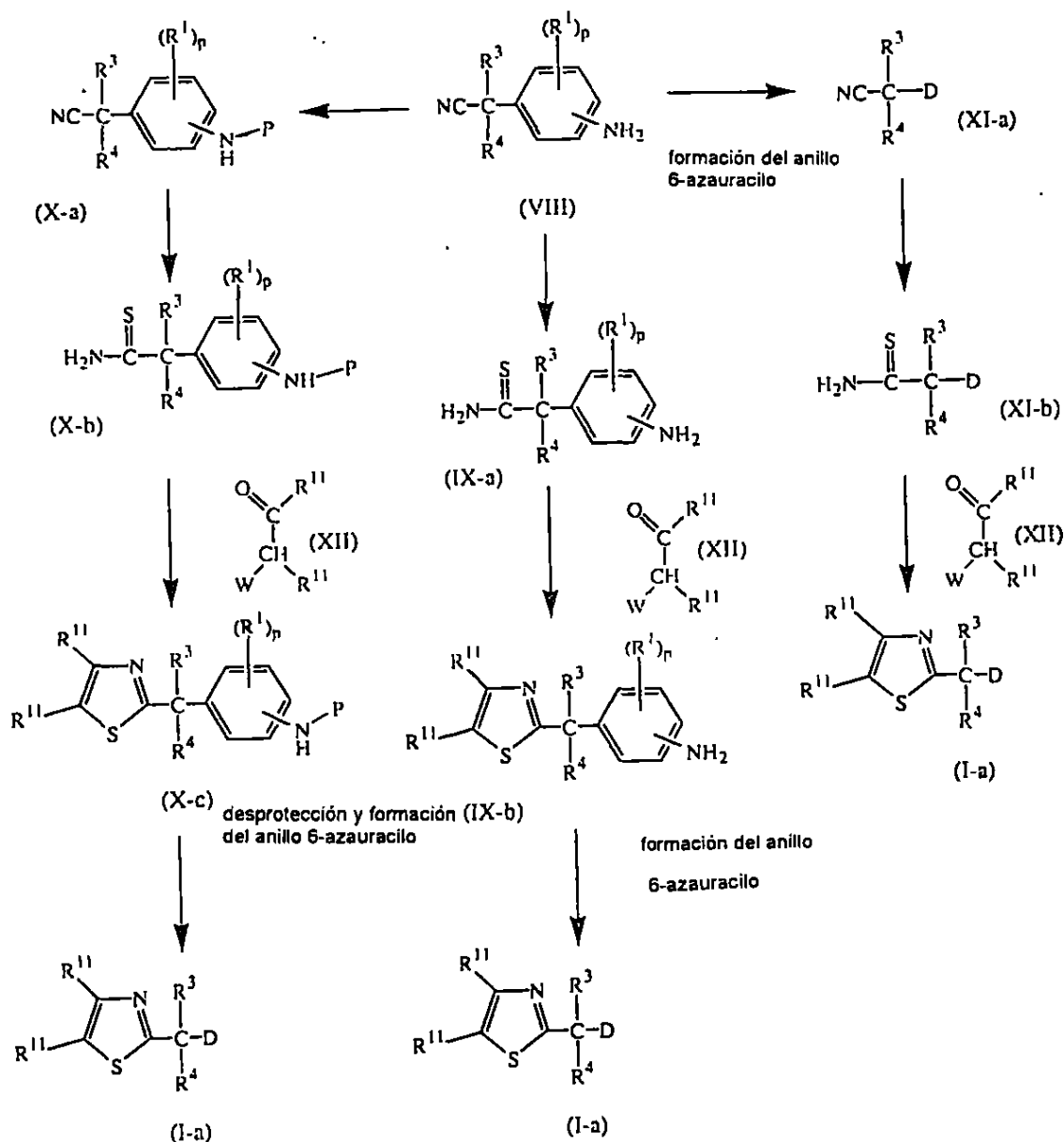
Una forma apropiada de preparar los intermediarios de fórmula (IV) involucra la reacción de un intermediario de fórmula (VI) con nitrato de sodio o con un derivado funcional del mismo en un medio ácido tal como por ejemplo ácido clorhídrico en ácido acético y preferiblemente en la misma mezcla de reacción, haciendo reaccionar adicionalmente al intermediario así obtenido con un reactivo de fórmula (VII) donde L y E son tal como se han definido más arriba, en presencia de una base tal como por ejemplo acetato de sodio.



Un interesante sub-grupo dentro de la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X-R^2$ es una porción 2-tiazolilo sustituido, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-a). La porción 2-tiazolilo opcionalmente sustituida puede incorporarse a los compuestos de la fórmula (I-a) en diferentes etapas del proceso de preparación.

Por ejemplo, el esquema 1 anterior describe tres posibles formas para preparar los compuestos de la fórmula (I-a).

Esquema 1



Una primera vía involucra la reacción de la porción ciano en un intermediario de fórmula (VIII) a la correspondiente tioamida usando gas H_2S en un solvente apropiado tal como por ejemplo piridina y en presencia de una base tal como por ejemplo, trietilamina, obteniendo de esta manera un intermediario de fórmula (IX-a). Esta tioamida puede ser luego ciclada con un intermediario de fórmula (XII) donde W es un grupo saliente apropiado tal como por ejemplo un halógeno, por ejemplo bromo, en un solvente apropiado tal como por ejemplo etanol. La porción amino en el derivado 2-tiazolilo resultante de fórmula (IX-b) puede reaccionar luego tal como se describió precedentemente para formar un anillo 6-azauracilo, obteniendo de esta manera un compuesto de fórmula (I-a).

Una segunda vía para formar los compuesto de la fórmula (I-a) involucra proteger primero la porción amino en un intermediario de fórmula (VIII) introduciendo un grupo protector apropiado P tal como por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo, usando técnicas de protección conocidas en el arte. En el ejemplo en el cual P es un grupo alquilcarbonilo, puede reaccionar el intermediario de fórmula (VII) con el anhídrido correspondiente de fórmula alquilo-C(=O)-O-C(=O)-alquilo en un solvente apropiado tal como por ejemplo, tolueno. El intermediario de fórmula (X-a) así obtenido puede reaccionar luego de acuerdo con la primera vía descrita en lo que antecede. La etapa final, antes de la formación del anillo 6-azauracilo puede iniciarse después de haber desprotegido la porción amino usando técnicas de desprotección conocidas en el arte. En el ejemplo en el cual P es un grupo alquilcarbonilo, el intermediario de fórmula (X-c) puede desprotegerse mediante la reacción del mismo en un solvente apropiado, tal como por ejemplo etanol, en presencia de un ácido tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

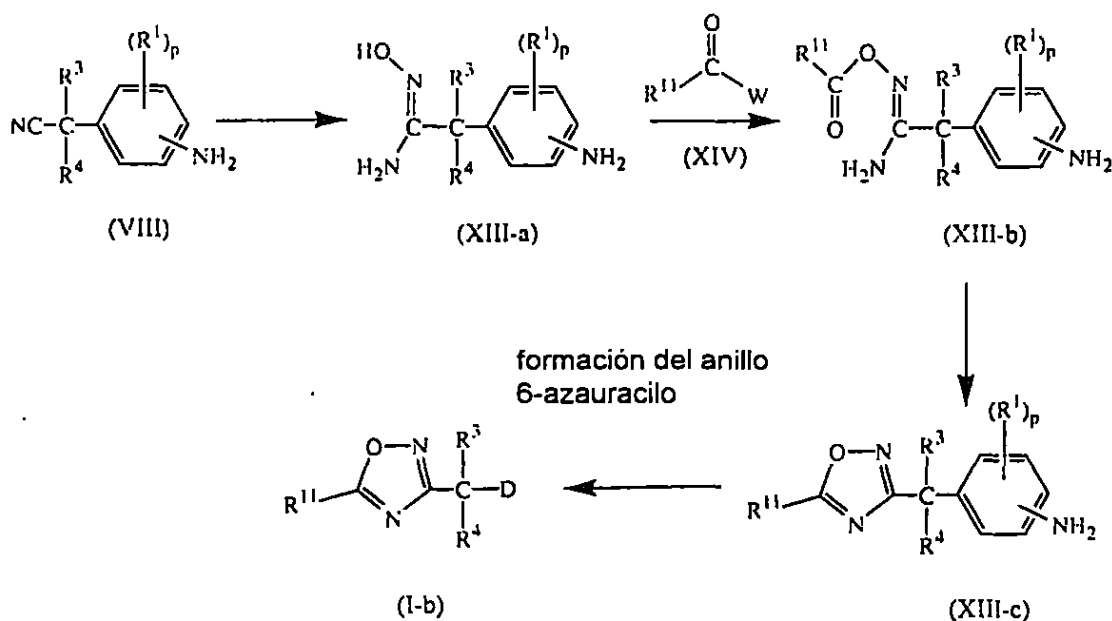
Una tercera vía involucra primero la formación del anillo 6-azauracilo tal como se describió en lo que antecede pero a partir de un intermediario de fórmula

(VIII), y subsiguientemente hacer reaccionar el intermediario así obtenido de fórmula (XI-a) con H_2S y hacer reaccionar adicionalmente la tioamida de fórmula (XI-b) con un intermediario de fórmula (XII) tal como se describió en la primera vía, para formar finalmente un compuesto de fórmula (I-a).

Otro interesante sub-grupo dentro de la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X-R^2$ es una porción 1,2,4-oxadiazol-3-ilo opcionalmente sustituida, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b-1). La porción 1,2,4-oxadiazol-3-ilo opcionalmente sustituida puede incorporarse a las mismas etapas del procedimiento de reacción tal como se describió para los derivados 2-tiazolilo en el esquema 1.

Por ejemplo, de manera análoga a una de las tres vías que se muestran en el esquema 1, pueden prepararse los compuestos de la fórmula (I-b-1) mediante reacción de un intermediario de fórmula (VIII) tal como se describió en el esquema 2.

Esquema 2



En el esquema 2, el grupo ciano de un intermediario de fórmula (VIII) se hace reaccionar con hidroxilamina o con un derivado funcional de la misma en un solvente apropiado, tal como por ejemplo, metanol, y en presencia de una base tal como por ejemplo metanolato de sodio. El intermediario así formado de fórmula (XIII-a) se hace reaccionar luego con un intermediario de fórmula (XIV) en el cual W es un grupo saliente apropiado, tal como por ejemplo, un halógeno, por ejemplo cloro, en un solvente apropiado tal como por ejemplo, diclorometano, y en presencia de una base tal como por ejemplo, N,N-(1-metiletil)etanoamina. El intermediario resultante de fórmula (XIII-b) se cicla luego a un derivado de 3-oxadiazolo de fórmula (XIII-c). La porción amino en los intermediario de fórmula (XIII-c) puede ser luego transformado al anillo 6-azauracilo tal como se describió anteriormente.

Otro sub-grupo interesante dentro de la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X-R^2$ es una porción 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, opcionalmente sustituida, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-b-2).

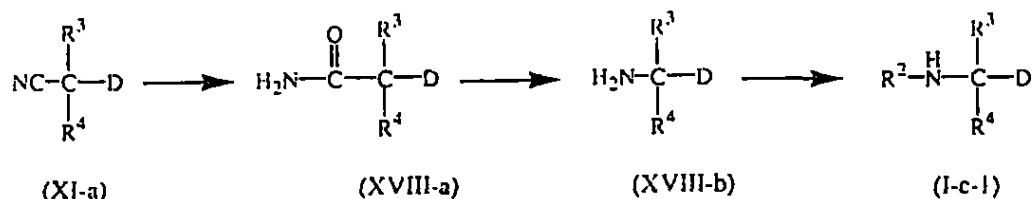
Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I-b-2) pueden prepararse tal como se describió en el esquema 3.

La porción nitrilo en un intermediario de fórmula (XV) se transforma en una porción de ácido carboxílico usando técnicas conocidas en el arte. Por ejemplo, el derivado nitrilo puede refluarse en una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético en agua. El derivado de ácido carboxílico de fórmula (XVI-a) puede reaccionar adicionalmente con un agente clorante, tal como por ejemplo cloruro de tionilo, para formar un derivado de cloruro de acilo de fórmula (XVI-b). Subsiguientemente, el cloruro acilo puede reaccionar con un derivado hidrazina de fórmula (XVII) en un solvente apropiado tal como por ejemplo diclorometano, y en presencia de una base tal como por ejemplo N,N-(1-metiletil)etanoamina. El

intermediario así formado de fórmula (XVI-c) puede ciclarse a un derivado 1,2,4-oxadiazol-2-ilo de fórmula (XVI-d) en presencia de cloruro de fosforilo. Como etapa final antes de la formación del anillo 6-azauracilo descripto más arriba, el grupo nitro en los intermediarios de fórmula (XVI-e) se reduce a un grupo amino usando técnicas de reducción conocidas en el arte tales como por ejemplo reducción del grupo nitro con hidrógeno en metanol y en presencia de un catalizador tal como Niquel Raney.

Otro interesante sub-grupo dentro de la presente invención consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales $-X-R^2$ es $-NH-R^2$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-c-1). El esquema 4 describe una vía apropiada para obtener los compuestos de fórmula (I-c-1).

Esquema 4

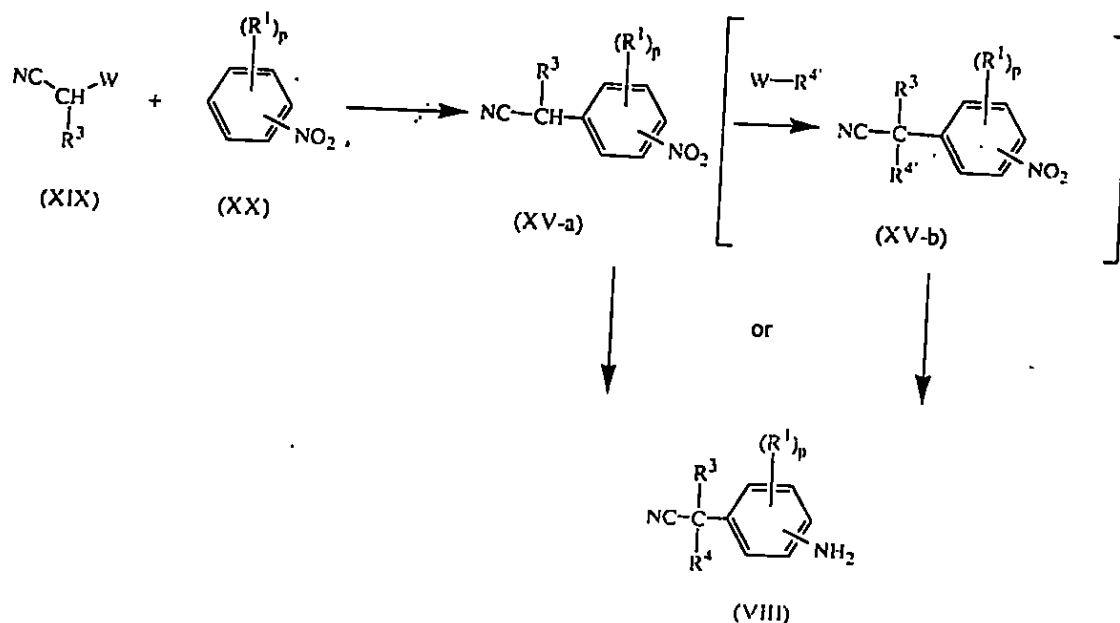


En dicho esquema 4, la porción ciano de un intermediario de fórmula (XI-a) se hidroliza a la amida correspondiente usando técnicas conocidas en el arte tales como por ejemplo, hidrólisis en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico. La amida así formada en los intermediarios de la fórmula (XVIII-a) puede transformarse a una amina usando (diacetoxiyodo)benceno o un derivado funcional del mismo en un solvente apropiado tal como por ejemplo, una mezcla de agua y acetonitrilo. El derivado amina de fórmula (XVIII-b) puede reaccionar

luego con hexaflúor-fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio tal como se describió en Tetrahedron Letters No.14 (1975) p. 1219-1222 para obtener un compuesto, o con un derivado funcional del mismo, tal como por ejemplo, un isotiocianato, en un solvente apropiado tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

Pueden prepararse intermediarios de fórmula (VIII) de la manera descrita en el esquema 5.

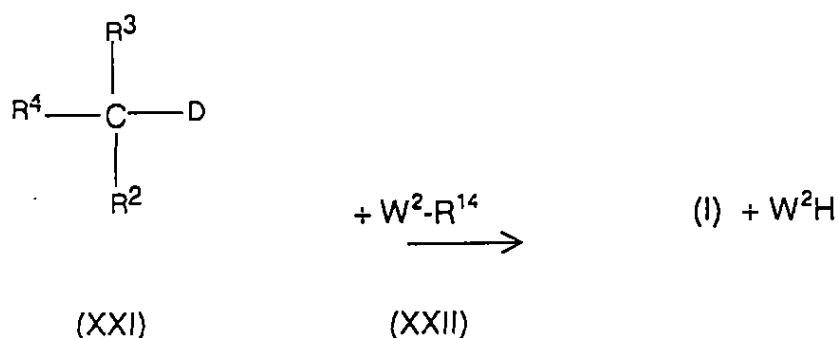
Esquema 5



Un intermediario de fórmula (XIX) y un intermediario de fórmula (XX) puede reaccionar en un solvente apropiado tal como por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, en presencia de una base tal como por ejemplo hidróxido de sodio, para formar un intermediario de fórmula (XV-a).

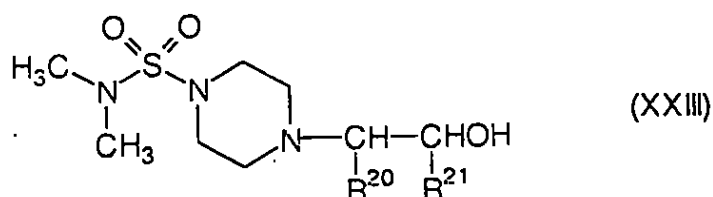
La porción nitro en los intermediarios de fórmula (XV-a) puede ser inmediatamente reducida a un grupo amino usando técnicas de reducción conocidas en el arte, tales como, por ejemplo, reducción del grupo nitro con hidrógeno en metanol y en presencia de un catalizador tal como Nickel Raney, o bien pueden reaccionar primero con un intermediario de fórmula $R^{4'}$ es igual que R^4 pero distinta de hidrógeno y W es un grupo saliente apropiado tal como por ejemplo, un halógeno, por ejemplo yodo, en un solvente apropiado tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, y en presencia de una base apropiada tal como por ejemplo, hidruro de sodio, antes de reducir la porción nitro.

Los compuestos de fórmula (I), pueden convertirse también uno al otro siguiendo procedimientos conocidos en el arte de transformación del grupo funcional tal como, por ejemplo, los mencionados en WO99/02505, y los ejemplificados en la parte experimental que se da a continuación. En particular, los compuestos de fórmula (I) que contienen por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$ transportada por R^2 donde Z es O ó S y R^{14} son distintos de hidrógeno, puede prepararse convenientemente por reacción del compuesto de fórmula (XXI) que contiene la porción correspondiente $-C(=O)-Z-H$ con un reactivo apropiado de fórmula (XXII) en la cual W^2 es un grupo saliente apropiado, de la manera siguiente:



Por ejemplo, un primer procedimiento de dicha preparación involucra hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) que contiene la porción correspondiente porción $-C(=O)-Z-H$ con un haluro, preferiblemente un bromuro que tiene la fórmula $Br-R^{14}$, en un solvente inerte a la reacción tal como el definido mas arriba y en presencia de hidrógeno carbonato de sodio. Dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo del punto de ebullición del solvente usado y, por ejemplo, por un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 y 18 horas cuando se usa dimetilformamida como solvente. Un segundo procedimiento de dicha preparación involucra hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) que contiene la porción correspondiente $-C(=O)-Z-H$ con un alcohol que tiene la fórmula $R^{14}-OH$, en un solvente inerte a la reacción como el definido mas arriba y en presencia de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol opcionalmente en mezcla con 1,8-Diaza-7-biciclo (5,4,0) undeceno. Cuando se usa cloruro de metileno como solvente, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente por un período de tiempo durante varias horas.

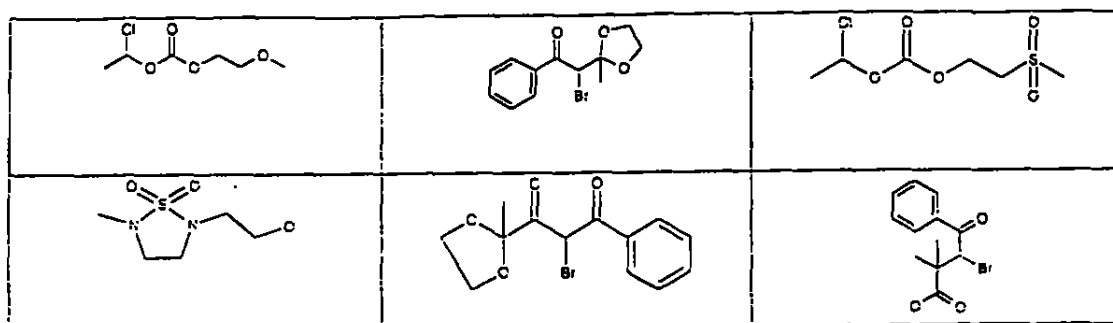
La presente invención se refiere también a los nuevos compuestos de fórmula:



en la cual R^{20} y R^{21} están cada una independientemente seleccionadas de hidrógeno o alquilo C_{1-20} ó R^{20} y R^{21} tomados conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman un radical cicloalquilo. Estos nuevos compuestos son

útiles para preparar un compuesto de fórmula (I) cuando Het⁵ representa una piperazina sulfonamido sustituida. Dichos compuestos intermediarios de fórmula (XXIII) pueden prepararse por reacción de N,N-dimetil-1-piperazinsulfonamida, con un óxido de alquileo en un solvente inerte a la reacción tal como metanol y/o cloruro de metileno. Los óxidos de alquileo apropiados para este propósito incluyen, por ejemplo óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de 1-2 butileno, óxido de ciclohexileno y similares.

La presente invención se refiere también a nuevos compuestos de fórmulas:



que son intermediarios útiles en la preparación de algunos de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse también a las correspondientes formas *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en el arte para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación generalmente puede llevarse a cabo por reacción del material de partida de fórmula (I) con 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina o con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los

peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxi ácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-substituido, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de t-butilo. Son solventes apropiados, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos solventes.

Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I), mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Pueden separarse diaestereómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contra-corriente, cromatografía líquida y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (1) y algunos de los intermediarios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos intermediarios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Por ejemplo, pueden separarse diastereoisómeros por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contra corriente, cromatografía líquida y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas, convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución apropiados tales como por ejemplo, ácidos quirales, a mezclas de sales o compuestos diastereómericos; luego puede separarse físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereómericos, mediante por ejemplo, técnicas de cristalización selectiva o cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente pueden convertirse dichas sales o compuestos

diastereoméricos separados a los enantiómeros correspondientes. También pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermediarios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones intervinientes ocurran estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los intermediarios involucra cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los intermediarios y materiales de partida usados en los procedimientos de reacción mencionados en lo que antecede son compuestos conocidos y pueden ser obtenibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

El IL-5 conocido también como factor de diferenciación de eosinófilos (EDF) o factor estimulador de colonia de eosinófilos (Eo-CSF), es un factor de diferenciación y supervivencia importante para los eosinófilos y se cree por lo tanto que juega un importante rol en la infiltración de los eosinófilos en los tejidos. Existe amplia evidencia de que el influjo de eosinófilos es un importante evento patogénico en el asma bronquial en las enfermedades alérgicas tales como, queilitis, enfermedad irritable del intestino, eczema, urticaria, vasculitis, vulvitis, sabañones, dermatitis atópica, polinosis, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; y otras enfermedades inflamatorias, tales como síndrome eosinofílico, angiitis alérgica, fasciitis eosinofílica, neumonía eosinofílica, síndrome de PIE, eosinofilia idiopática, mialgia eosinofílica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y enfermedades similares.

Los presentes compuestos inhiben también la producción de otras quemoquinas tales como proteína -1 y -3 quemoatáctica monocítica (MCP-1 y MCP-3). Se sabe que MCP-1 atrae ambas células T, en las cuales ocurre

principalmente la producción de IL-5, y monocitos que se sabe que actúan sinérgicamente con los eosinófilos (Carr et al., 1994, Immunology, 91, 3652-3656). el MCP-3 juega también un rol primordial en la inflamación alérgica que se sabe que moviliza y activa los basófilos y leucocitos eosinófilos (Baggiolini et al., 1994, Immunology Today, 15(3), 127-133).

Los presentes compuestos no tienen ningún efecto o tienen muy poco efecto sobre la producción de otras quemoquinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, γ -interferon (IFN- γ) y el factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) que indica que los presentes inhibidores IL-5 no actúan como inmunosupresores de amplio espectro.

El efecto inhibidor selectivo de las quemoquinas de los presentes compuestos puede demostrarse mediante las mediciones de quemoquina *in vitro* en sangre humana. Las observaciones *in vivo* tales como la inhibición de eosinofilia en la oreja del ratón, la inhibición de eosinofilia de la sangre en el modelo de ratón *Ascaris*; la reducción de la producción de proteína IL-5 en el suero y la expresión esplénica IL-5 de mRNA inducida por anticuerpos anti-CD3 en ratones y la inhibición de eosinófilos pulmonar inducidos por alérgenos o por Sephadex en los conejillos de indias son indicativos de la utilidad de los presentes compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos.

Los presentes inhibidores de la producción de IL-5 son particularmente útiles para ser administrados a través de inhalación.

Los intermediarios de fórmula (XI-a) son intermediarios interesantes. No sólo tienen una actividad particular como intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), sino que tienen también valiosa actividad farmacológica.

En vista de las precedentes propiedades farmacológicas, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse como medicamentos. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la manufactura de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos tal como se menciona precedentemente, mas particularmente, asma bronquial, dermatitis atópica, finitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

En vista de la utilidad de los compuestos de la fórmula (I), se provee un método para tratar animales de sangre caliente incluyendo seres humanos que sufren enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos. En particular, asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica. Dicho método comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una posible forma estereoisomérica del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

La presente invención provee también composiciones para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinófilos que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como ingrediente activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente apropiado, que puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan convenientemente en una forma de dosificación unitaria, preferentemente, para administración sistémica, tal como administración parenteral; o por administración tópica tal como a través de inhalación, como rocío nasal o similares. La aplicación

de dichas composiciones puede ser mediante aerosol, por ejemplo, con un propelente tal como nitrógeno, dióxido de carbono, freón, o sin propelente tal como un rocío a bomba, gotas, lociones, o un semisólido tal como una composición espesa que puede aplicarse con un hisopo. En particular, pueden usarse composiciones semisólidas tales como bálsamos, cremas, jaleas, ungüentos y similares.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas previamente mencionadas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosis unitaria que se usa en la memoria y reivindicaciones presentes se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador terapéutico requerido. Ejemplos de dichas formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o revestidas), cápsulas, pastillas, polvo en paquetes, tubos para detectar obleas, soluciones inyectables o suspensiones, en cucharaditas de té, en cucharadas grandes y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados. Asimismo, los co-solventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de la fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas. En la preparación de composiciones acuosas, las sales de adición de los presentes compuestos son obviamente mas apropiadas debido a su aumento de solubilidad en agua.

Las ciclodextrinas apropiadas son α -, β - γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están substituidas con alquilo C_{1-6} ,

particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilado al azar; hidroxi alquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxi-propilo o hidroxibutilo; carboxi alquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxi-etilo; alquilcarbonilo C_{1-6} , particularmente acetilo, alquiloxicarbonilo C_{1-6} alquilo o carboxi alquilo C_{1-6} alquilo, particularmente carboximetoxipropilo o carboxietoxipropilo; ; alquilcarbonilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , particularmente 2-acetilo C_{1-6} alquilo. Son especialmente notables como complejantes y/o solubilizantes las β -CD, las β -CD metiladas al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

El término éter mixto denota derivados ciclodextrina en los cuales por lo menos dos grupos hidroxi de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar promedio (S:M) se usa como una medida de la cantidad promedio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El valor de S.M. puede determinarse mediante varias técnicas analíticas, preferentemente puede medirse por espectrometría de masa, y el rango de la S.m. es de desde 0,125 a 10.

El grado de sustitución promedio (G:S.) se refiere a la cantidad promedio de hidroxilos substituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de G.S. puede determinarse mediante varias técnicas analíticas, preferiblemente, puede medirse por espectrometría de masa, y el rango de G.S. es de 0,125 a 3.

Debido a su alto rango de selectividad como inhibidores de IL-5, los compuestos de la fórmula (I) definidos anteriormente, son también útiles para marcar o identificar receptores. Con tal propósito, los compuestos de la presente invención necesitan ser rotulados, en particular mediante reemplazo parcial o completo, de uno o más átomos en la molécula mediante sus isótopos

radioactivos. Ejemplos de interesantes compuestos rotulados son aquellos que tienen por lo menos un halo que es un isótopo radioactivo de iodo, bromo o flúor; o aquellos compuestos que tienen por lo menos un átomo ^{11}C o un átomo de tritio.

Un grupo particular consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales R^1 es un átomo de halógeno radioactivo. En principio, cualquier compuesto de fórmula (I) que contenga un átomo de halógeno es susceptible de ser radorotulado mediante reemplazo del átomo de halógeno mediante un isótopo apropiado. Los radioisótopos de halógeno apropiado para este propósito son ioduros radioactivos, por ejemplo ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; bromuros radioactivos, por ejemplo ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br , y fluoruros radioactivos, por ejemplo ^{18}F . La introducción de un átomo de halógeno radioactivo puede llevarse a cabo mediante cualquier reacción de intercambio apropiado o mediante el uso de cualquiera de los procedimientos descritos en lo que antecede para preparar derivados de halógeno de la fórmula (I).

Otra forma interesante de radorotulación es la substitución de un átomo de carbono con un átomo ^{11}C o la substitución de un átomo de hidrógeno con un átomo de tritio.

Por lo tanto, dichos compuestos radorotulados de fórmula (I) pueden usarse en un procedimiento para marcar específicamente sitios receptores en el material biológico. Dichos procedimientos comprenden las etapas de (a) radorotular un compuesto de fórmula (I), (b) administrar este compuesto radorotulado a material biológico y subsiguientemente (c) detectar las emisiones desde el compuesto radorotulado.

El término material biológico comprende cada clase de material que tiene origen biológico. Mas particularmente este término se refiere a muestras de tejido, plasma o tejidos corporales pero también se refiere a animales, especialmente a animales de sangre caliente, o partes de animales tales como órganos.

Los compuestos rotulados de fórmula (I) son también útiles como agentes para rastrear si un compuesto de ensayo tiene capacidad para ocupar o para adherirse a un sitio receptor particular. El grado hasta el cual el compuesto de ensayo desplazará al compuesto de fórmula (I) de dicho sitio receptor particular demostrará la capacidad del compuesto de ensayo como agonista, como antagonista o bien como un agonista/antagonista mixto de dicho receptor.

Cuando se usan en ensayos *in vivo* los compuestos radorotulados se administran en una composición apropiada a un animal, y el lugar de dichos compuestos radorotulados es detectado usando técnicas de imagen, tales como, por ejemplo, Tomografía Computada de Emisión Única de Fotones (SPECT) o Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y similares. De esta manera la distribución de los sitios receptores particulares a través del cuerpo puede detectarse y pueden visualizarse los órganos que contienen dichos sitios receptores mediante las técnicas de formación de imágenes mencionadas previamente. Este procedimiento de formación de imágenes de un órgano mediante la administración de un compuesto radorotulado de fórmula (I) y la detección de las emisiones del compuesto radioactivo constituye también una parte de la presente invención.

En general, se ha contemplado que la cantidad terapéuticamente eficaz diaria sería desde 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Un método de tratamiento incluye también administrar el ingrediente activo a un régimen de entre dos o cuatro ingestiones por día.

Parte Experimental

En los ejemplos que se dan a continuación, "DMSO" representa sulfóxido de metilo, "T:A:" representa temperatura ambiente, "DMF" representa *N,N*-

dimetilformamida, "EtOAc" representa acetato de etilo, "DIPE" representa éter diisopropílico y "THF" representa tetrahidrofurano.

A.Preparación de los compuestos intermediarios

Ejemplo A1

a) Una mezcla de 2-cloropropionitrilo (0,2 mol) y 1,3-dicloro-5-nitrobenceno (0,2 mol) en DMSO (50 ml) se agregó por goteo a T.A. a una solución de NaOH (1 mol) en DMSO (150 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 hora, y luego se vertió en hielo y se acidificó con HCl. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y se recogió en CH₂Cl₂. La solución orgánica se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 70/30). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 19,5 g (40%) de (±)-2,6-dicloro-α-metil-4-nitrobencenoacetonitrilo (intermediario 1).

b) Se agregó NaH al 80% (0,0918 mol) en porciones a 0°C bajo flujo de N₂ a una solución de intermediario (1) (0,0612 mol) en DMF (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C bajo flujo de N₂ durante 1 hora. Se agregó CH₃I (0,0918 mol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas, luego se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 17,1 g de 2,6-dicloro-α,α-dimetil-4-nitrobencenoacetonitrilo (intermediario 2).

c) Una mezcla del intermediario (2) (0,066 mol) en CH₃OH (200 ml) se hidrogenó a T.A. bajo una presión de 3 bares durante 1 hora con Nickel Raney (15 g) como catalizador. Después de absorción de H₂, el catalizador se filtró a través de celite, se lavó con CH₃OH y el filtro se evaporó, obteniéndose 17,1 g de 4-amino-2,6-dicloro-α,α-dimetil-4-nitrobencenoacetonitrilo (intermediario 3).

Ejemplo A2

a) Una solución de NaNO_2 (0,36 mol) en H_2O (50 ml) se agregó a una solución de intermediario (3) (0,34 mol) en ácido acético (700 ml) y HCl (102 ml), agitado a 10°C . La mezcla de reacción se agitó durante 80 minutos a 10°C . Se agregó una mezcla en polvo de acetato de sodio (1,02 mol) y dietil(1,3-dioxo-1,3propanodiiil)biscarbamato (0,374 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, se recogió en CH_2Cl_2 , y las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 138,5 g (84%) de $\text{N,N}'$ -[2-[[3,5-dicloro-4-(1-ciano-1-metiletil)feni]hidrazono]-1,3-dioxo-1,3-propanodiiil]dicarbamato de dietilo (intermediario 4).

b) Una solución de intermediario (4) (0,28 mol) y acetato de potasio (0,28 mol) en ácido acético (1000 ml) se agitó y reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción que contenía [[2-[[3,5-dicloro-4-(1-ciano-1-metiletil)feni]hidrazono]-1,3-dioxo-1,3-propanodiiil]dicarbamato de etilo (intermediario 5) se usó como tal en la etapa siguiente.

c) Se trató el intermediario (5) (mezcla de reacción cruda) con HCl al 36% (0,84 mol). La mezcla de reacción se agitó y reflujo durante 4 horas, luego se agitó a T.A. durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 111,6 g de ácido 2-[3,5-dicloro-4-(1-ciano-1-metiletil)feni]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazina-6-carboxílico (intermediario 6).

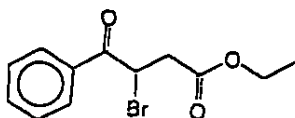
d) Una suspensión de intermediario (6) (0,28 mol) en ácido mercaptoacético (250 ml) se agitó durante 4 horas a 100°C , luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se

vertió sobre hielo triturado y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno y se sometió a azeotropía sobre el evaporador giratorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se filtró, se lavó con DIPE, luego se secó, obteniéndose 36,8 g (41%) de 2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4, triazin-2(3H)-il)- α,α -dimetilbencenoacetonitrilo. El filtrado se agitó en DIPE, y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE, y se secó, obteniéndose 2,5 g (3%) de 2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4, triazin-2(3H)-il)- α,α -dimetilbencenoacetonitrilo (intermediario 7).

e) Una solución de intermediario (7) (0,107 mol) y *N,N*-bis(1-metiletil)etanamina (0,315 mol) en piridina (500 ml) se agitó y calentó a 80°C. Se dejó burbujear el H_2S a través de esta solución durante 24 horas a 80°C. Se interrumpió la entrada de gas H_2S y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a T.A. el solvente se evaporó, se agregaron 500 ml de una mezcla de 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, y la mezcla resultante se vertió luego en HCl 2 N (1000 ml) a 0°C y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 23,2 g (64%) de 2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4- α,α -dimetilbencenoetanotioamida (intermediario 8).

Ejemplo A3

Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución del intermediario (8) (0,0125 mol)



y

(0,0157 mol) en etanol (60 ml) y DMF

(30 ml; se secó sobre tamices moleculares) durante 6,5 horas a 60°C, luego

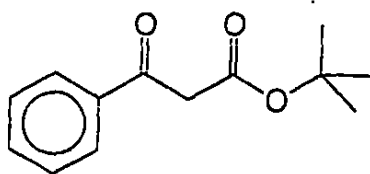
durante la noche a T.A. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en agua (100 ml) y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (100ml) . La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó, luego se co-evaporó con tolueno. El residuo (13 g) se purificó por cromatografía en columna evaporativa sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, luego 99/1, finalizando con 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno y se sometió a azeotropía en el evaporador giratorio. El residuo (6,5 g) se cristalizó a partir de CH_3CN . El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH_3CN y DIPE, luego se secó al vacío a 50°C , obteniéndose 3,17 g (46,5%) de 2-[1-[2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il]fenil]-1-metiletil]-4-fenil-5-tiazolacetato de etilo (intermediario 9) que tenía un punto de fusión de 148°C .

Ejemplo A4

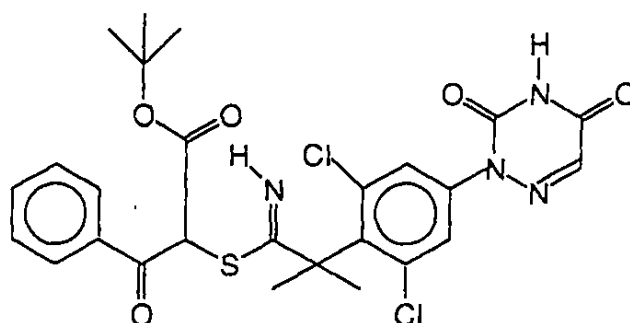
Una mezcla del intermediario (9) (0,00183 mol) y NaOH 1N (0,0055 mol) en CH_3OH (25 ml) y THF (25 ml) se agitó durante la noche a T.A. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (8 ml) y el producto resultante se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de CH_3CN . El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE, y se secó, obteniéndose 0,8 g (79%) de ácido 2-[1-[2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il]fenil]-1-metiletil]-4-fenil-5-tiazolacético (intermediario 10).

Ejemplo A5

se agregó primero una solución de bromo (0,02 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) por goteo a 10°C bajo flujo de nitrógeno a una mezcla de un compuesto que tiene la fórmula:



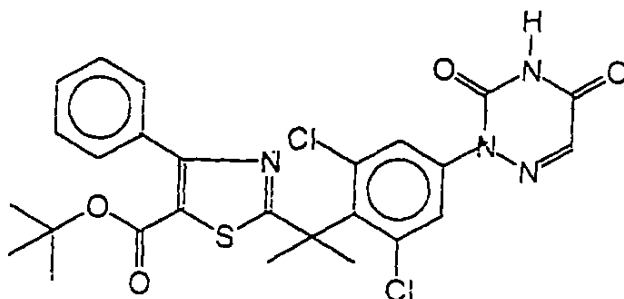
(0,0227 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora, y se agregó H_2O y K_2CO_3 sólido. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. La reacción se llevó a cabo 4 veces, usando las mismas cantidades y combinando los residuos, obteniéndose 14 g (51%) de 1,1-dimetiletil γ -bromo-3-oxo-bencenpropanoato. Una mezcla de intermediario (8) (0,0119 mol), 1,1-dimetiletil γ -bromo-3-oxo-bencenpropanoato (0,0137 mol) y K_2CO_3 (0,0357 mol) en CH_3CN (55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregaron hielo y EtOAc . La mezcla se acidificó con HCl 3N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional obteniéndose 8 g del intermediario 11 que tenía la fórmula:



Ejemplo A6

El intermediario (11) (0,0119 mol) y el ter-butanol (24 g) se agitaron y refluaron durante 2 horas. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente. el solvente se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 . La solución orgánica se

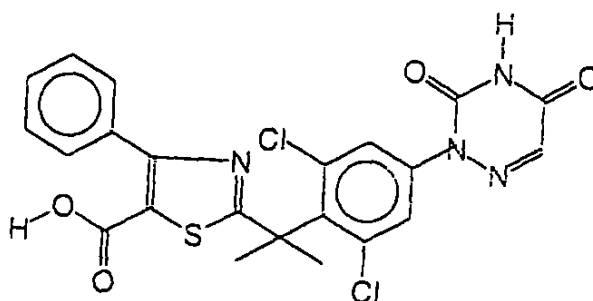
lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (7,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y sus solventes se evaporaron, obteniéndose 2,66 g (fracción 1) y 0,7 g (fracción 2) respectivamente. La fracción 2 se purificó por cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Oac}$ 0,5% 80/20; columna: HYPERSIL C18, 3 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,45 g de intermediario 12 que tenía un punto de fusión de 130°C y está representado por la fórmula



Ejemplo A7

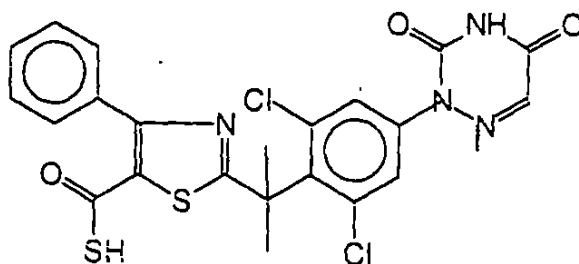
El intermediario 12 (0,00465 mol) se agregó en porciones a 0°C - 10°C al ácido trifluoroacético (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en H_2O . El precipitado se separó por filtración, se lavó con H_2O y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose

1,16 g de intermediario 13 que tenía un punto de fusión de 232°C y está representado por la fórmula;



Ejemplo A8

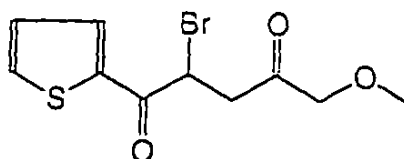
Se agregó en porciones 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0159 mol) a T.A. bajo flujo de nitrógeno a una solución del intermediario (13) (0,00795 mol) en DMF (60 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche. Se hizo burbujear H₂S a través de la mezcla durante 1 hora. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 hora, se vertió en una solución saturada de NaCl y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. Se usó el intermediario resultante 14, representado por la fórmula



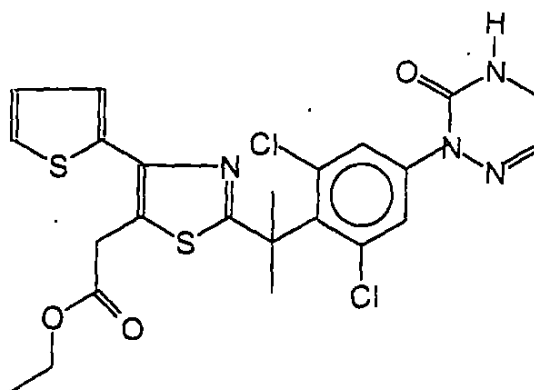
sin purificación adicional.

Ejemplo A9

Una mezcla de intermediario (8) (0,0158 mol) y



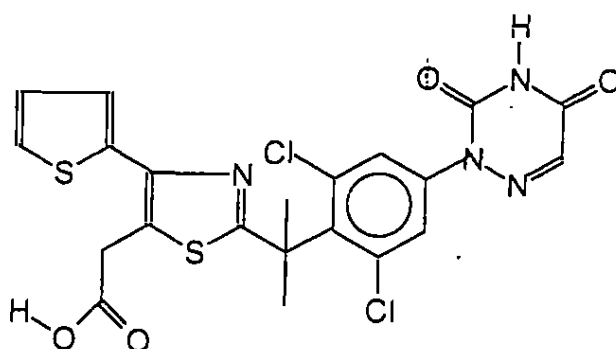
(0,0237 mol) en etanol (60 ml) y DMF (40 ml) se agitó a 60°C durante 4 horas. El solvente se evaporó. Se agregó EtOAc. La solución orgánica se lavo 3 veces con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (11,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μ m. Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó, obteniéndose 4,2 g (47%) de un producto, parte del cual (1,5 g) cristalizó a partir de éter de petróleo y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,15 g de intermediario 15 que tenía un punto de fusión de 126°C y que estaba representado por la fórmula:



Ejemplo A10

Una mezcla del intermediario (15) (0,0045 mol) y NaOH (0,0135 mol) en metanol (30 ml) y THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas,

se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,5 g (64%) de un producto, parte del cual (1 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,5 g de intermediario 16 que tenía un punto de fusión de 192°C y estaba representado por la fórmula



Ejemplo A11

a) Se agregó NaOCH_3 30% (0,592 mol) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,1085 mol) en CH_3OH (200 ml), se agitó a T.A. La mezcla se agitó durante 10 minutos. El intermediario (3) (0,0542 mol) se agregó en porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó y reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se agito en DIPE, se separó por filtración, se lavó con DIPE, y se secó, obteniéndose 3,7 g (26%) de 4-amino-2,6-dicloro-N'-hidroxi- α , α -dimetilbencenoetanimidamida (intermediario 17).

b) Una solución de intermediario (17) (0,0323 mol) y N,N-bis(metiletil)etanamina (0,0339 mol) en CH_2Cl_2 (190 ml) se agitó a 15°C . Se agregó por goteo una solución de cloruro de 2-metilbenzoilo (0,0323 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora. Se agregó agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno y se sometió a azeotropia en el evaporador giratorio, obteniéndose 13,0 g de [1-amino-2-(4-amino-2,6-diclorofenil)-2-metilpropilidenil]amino-2-metilbenzoato (intermediario 18).

c) Una solución de intermediario (18) (0,0323 mol) y ácido paratoluensulfónico (0,0323 mol) en DMSO (100 ml) se agitó durante 30 minutos a 150°C . La mezcla de reacción se enfrió. Se agregó agua y esta mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El concentrado se co-evaporó con EtOAc, obteniéndose 11,7 g de 3,5-dicloro-4-[1-[5-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metiletil]bencenamina (intermediario 19).

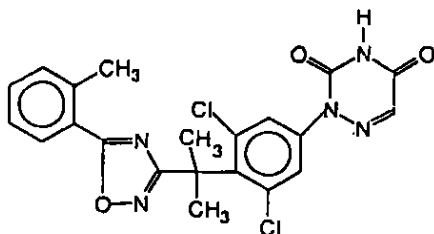
d) Una solución de intermediario (19) (0,00302 mol) y HCl concentrado (0,0906 mol) en ácido acético (100 ml) se agitó a 0°C . Una solución de NaNO_2 (0,032 mol) en agua (10 ml) se agregó por goteo a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C . Se agregó en porciones una mezcla en polvo de acetato de sodio (0,0906 mol) y (1,3-dioxo-1,3-propandiil)biscarbamato de dietilo (0,0332 mol). La mezcla se dejó calentar a T.A. y se agitó durante 1 hora. Se agregó agua y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose N,N'-[2-[[3,5-dicloro-4-[1-[5-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metiletil]fenil]hidrazono]-1,3-dioxo-1,3-propanodiil]dicarbamato de dietilo (intermediario 20).

e) Una solución del intermediario (20) (0.0302 mol) y así tanto de sodio (0.0302 mol) en ácido acético (200 ml) se agitó y reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno y se sometió a azeotropía en el evaporador rotativo obteniéndose [[2-[3,5-dicloro-4-[1-[5-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metiletil]fenil]-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-6-il]carbonil]carbamato de etilo (intermediario 21).

f) Una mezcla del intermediario (21) (0.0302 mol) en HCl 36% (10 ml) y ácido acético (200 ml) se agitó y reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose ácido de 2-[3,5-dicloro-4-[1-[5-[2-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metiletil]fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazina-6-carbonílico (intermediario 22).

Ejemplo A12

Una mezcla del intermediario (22) (0.0133 mol) en ácido mercaptoacético (7 ml) se agitó a 175°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua helada, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O , se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó obteniéndose 2,2 g (36%) del intermediario 23 representado por la fórmula

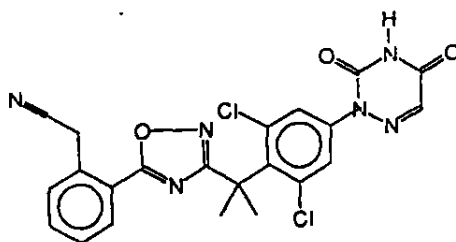


Ejemplo A13

Una mezcla del intermediario (23) (0.0011 mol), 1-bromo-2,5-pirrolinadiona (0.0011 mol) y peróxido de dibenzoilo (cantidad catalítica) en CCl_4 (30 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a AT. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas comercialmente obtenible bajo la denominación Dicalite y el filtrado contenía 2-[4-[1-[5-[2-(bromometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-metiletil]-3,5-diclorofenil]-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)-diona (intermediario 24).

Ejemplo A14

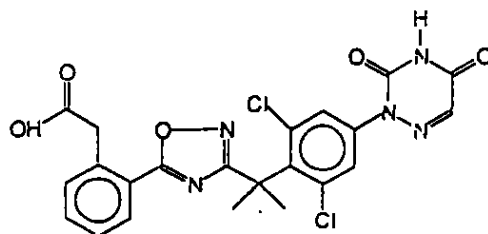
Una solución del intermediario (24) (0.017 mol) y KCN (0.034 mol) en etanol (100 ml) y H_2O (30 ml) se agitó durante 8 horas a 60°C . El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y luego se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 8,2 g del intermediario 25 representado por la fórmula



Ejemplo A15

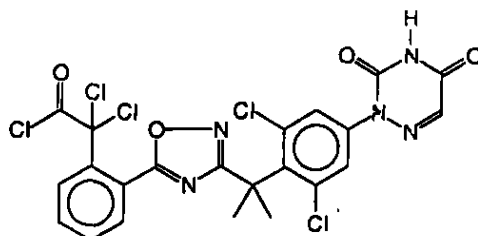
Se agitó una solución del intermediario (25) (0.017 mol) HOAc (50 ml), H_2SO_4 (50 ml) y H_2O (50 ml) y se reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y luego se disolvió en CH_2Cl_2 . La solución orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, sobre RP BDS Hyperprep C18 (100 Å, 8 μm ; elución con (0.5%

NH₄Oac en agua/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en hexano, se separó por filtración y se secó al vacío a 60°C, obteniéndose 0,084 g del intermediario 26 representado por la fórmula



Ejemplo A16

Una solución del intermediario (26) (0.0014 mol) en SOCl₂ (15 ml) se agitó y reflujo durante 1 hora. Se evaporó SOCl₂ bajo presión reducida. Se agregó tolueno y se sometió a azeotropía en el evaporador giratorio, obteniéndose 100% del intermediario 27 representado por la fórmula

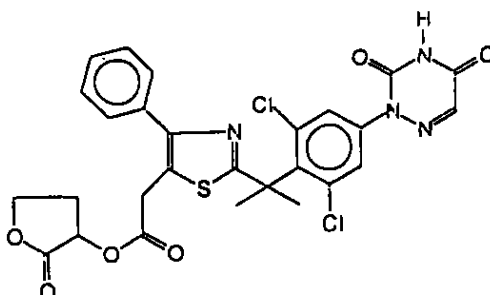


B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

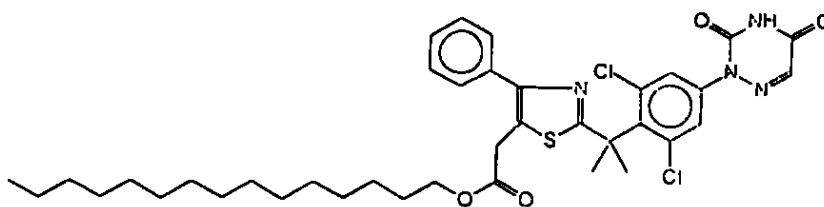
Una mezcla de 3-bromohidro-2(3H)-furanona (0.0081 mol) en DMF (16 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario (10) (0.00773 mol) y NaHCO₃ (0.0081 mol) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas y se llevó a temperatura ambiente. Se agregaron H₂O y una solución de NaCl saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5 g) se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,24 g del compuesto 1 que tiene un punto de fusión de 72°C y que está representado por la fórmula



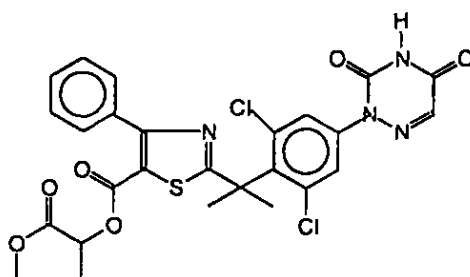
Ejemplo B2

Se agregó por goteo una solución de 1-bromopentadecano (0.0051 mol) en DMF (18 ml) a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario (10) (0.00483 mol) y NaHCO_3 (0.0051 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas y a 45°C durante la noche, y luego se llevó a temperatura ambiente. Se agregaron H_2O y NaCl . La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución saturada de NaCl , se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,49 g del compuesto 2 que tenía un punto de fusión de 80°C y que estaba representado por la fórmula



Ejemplo B3

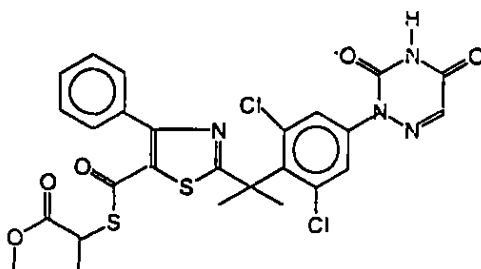
Una solución de 3-bromodihidro-2(3H)-furanona (0.0073 mol) en DMF (12 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario (13) (0.00695 mol) y NaHCO_3 (0.0073 mol) en DMF (22 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 2,5 horas, se llevó a TA y se vertió en H_2O . El precipitado se separó por filtración y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de CH_3CN , eter dietílico y DIPE. Se separó por filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 1,3 g. Esta fracción se recrystalizó a partir de CH_3CN , 2-propanona y eter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,89 g del compuesto 3 que tenía un punto de fusión de 208°C y que estaba representado por la fórmula



Ejemplo B4

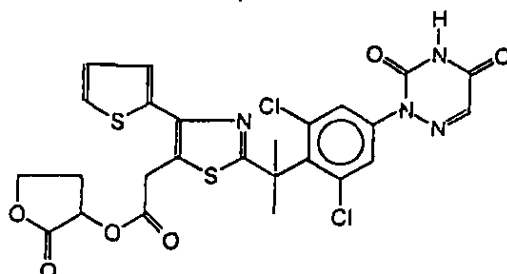
Se agregó NaHCO_3 (0.00835 mol) por goteo a 5°C bajo flujo de nitrógeno a una mezcla del intermediario (14) (0.00795 mol) en DMF (22 ml). Luego se agregó por goteo una solución de 3-bromodihidro-2(3H)-furanona (0.00835 mol) en DMF (12 ml). La mezcla se llevó a TA y se agitó a TA durante 30 minutos y luego se vertió en agua y en una solución de NaCl . Se agregó una pequeña cantidad de HCl 3N. El precipitado se separó por filtración y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5.1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98.5/1.5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de CH_3CN , eter dietílico y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo cristalizó a partir de CH_3CN , eter dietílico y DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,85 g del compuesto 4 que tenía un punto de fusión de 212°C y que estaba representado por la fórmula



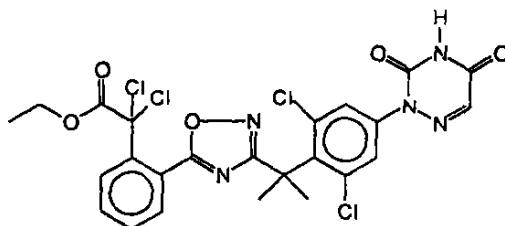
Ejemplo B5

Una mezcla de 3-bromodihidro-2(3H)-furanona (0.00172 mol) en DMF (5 ml) se agregó por goteo a TA a una mezcla del intermediario (16) (0.00172 mol) y NaHCO_3 (0.00172 mol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas, se vertió en agua y una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó varias veces con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó obteniéndose 0.13 g del compuesto 5 que tenía un punto de fusión de 110°C y que estaba representado por la fórmula



Ejemplo B6

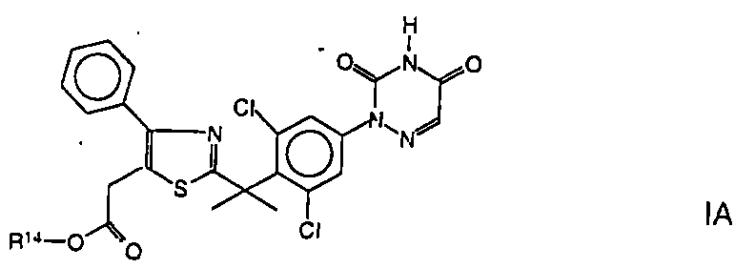
Una solución del intermediario (27) (0.001 mol) en etanol (15 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó y reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep C18 (eluyente: ((0.5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10)/ CH_3CN (0 min) 80/20, (44 min) 20/80, (57-61 min) 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en hexano, se separó por filtración, se lavó y se secó al vacío a 60°C , obteniéndose 0,059 g del compuesto 6 que tiene un punto de fusión de 157°C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B7

Una mezcla del intermediario (10) (0.00387 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0058 mol) en diclorometano (40 ml) se agitó a TA durante 90 minutos, y luego se agregó ciclohexilmetanol (0.0058 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con una solución acuosa de NaCl . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 50/50). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de EtOAc. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó a 50°C durante

la noche, obteniéndose 1,43 g del compuesto 7 con un peso molecular de 613,5, un punto de fusión de 180° C y que está representado por la fórmula



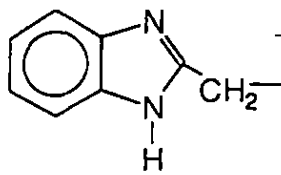
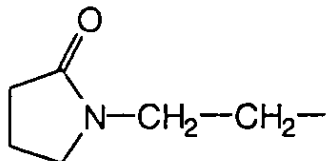
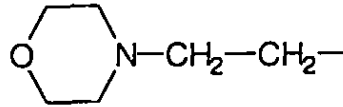
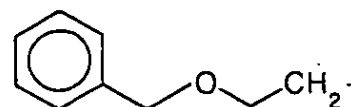
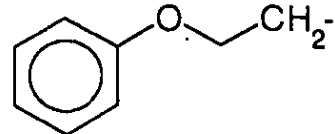
Donde R¹⁴ es ciclohexilmetilo.

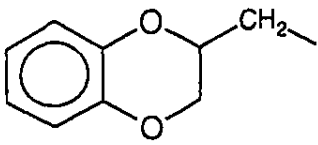
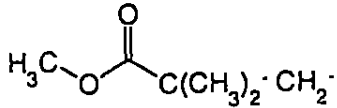
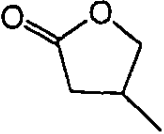
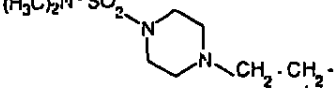
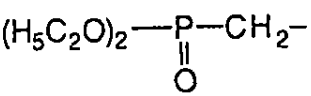
Ejemplos B8 a B53

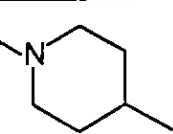
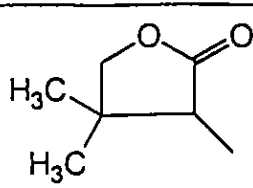
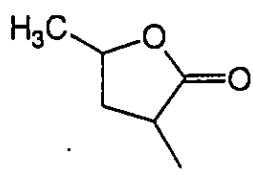
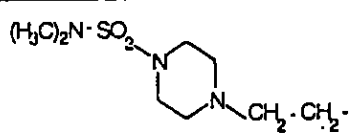
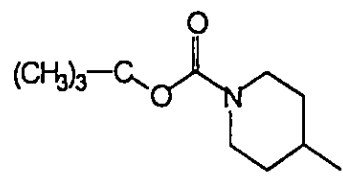
La tabla 1 siguiente enumera los compuestos de la fórmula (IA) que se prepararon de acuerdo con el procedimiento del ejemplo B7, reemplazando ciclohexilmetanol con el alcohol relevante que tiene la fórmula R¹⁴OH. Para las síntesis de los compuestos 8, 15-18, 21-23, 27, 32-34, 40-42 y 44, la cantidad de diclorometano se incrementó hasta 50 ml y para el compuesto 53 hasta 60 ml. Para la síntesis del compuesto 51, se reemplazó el diclorometano con 45 ml de DMF. Esta tabla indica también el punto de fusión (cuando está disponible) PF (expresado en ° C) y el rendimiento R de obtención (expresado como porcentaje) de dichos compuestos.

TABLA 1

COMPUESTO	R ¹⁴	P.F (°C)	R(%)
8			
9	Isopentilo	148	
10	2-feniletilo	130	38
11	3-fenil-n-propilo	114	41
12	2-(N,N'-diisopropilamino)-etilo	136	

COMPUESTO	R ¹⁴	P.F (°C)	R(%)
13	2-ciano-etilo	179	62
14			75
15	3-ciclohexil-n-propilo	130	
16	4-fenil-n-butilo	128	
17	Ciclopentilmetilo		
18	3-ciclopropil-n-propilo		
19			50
20			
21	5-fenil-n-pentilo	155	
22	Ciclobutilmetilo	150	
23	2-ciclohexiletilo	150	
24			56
25	Ciclopentilmetilo	160	
26	2-isopentenilo	175	
27	1-Cyanoetilo		
28			

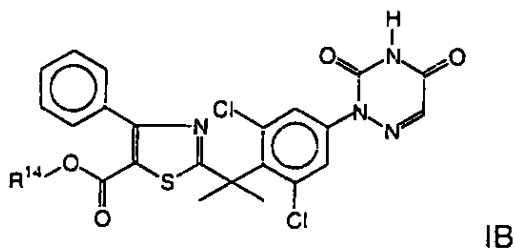
COMPUESTO	R ¹⁴	P.F (°C)	R(%)
29	4-ciclohexil-n-butilo		
30			33
31	2,2,2-trifluoretilo		67
32	Fenilmetilo		
33	Fenilo		
34	2-metoxifenilo		
35	3-ol-n-propilo		
36	Acetamido	246	29
37	N,N'-dietilacetamido	162	60
38	Dimetilaminoetilo		
39	Esterilmetilo		
40	Ciclohexilo	183	17
41	Toluilacetiloxi	151	71
42		140	37
43	N-metilpiperidinilo		28
44		160	
45			22
46		156	49

COMPUESTO	R^{14}	P.F (°C)	R(%)
47		191	37
48	2,2-dietoxietilo	156	
49			19
50	Bencilaminoetilo		
51			40
52			22
53			43

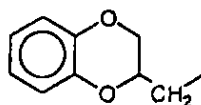
Ejemplo B 54

Una mezcla de 2-bromometil-1,4-benzodioxan (0.0044 mol) en DMF (2 ml) se agregó a una mezcla del intermediario (13) (0.0044 mol) y NaHCO_3 (0.0044 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 6 horas y luego se agregaron 0.0022 mol del intermediario (13). La mezcla se agitó nuevamente a 70°C durante la noche y luego se vertió en agua, se acidificó con HCl (3N), se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3.9 g) se purificó por se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (1.2 g) cristalizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0.57 g del compuesto 54 que tenía un peso molecular de 651.5, identificado en la tabla 2 siguiente (donde PF y R tienen los mismos significados que en la tabla 1) y están representados por la fórmula



donde R^{14} es



Ejemplo B 55

Una mezcla de bromo-1-fenil-2-etano (0.0065 mol), intermediario (13) (0.0050 mol) y NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (10 ml), se agitó a 70°C durante 12 horas y luego se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl (3N) hasta pH 5, se extrajo con EtOAc y se lavó varias veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3.2 g) se purificó por se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 70-200 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0.6 g) cristalizó a partir de eter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0.42 g del compuesto 55 de fórmula (IB) que tiene un peso molecular de 607.5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 56

Una mezcla de fenilbromometano (0.0065 mol), intermediario (13) (0.0050 mol) y NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 12 horas y luego se enfrió y vertió en hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y el solvente se evaporó. El residuo se recogió en HCl (diluido), y luego en agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,0 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5; 70-200 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,9 g) cristalizó a partir de eter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,51 g del compuesto 56 de fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 593,5 y que se identificó en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 57

Una mezcla de bromoacetato de ter-butilo (0.0060 mol), intermediario (13) (0.0050 mol) y NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 12 horas y luego se enfrió y vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con H_2O , se separó por centrifugación y se recogió en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3.0 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 ; 70-200 μm). Se recogieron dos fracciones y sus solventes se evaporaron. La primera fracción (0,9 g) cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,53 g del compuesto de fórmula (1B), que tiene un peso molecular de 617,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 58

Una mezcla de ciclopropilbromometano (0.0040 mol) en DMF (10 ml) se agregó por goteo a TA a una mezcla del intermediario (13) (0.0040 mol) y NaHCO_3 (0.0040 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas, se

vertió sobre hielo, se neutralizó lentamente con HCl (3N) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó varias veces, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 92/8; 15-40 μm ; $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 1% 60/40 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose 0,34 g del compuesto 58 de fórmula (1B) que tenía un peso molecular de 557,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 59

Una mezcla de cloro-1 dimetilamino-2 etano (0.0044 mol) y NaHCO_3 (0.0087 mol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante 30 minutos. Se agregó en porciones el intermediario (13)(0.0050 mol). La mezcla se agitó a 70° C durante la noche, se enfrió, se vertió sobre agua y se neutralizó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94/6; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,58 g del compuesto 59 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 574,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 60

Una mezcla de etilcarbonato de 1-cloroetilo (0.0065 mol), intermediario (13) (0.0050 mol), NaHCO_3 (0.0050 mol) y ioduro de potasio (0.0050 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70° c durante 12 horas, y luego se enfrió y se vertió sobre agua helada. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una solución diluida de HCl, se lavó con agua, se centrifugó y se recogió en EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 ; 70-200 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El

residuo (0.7 g) cristalizó a partir de eter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,34 g del compuesto 60 de fórmula (1B), que tiene un peso molecular de 619,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 61

Se agitó a TA una mezcla de bromoacetato de etilo (0.0040 mol) en DMF (2 ml). Se agregó una solución del intermediario (13) (0.0040 mol) y NaHCO_3 (0.0040 mol) en DMF (8ml). La mezcla se agitó a 70° C durante 2 horas, se enfrió, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2.2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (1,2 g) cristalizó a partir de eter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,98 g del compuesto 61 de fórmula (1B), que tiene un peso molecular de 589,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 62

Una mezcla de bromo-1-fenil-3-propano (0.0065 mol), intermediario (13) (0.0050 mol), NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70° C durante 12 horas, luego se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución diluida de HCl, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 ; 70-200 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (1,2 g) cristalizó a partir de eter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,85 g del compuesto 62 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 621,5 que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 63

Una mezcla de 2-(clorometil)benzimidazolo (0.0044 mol) en DMF (5 ml) se agregó por goteo a TA a una mezcla del intermediario (13) (0.0044 mol) y NaHCO_3 (0.0044 mol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 70° C durante 15 horas, luego se enfrió y se vertió sobre hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua varias veces, se centrifugó y se recogió en EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,9 g) cristalizó a partir de eter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,4 g del compuesto 63 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 633,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B64

Una mezcla de ciclobutil bromometano (0.0040 mol) en DMF (2 ml) se agregó TA a una mezcla del intermediario (13) (0.0040 mol) y NaHCO_3 (0.0040 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70° C durante la noche, luego se enfrió, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.25/0.75; 15-40 μm , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 75/25; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,9 g) cristalizó a partir de eter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0.44 g del compuesto 64 de la fórmula (1B), que tiene un peso molecular de 571,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B65

Una mezcla de bromo-3-propanol-1 (0.0050 mol), intermediario (13)

(0.0046 mol), NaHCO_3 (0.0046 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70° C durante 6 horas, luego se enfrió y se vertió sobre agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con una solución diluida de HCl y se secó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,6 g) por se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97.5/2.5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo (0.8 g) cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,55 g del compuesto 65 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 561,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 66

Se agregó una mezcla de bromo-1 metil-3 butano-2 (0.0040 mol) en DMF (2 ml) a TA a una solución del intermediario (13) (0.0040 mol) y NaHCO_3 (0.0040 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70° C durante 20 horas, se enfrió, se vertió sobre agua helada, se acidificó con HCl 3N y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2.0 g) por se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99.5/0.5; 70/200 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo (0,5 g) se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/0.5\%\text{NH}_4\text{Oac}$ 70/30; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,25 g del compuesto 66 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 571,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 67

Una mezcla de trimetilacetato de yodometilo (0.0119 mol), intermediario (13)(0.0040 mol) y NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (20 ml) se agitó a 70° C durante 12 horas, luego se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se

separó por filtración y se secó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98.5/1.5; 15-40 μm a $\text{CH}_3\text{COONH}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 25/75; 10 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,25 g del compuesto 67 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 617.5 y se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 68

Una mezcla de N,N-dietil bromoacetamida (0.0065 mol), intermediario (13) (0.0050 mol) y NaHCO_3 (0.0050 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70° C durante 12 horas, se enfrió y se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se separó por centrifugación y se recogió en EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución diluida de HCl, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98.5/1.5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (1,4 g) cristalizó a partir de CH_3CN y eter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,7 g del compuesto 68 de la fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 616,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 69

Una mezcla de 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona (0,0031 mol), intermediario (13) (0.0024 mol), NaHCO_3 (0.0024 mol) y yoduro de potasio (0,0024 mol) en DMF (6 ml) se agitó a 70° C durante 5 horas, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones

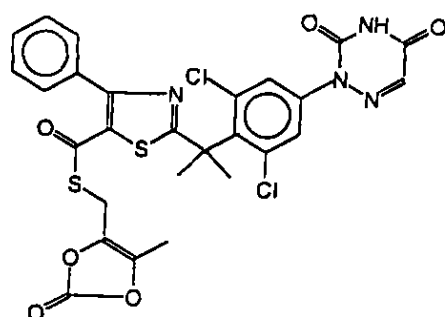
puras y el solvente se evaporó obteniéndose 0,65 g del compuesto 69 de fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 589,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 70

Una mezcla de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,0034 mol), intermediario (13) (0,0026 mol), NaHCO_3 (0,0026 mol) en DMF (6 ml) se agitó a 70° C durante 12 horas, luego se vertió sobre agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm) y luego sobre Kromasil. Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,28 g del compuesto 70 de fórmula (1B) que tiene un peso molecular de 615,5 y que se identifica en la tabla 2 siguiente.

Ejemplo B 71

Una mezcla de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,0046 mol), intermediario (14) (0,0035 mol), NaHCO_3 (0,0035 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70° C durante 5 horas, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm) luego sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{AcNH}_4$ 65/35; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,36 g (33%) del compuesto 71 que tiene un peso molecular de 631,5 y un punto de fusión de 97° C y que está representado por la fórmula:



Ejemplo B 72

Se disolvió 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,0081 mol) en DMF (20 ml). Esta solución se agregó por goteo al intermediario (10) (0.0077 mol), y NaHCO_3 (0.0081 mol) en DMF (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50° C durante 3 horas, se vertió en agua (+NaCl) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$). Se recogieron fracciones deseadas y el solvente se evaporó obteniéndose 0,86 g de una fracción oleosa que se agitó en hexano/EtOAc (1:1) hasta que se formó un precipitado blanco. Este precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó durante la noche obteniéndose 0,58 g del compuesto 72, que tiene un peso molecular de 629,5 y un punto de fusión de 149° C y que está representado por la fórmula:

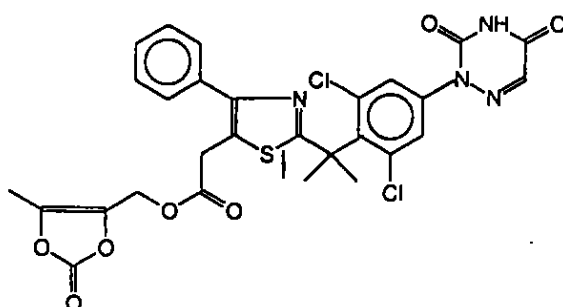
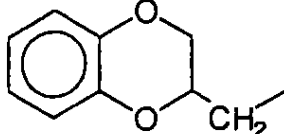
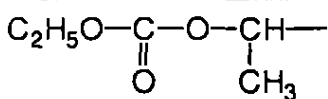
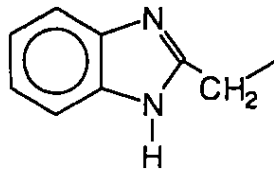
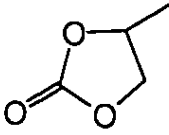
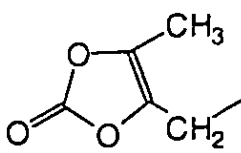


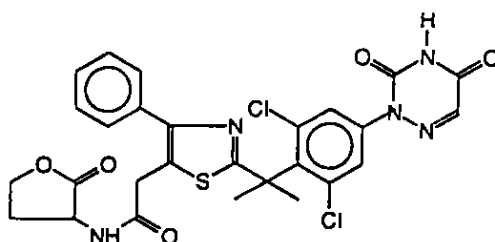
TABLA 2

COMPUESTO	R ¹⁴	P.F (°C)	R(%)
54		182	53
55	Fenil-2-etilo	146	20
56	Fenilmetilo	167	30
57	Ter-butil acetilo	165	17
58	Ciclopropilmetilo	100	13
59	Dimetilaminoetilo	204	22
60		163	11
61	Etilacetilo	198	
62	Fenil-3 propilo	165	27
63		172	14
64	Ciclobutilmetilo	80	33
65	Hidroxi-3 propilo	85	31
66	Metil-3-butano-2-ilo	90	11
67	Trimetilacetilo	80	10
68	Dietilacetamido	157	
69		90	36

COMPUESTO	R ¹⁴	P.F (°C)	R(%)
70		102	14

Ejemplo B 73

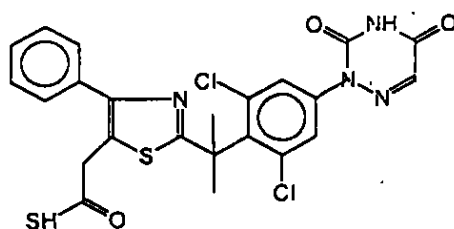
Una mezcla del al intermediario (10) (0.00387 mol), y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0058 mol) en diclorometano (40 ml) se agitó a TA durante 90 minutos y luego se agregó 3-aminodihidro-2(3H)furanona (0.0058 mol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó dos veces con una solución acuosa de NaCl. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/TAOAc 50/50). Las fracciones producidas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de EtOAc. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración, se lavó y se secó a 50° C al vacío durante dos días obteniéndose 1,43 g (62%) del compuesto 73 que tiene un peso molecular de 600,5 y que está representado por la fórmula:



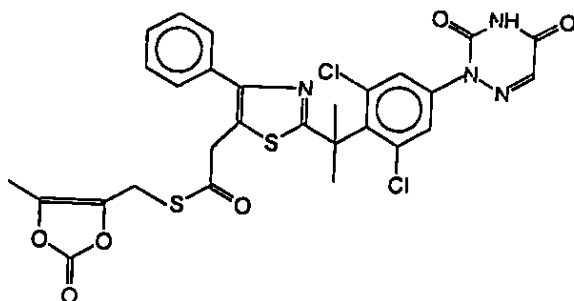
Ejemplos B 74 y B 75

Se agitó una mezcla del intermediario (10) (0.0156 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0232 mol) en DMF (160 ml) a TA durante 3 horas y luego se trató

con un exceso de sulfuro de hidrógeno durante 20 minutos a TA, y luego con nitrógeno durante la noche. La mitad de esta mezcla de reacción que contenía 0.0078 mol del compuesto 74 representado por la fórmula



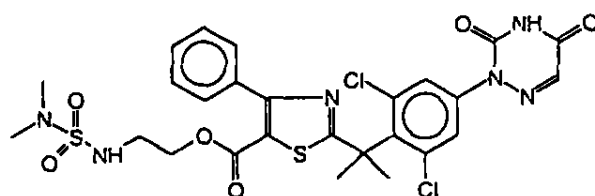
en 80 ml de DMF, se trató con una solución de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,013 mol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, luego se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TAOAc}$ 92.5/7.5). Se recogieron fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración, se lavó y secó al vacío durante una hora obteniéndose 2,68 g (54%) del compuesto 75 representado por la fórmula



Ejemplo B 76

Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0017 mol) a una mezcla del intermediario (13) (0.0014 mol) en DMF (6 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante

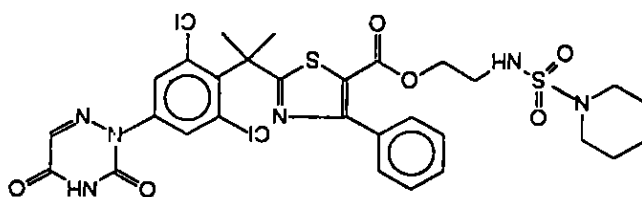
una hora. Se agregó una solución de N,N-dimetiletanolaminasulfonamida (0.0028 mol) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0.0014 mol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 3 horas y luego se llevó a TA se vertió en agua, se acidificó con HCl 3N, se filtró y se lavó con agua. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se recogió en eter dietílico. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de eter dietílico/CH₃CN/DIPE, obteniéndose 0.77 g (65%) del compuesto 76 que tiene un peso molecular de 653.5 g, un punto de fusión de 150° C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 77

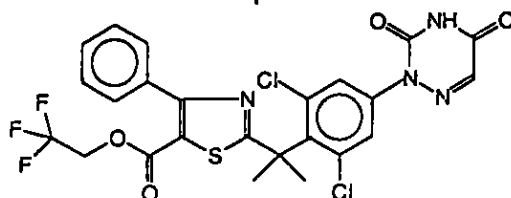
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0013 mol) a TA a una mezcla del intermediario (13) (0.0010 mol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 45 minutos. Se agregó rápidamente una mezcla de N-(2-hidroxietil)-1-piperidinasulfonamida (0.0019 mol) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0.) undeceno-7 (0.0010 mol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 90 minutos luego se llevó a TA se vertió en agua y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, luego se filtró y se secó nuevamente y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98.5/1.5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0.34 g) se recogió en DIPE. El precipitado se

separó por filtración y se secó obteniéndose 0.18 g (57%) del compuesto 77 que tiene un peso molecular de 693,5 g, un punto de fusión de 126° C y que está representado por la fórmula



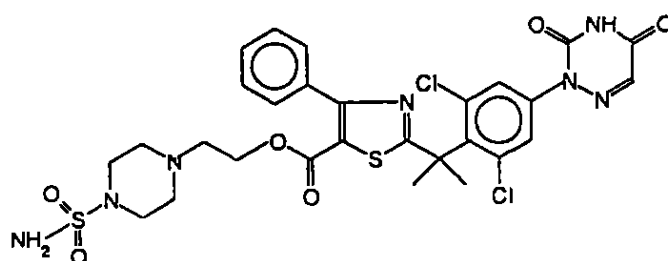
Ejemplo B 78

Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0030 mol) a TA a una mezcla del intermediario (13) (0.0024 mol) en DMF (12 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante una hora. Se agregó una solución de 2,2,2-trifluoretanol (0.0048 mol) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0.0024 mol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 2 horas, se vertió sobre hielo/HCl 3N, se filtró y lavó con agua. El precipitado se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de eter dietílico, y luego se separó por filtración y se secó obteniéndose 0.51 g (31%) del compuesto 78 que tiene un peso molecular de 583,5 g, un punto de fusión de 180° C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 79

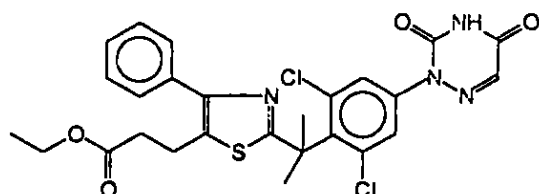
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0050 mol) a una mezcla del intermediario (13) (0.0040 mol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante una hora. Se agregó una solución de N-(2-hidroxietil)-N'-piperazinasulfonamida (0.0104 mol) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0.) undeceno-7 (0.0040 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 40° C durante 2 horas luego se llevó a TA, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,3 g (10%) del compuesto 79 que tiene un peso molecular de 694, 5 g un punto de fusión de 133° C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B80

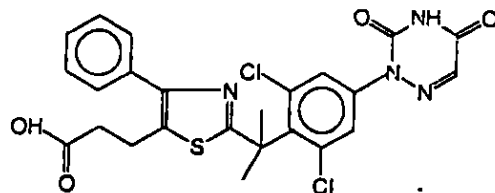
Una mezcla del intermediario (8) (0.0097 mol) y éster etílico de ácido • -bromo-• -oxo-bencenopentanoico (0.0126 mol) en etanol (150 ml), se agitó y reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución al 10% de K₂CO₃ y luego con agua, se secó (MgSO₃), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98.5/1.5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras

y el solvente se evaporó, obteniéndose 3,2 g (59%) del compuesto 80 que tiene un peso molecular de 559,5 g un punto de fusión de 155° C y que está representado por la fórmula



Ejemplo 81

Una mezcla del compuesto 80 (0.0032 mol) e hidróxido de sodio (0.0096 mol) en metanol (20 ml) y THF (20 ml) se agitó a TA durante 12 horas, se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 1,7 g de un compuesto de fórmula

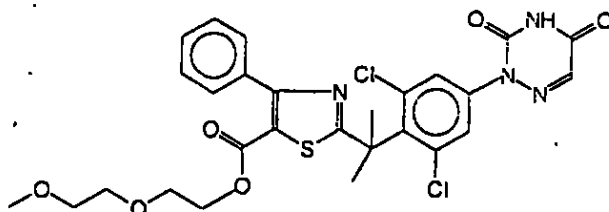


el cual, después de cristalización desde eter dietílico muestra un punto de fusión de 186° C. Una mezcla de 4-bromobutanolactona (0.0021 mol) en DMF (5 ml) se agregó por goteo a TA a una mezcla del compuesto obtenido en la etapa precedente (0.0021 mol) y NaHCO₃ (0.0021 mol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 70° C durante cinco horas, se vertió sobre hielo, se neutralizó lentamente

Cc1c(Cl)c(N2C(=O)NC(=O)N2)c(Cl)c1C(=N3C(=S4C(=CC=C4)C(=C3)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)CC(=O)OC7C(=O)OCC7

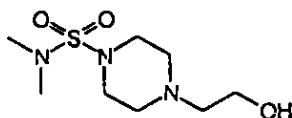
Se agregó el intermediario (13) (0.0050 mol) DMF (20 ml) bajo un flujo de nitrógeno. Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.0062 mol) y la mezcla se agitó a 40° C durante una hora. Se agregaron 2-(2-metoxietoxi) etanol (0.0099 mol) y 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0.005 mol) y la mezcla resultante se agitó a 40° C durante 12 horas, se enfrió y luego se diluyó con eter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl 3N y luego con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98.5/1.5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (1,5 g) cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 1,03 g 34% del compuesto 82 que tiene un peso molecular

de 605,5 g un punto de fusión de 151° C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 83

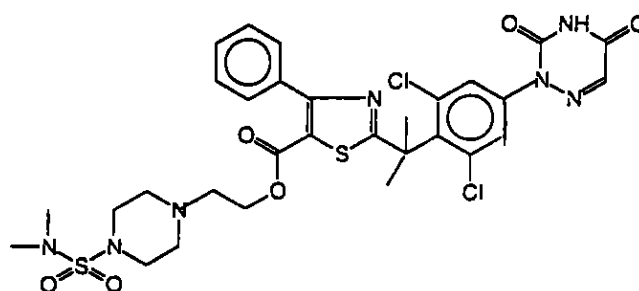
Una mezcla de N,N-dimetil-1-piperazinasulfonamida (0.0423 mol) en metanol (100 ml) y cloruro de metileno (30 ml) se trató con un exceso de óxido de etileno gaseoso a 5° C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. El solvente se evaporó, y luego se co-evaporó con tolueno. El residuo se agitó durante la noche a 7N NH₃/CH₃OH y el solvente se evaporó, y luego se co-evaporó con tolueno. El residuo (10,3 g) se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 92.5/7.5). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó, y luego se co-evaporó con tolueno, obteniéndose 6,9 g (69%) del compuesto 83 representado por la fórmula



el cual después de cristalización a partir de eter dietílico muestra un punto de fusión de 186° C.

Ejemplo B 84

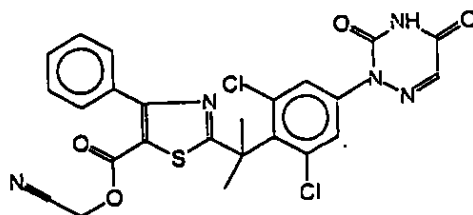
Se agregó el intermediario (13) (0,0036 mol) a DMF (15 ml) bajo flujo de nitrógeno. Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0045 mol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Luego se agregó una solución del compuesto 83 (0,0072 mol) y 1,8-azabiciclo (5.4.0) undeceno-7 (0,0036 mol) en 2 minutos y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 5 horas, se llevó a TA, se vertió en agua, se filtró y se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (1,3 g) cristalizó a partir de CH₃CN y éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 1,0 g del compuesto 84 que tenía un peso molecular de 722,7 g, un punto de fusión de 220°C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 85

Se agregó una mezcla de bromoacetonitrilo (0,0040 mol) en DMF (2 ml) a TA, a una solución del intermediario (13) (0,0040 mol) u NaHCO₃ (0,0040 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante la noche, se enfrió, se vertió en agua helada, se acidificó con HCl (3 N) y luego se extrajo con EtOAc. La capa

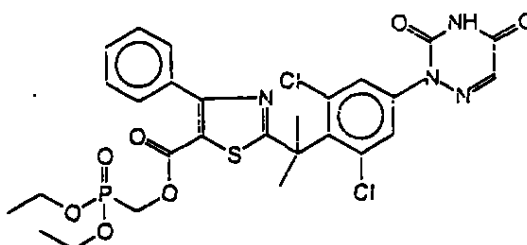
orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,25/0,75; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones y después de evaporación de su solvente, se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,25/0,75; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,26 g (12 % del compuesto 85 que tiene un peso molecular de 542,5 g y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 86

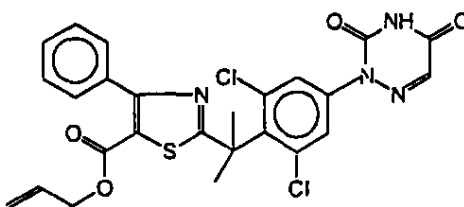
Se agregó el intermediario (13) (0,0034 mol) bajo flujo de nitrógeno a DMF (25 ml). Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0043 mol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se agregaron éster dietílico de (hidroximetil) fosfonato (0,0068 mol) y 1,8-azabicilo (5.4.0) undeceno-7 (0,0034 mol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 5 horas, y luego se llevó a temperatura ambiente, se vertió en agua y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se separó por filtración y se recogió en cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,0 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Las fracciones se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (1,4 g)

se recogió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 1,3 g del compuesto 86 que tiene un peso molecular de 653,5 g, un punto de fusión de 88°C y que está representado por la fórmula



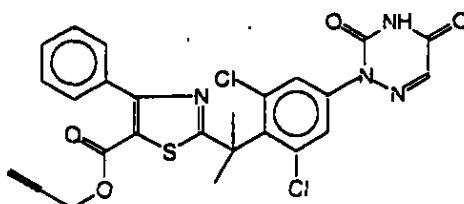
Ejemplo B 87

Se agregó una mezcla de bromo-3 propileno-1 (0,0040 mol) en DMF (2 ml) a TA a una solución del intermediario (13) (0,0040 mol) y NaHCO_3 (0,0040 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante la noche, se vertió sobre agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones y el solvente se evaporó. El residuo (0,8 g) cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,31 g (15 %) del compuesto 87 que tiene un peso molecular de 543,5 g, un punto de fusión de 172°C y que está representado por la fórmula



Ejemplo B 88

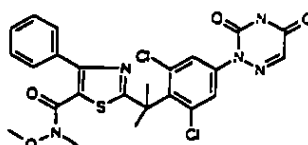
Se agregó una mezcla de bromoacetileno (0,0040 mol) en DMF (2 ml) a TA a una solución del intermediario (13) (0,0040 mol) y NaHCO_3 (0,0040 mol) en DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante la noche, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 ; columna: 70-200 μm). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Oac}$ 68/32; columna Kromasil C18 10 μm). Se recogieron las fracciones y el solvente se evaporó. El residuo (0,6 g) cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,41 g del compuesto 88 que tiene un peso molecular de 541,5 g, un punto de fusión de 180°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B89

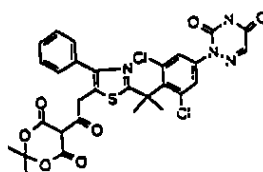
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0048 mol) a una mezcla del intermediario (13) (0,00397 mol) en cloruro de metileno (36 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se agregó HCl 1 N. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,95 g) se purificó por cromatografía en columna evaporativa

sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,16 g (53%) de un compuesto 89 que tiene un peso molecular de 546,4, un punto de fusión de 112°C y que está representado por la fórmula



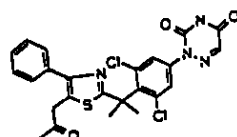
EJEMPLO B 90

Se agitó una mezcla del intermediario (10) (0,02 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,03 mol) en cloruro de metileno (250 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,03 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se formó un sólido. Se agregaron agua y una solución NaCl acuosa saturada. El producto se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (70/30). Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 12,9 g de un producto, parte del cual (2,2 g) se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,7 g de un compuesto 90 que tiene un peso molecular de 679,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B91

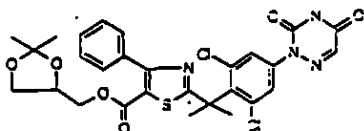
Se agitó una mezcla del compuesto 90 (0,013 mol) en ácido acético (50 ml) y agua (100 ml) y se reflujo (en un baño de aceite) durante 2 horas con desprendimiento de CO₂. La mezcla se vertió en agua helada, luego se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3). Las fracciones se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de CH₃CN (10 ml), se separó por filtración y se lavó con DIPE y se secó obteniéndose 3,4 g de un compuesto 91 que tiene un peso molecular de 515,4 g y que está representado por la fórmula

**EJEMPLO B92**

Se agitó una mezcla del intermediario (13) (0,002 mol) en DMF (10 ml). Se agregó 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol (0,0025 mol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se agregaron 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,004 mol) luego 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-Pirimido[1,2-a]azepina (0,002 mol).

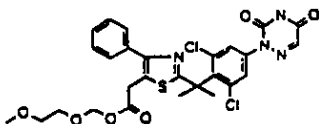
La mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas, se vertió en hielo, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó varias veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (1 g) cristalizó a partir de éter dietílico/DIPE, y luego el

precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,66 g (54%) de un compuesto 92 que tiene un peso molecular de 617,5 g, un punto de fusión de 163°C y que está representado por la fórmula



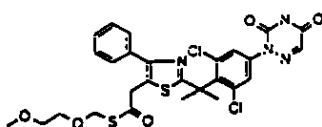
EJEMPLO B93

Se agregó por goteo 1-(clorometoxi)-2-metoxi-Etano (0,0116 mol) a una solución del intermediario (10) (0,0078 mol) y 1H-imidazol (0,0116 mol) en DMF (80 ml), agitado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vertió en agua y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secó la capa orgánica separada, se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 2,4 g de una fracción que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck Art. 11695; eluyente: CH₂Cl₂/CH₃CN de 85/15 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó y luego el producto cristalizó desde EtOAc/hexano 1/1 (20 ml), se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,11 g de un compuesto 93 que tiene un peso molecular de 605,5 g y que está representado por la fórmula



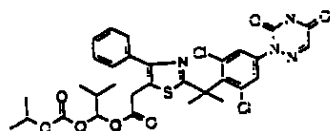
EJEMPLO B94

Se agregó por goteo 1-(clorometoxi)-2-metoxi-Etano (0,0116 mol) en DMF (10 ml) al compuesto B 74 (0,00783 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, y luego se vertió en agua y esta mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida obteniéndose 4,7 g de una fracción que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5, luego LiChroprep; eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc/CH₃CN 100/0/0, 0/100/0, 0/0/100), y luego se cristalizó a partir de EtOAc/hexano 1/1 (30 ml), se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,47 g de un compuesto 94 que tiene un peso molecular de 621,6 g y que está representado por la fórmula

**EJEMPLO B95**

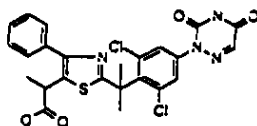
Se agitó una mezcla del intermediario (10) (0,0078 mol) e hidrocarbonato de sodio (0,0086 mol) en DMF (80 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de sodio (0,0086 mol) y luego se agregó por goteo una solución de ácido carbónico de éster 1-metiletilico de 1-cloro-2-metilpropilo (0,0086 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y esta mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS Spherical (200 g

Hyperprep C18 (100 Å, 8 µm, eluyente [(0,5% NH₄Oac en H₂O)/CH₃CN 90/10)]//CH₃CN (0 minuto) 60/40, (24 minutos) 40/60, (hasta 32 minutos) 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y el solvente se evaporó. El residuo se secó al vacío a 50°C obteniéndose 0,25 g de un compuesto 95 que tiene un peso molecular de 675,6 g y que está representado por la fórmula

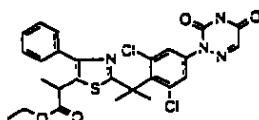


EJEMPLOS B96 y B97

Se agitó durante 4 días a 70°C una solución del intermediario (8) (0,02 mol) y ácido β-bromo-α metil-γ- oxo-Bencenbutanoico (0,02 mol) en etanol (20 ml) y DMF (20 ml), y luego se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc desde 95/5 a 80/200). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó, obteniéndose 2,2 g de una fracción A y 8,0 g de una fracción B. Esta última se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS Spherical (200 g Hyperprep C18 (100 Å, 8 µm, eluyente [(0,5% NH₄Oac en H₂O)/CH₃CN 90/10)]//CH₃CN (0 minutos) 70/30, (24 minutos) 30/70, (hasta 32 minutos) 0/100). Se recogieron las fracciones puras, se evaporó el solvente y el producto resultante se recrystalizó a partir de EtOAc, se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,97 g de un compuesto 96 que tiene un peso molecular de 559,5 g y que está representado por la fórmula



Se purificó la fracción A mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre RP BDS Spherical (200 g Hyperprep C18 (100 Å, 8 µm, eluyente [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10)]//CH₃CN (0 minuto) 65/35, (24 minutos) 65/35, (hasta 32 minutos) 0/100). Se recogieron las fracciones puras, se evaporó el solvente y el producto resultante se recrystalizó a partir de EtOAc/hexano 1/1 (20 ml), se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,33 g de un compuesto 97 que tiene un peso molecular de 531,4 g y que está representado por la fórmula

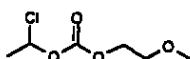


EJEMPLO B98

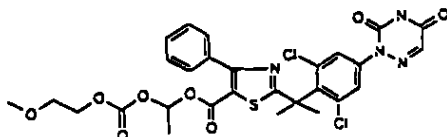
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,012 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 97 (0,0088 mol) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó etanol (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, y luego se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 99,5/0,5 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (3,3 g) se agitó en EtOAc/hexano 30/70. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 2,26 g (46%) del compuesto 96.

EJEMPLO B99

Se agregó por goteo una solución de A (0,014 mol) en cloruro de metileno (8 ml) a 5°C a una solución de metoxietanol (0,0168 mol) y piridina (0,0182 mol) en cloruro de metileno (8 ml) bajo flujo de nitrógeno. La misma se agitó a 10°C durante 2 horas y luego se agregaron agua y cloruro de metileno y la mezcla se acidificó con HCl 3 N. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 2,3 g (89 %) de un compuesto 98 que tiene un peso molecular de 182,6 g que está representado por la fórmula

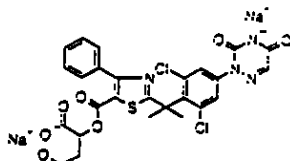
**EJEMPLO B100**

Una solución del intermediario (13) (0,0073 mol), compuesto 98 (0,0109 mol) hidrogenocarbonato de sodio (0,0073 mol) y yoduro de potasio (0,0073 mol) en DMF (25 ml) se agitó a 70°C durante 24 horas, y luego se llevó a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se recogió en cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron el solvente se evaporó obteniéndose 1,4 g (31%) de un compuesto 99 que tiene un peso molecular de 649,5 g, un punto de fusión de 88°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B101

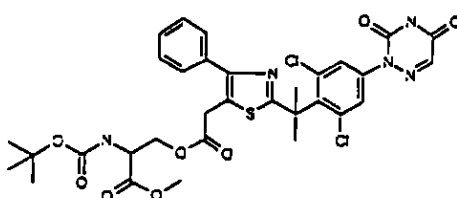
Se agregó hidróxido de sodio 1M (0,175 ml) al compuesto 3 (0,00008716 mol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El producto resultante se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa. Las fracciones se recogieron y el solvente se evaporó. Se desalificó el concentrado acuoso en columna y se eluyó con CH₃CN, y luego se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó a temperatura ambiente obteniéndose 00,011 g (21%) de un compuesto 100 que tiene un peso molecular de 649,4 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B102

Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0116 mol) a temperatura ambiente a una mezcla agitada del intermediario (10) (0,00773 mol) en cloruro de metileno (75 ml) bajo flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilo]-, L-serina de éster metílico (0,0116 mol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se lavó tres veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/THF 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (5,4 g) se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

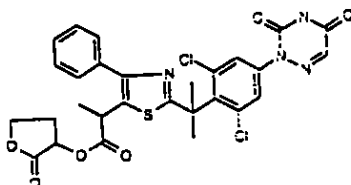
CH₂Cl₂/THF 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno. El solvente se evaporó. El residuo se agitó en EtOAc/DIPE 1/1 (35 ml) durante la noche. El precipitado se agitó en EtOAc/DIPE 1/1 y DIPE, se separó por filtración, se lavó con CH₃CN y DIPE, y se secó al vacío a 50°C. El residuo fue recrystalizado a partir de CH₃CN y DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₃CN y DIPE y se secó al vacío a 50°C obteniéndose 1,72 g (31%) de un compuesto 101 que tiene un peso molecular de 718,6 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B103

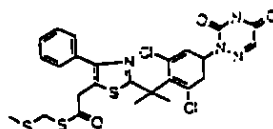
Se agregó por goteo 3-bromohidro-2(3H)-furanona (0,0076 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 96 (0,0038 mol) y 3-bromodihidro-2-(3H)-Furanona (0,0008 mol) en CH₃CN (80 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche, luego se vertió en agua y se separó en sus capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo (2,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/et 99,5/0,5 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose 0,6 g de una fracción que se purificó nuevamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 99,5/0,5 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose 0,1 g (4,3%) de un

compuesto 102 que tiene un peso molecular de 615,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B104

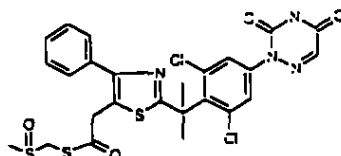
Una solución de cloro(metiltio)-Metano (0,007 mol) en DMF (10 ml) se agregó por goteo al compuesto 74 (0,0043 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc desde 99,5/0,5 a 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó obteniéndose 1,03 g de un compuesto 103 que tiene un peso molecular de 593,6 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B105

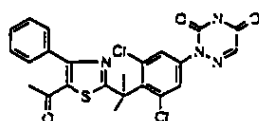
Se agregó ácido cloro-3-benzoico (0,0042 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 103 (0,0042 mol) en cloruro de metileno (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre

gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc desde 99,5/0,5 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en EtOAc/hexano 50/50 (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 1,85 g (72 %) de un compuesto 104 que tiene un peso molecular de 109,6 g, un punto de fusión de 154°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B106

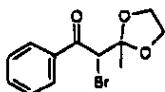
Una mezcla del intermediario 8 (6,75 g) en etanol (80 ml) y DMF (20 ml) se agitó y enfrió en un baño de hielo a 5°C. Se agregó (2-bromo-1-fenil-1,3-butanodiona (5,4 g) en etanol (20 ml) por goteo durante 30 minutos a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C y luego durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/THF 97/1/2), obteniéndose 5 g de una primera fracción del producto, cuyo solvente se evaporó. Esta fracción del producto se agitó a DIPE, se separó por filtración y se secó obteniéndose 1,25 g de un compuesto 105 que tiene un peso molecular de 501,4 g, un punto de fusión de 212°C y que está representado por la fórmula



12A

EJEMPLO B107

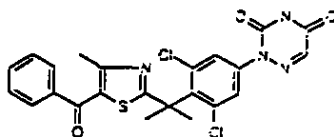
Se agregó por goteo una mezcla de bromo (0,0097 mol) en cloruro de metileno (8 ml) por goteo a una temperatura comprendida entre 10°C y 20°C a una solución de 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-fenil-Etanona, (0,0097 mol) en cloruro de metileno (50 ml) bajo flujo de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 2,7 g d un compuesto 106 que tiene un peso molecular de 285,1 g y que está representado por la fórmula



Este producto se usó sin purificación adicional en el ejemplo siguiente.

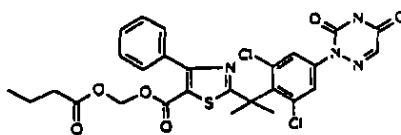
EJEMPLO B108

Una mezcla del intermediario 8 (0,0073 mol) y el compuesto 106 (0,0095 mol) en etanol (30 ml) y DMF (5 ml), se agitó a 80°C durante 4 horas. Se evaporó el solvente. La mezcla se recogió en AcOEt y se lavó tres veces con H₂O/NaCl. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el solvente se evaporó. La primera fracción (0,4 g) cristalizó a partir de éter dietílico, el precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,29 g del compuesto 105. La segunda fracción (0,44 g) cristalizó a partir de éter dietílico, el precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,19 g de un compuesto 107 que tiene un peso molecular de 501,4 g, un punto de fusión de 174°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B109

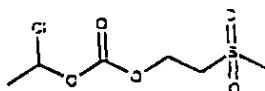
Una mezcla del intermediario (13) (0,00496 mol), butirato de iodométilo (0,00992 mol) y hidrocarbonato de sodio (0,00496 mol) en DMF (15 ml) se agitó a 70°C durante 48 horas, se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl 3 N hasta obtener un pH de 4-5. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se recogió en cloruro de metileno y se lavó nuevamente con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,25 g) cristalizó a partir de éter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,2 g (6,6%) de un compuesto 108 que tenía un peso molecular de 603,5 g, un punto de fusión de 146°C y que estaba representado por la fórmula



EJEMPLO B110

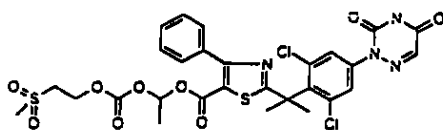
Una mezcla de ácido carbonoclorhídrico de éster 1-cloroetilico (0,014 mol) en cloruro de metileno (8 ml) se agregó a 5°C a una solución de 2-(metilsulfonil)-etanol (0,017 mol) y piridina (0,018 mol) en cloruro de metileno (8 ml) bajo flujo de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 10°C durante 2 horas y se agregó

H₂O/CH₂Cl₂. La mezcla se acidificó con HCl 3 N. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 2,22 g /68%) de un compuesto 109 que tiene un peso molecular de 230,7 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B111

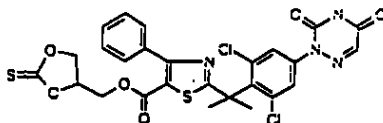
Una solución del intermediario (13) (0,0054 mol), compuesto 109 (0,0082 mol), hidrogenocarbonato de sodio (0,0054 mol) y yoduro de potasio (0,0054 mol) en DMF (20 ml), se agitó a 70°C durante 24 horas, se llevó a temperatura de reflujo, se vertió en agua helada, se acidificó con HCl 3 N y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se recogió en cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (3,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,6 g (16%) de un compuesto 110 que tiene un peso molecular de 697,6 g, un punto de fusión de 104°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B112

Una mezcla del intermediario (13) (0,003 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0039 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora, luego se llevó a temperatura ambiente. Se agregó 4-(hidroximetil) 1,3-Dioxolano-2-tiona

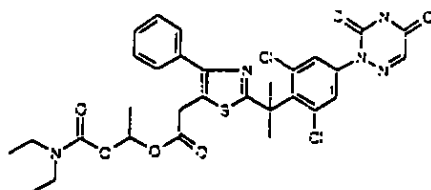
(0,006 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, se vertió en agua y se acidificó con HCl 3 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se recogió en EtOAc y se lavó nuevamente 2 veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2,08 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μ m). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de éter dietílico, el precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,35 g de un compuesto 111 que tiene un peso molecular de 619,5 g, un punto de fusión de 130°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B113

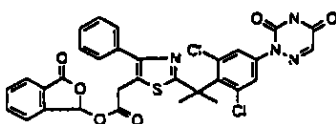
Una mezcla del intermediario (10) (0,0039 mol) y ácido carbámico de éster dietil-, 1-cloroetilico (0,0039 mol) en CH₃CN (40 ml) se agitó a 60°C.

Se agregó trietilamina (0,0039 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,7/0,3). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se agitó en hexano, el precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó al vacío a 50°C, obteniéndose 0,4 g de un compuesto 112 que tiene un peso molecular de 660,6 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B114

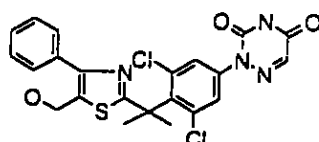
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0084 mol) a una solución del intermediario (10) (0,0056 mol) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó C (0,0112 mol). Luego se agregó (0,0056 mol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 99,5/0,5 hasta 96/4). Se recogieron las fracciones del producto y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se secó al vacío obteniéndose 0,95 g de una fracción que se secó al vacío a 70°C durante 2 días, obteniéndose 0,78 g (21%) de un compuesto 113 que tiene un peso molecular de 649,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B115

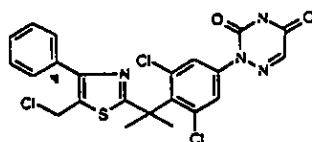
Se agregó por goteo una mezcla de la patente europea publicada 98203148.6 (0,0085 mol) en THF (70 ml) a 0°C a una suspensión de hidruro de

litio aluminio (0,0085 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura comprendida entre 5°C y 15°C durante 3 horas. Se agregaron agua y EtOAc. La mezcla se acidificó con HCl 3N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-35 µm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,44 g de un compuesto 114 que tiene un peso molecular de 489,4 g y que está representado por la fórmula



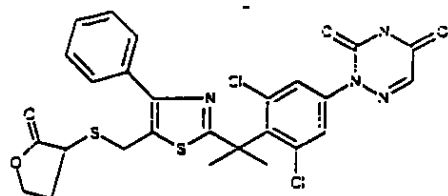
EJEMPLO B116

Se agregó cloruro de tionilo (0,0049 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto 114 (0,0033 mol), el cloruro de metileno (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavó con NaHCO₃ (saturado). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 1,7 g (100%) de un compuesto 115 que tiene un peso molecular de 507,8 g y que está representado por la fórmula



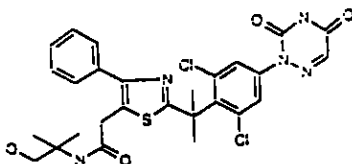
EJEMPLO B117

Una mezcla del compuesto 115 (0,0033 mol), dihidro-3-mercapto-2(3H)-Furanona (0,0065 mol) y carbonato de potasio (0,0065 mol) en CH_3CN (70 ml) y DMF (5 ml) se agitó a 90°C durante dos horas, se llevó a temperatura ambiente, se evaporó, se recogió en agua, se acidificó con HCl 3N, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogió una fracción y después de la evaporación del solvente se recogió en DIPE y se filtró, obteniéndose 0,43 g de un compuesto 116 que tiene un peso molecular de 589,5 g, un punto de fusión de 100°C y que está representado por la fórmula

**EJEMPLO B118**

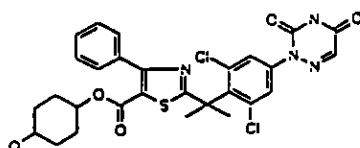
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,941 g) a una solución del intermediario (10) (0,00387 mol) en cloruro de metileno (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó metil-2-amino-2-propanol (0,0058 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

CH₂Cl₂/EtOAc 99/1 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose como resultado una fracción que se agitó en EtOAc. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,5 g (22%) de un compuesto 117 que tiene un peso molecular de 588,5 g y está representado por la fórmula



EJEMPLO B119

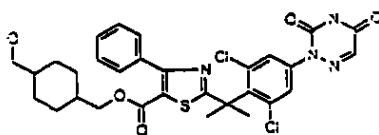
Una mezcla del intermediario (13) (0,003 mol) y 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol (0,045 mol) en DMF (15 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se agregó 1,4-ciclohexanodiol (0,015 mol) y luego una solución de 1,8-diazabicyclo-(5.4.0) undeceno-7 (0,003 mol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas, se vertió en agua, se acidificó con HCl 3 N, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó obteniéndose 0,86 g (37%) de un compuesto 118 que tiene un peso molecular de 601,5 g y que está representado por la fórmula



Un análisis adicional muestra que consiste en una mezcla de 35 % de un isómero con un punto de fusión de 141°C y 65% de otro isómero con un punto de fusión de 128°C.

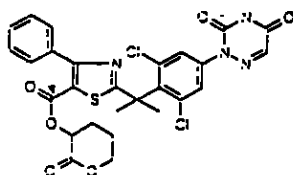
EJEMPLO B120

Una mezcla del intermediario (13) (0,0018 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0023 mol) en DMF (8 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se agregó una solución de 1,4-di(dihidroximetil) ciclohexano (0,0089 mol) y 1,8-diazabicyclo-(5.4.0) undeceno-7 (0,0018 mol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, se llevó a temperatura ambiente y se agregó agua. La mezcla se acidificó con HCl 3 N, se filtró y el precipitado se lavó con agua, se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 µm). Se recogieron fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose una fracción que cristalizó a partir de éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó obteniéndose 0,282 g de un compuesto 119 que tiene un peso molecular de 629,6 g y que está representado por la fórmula



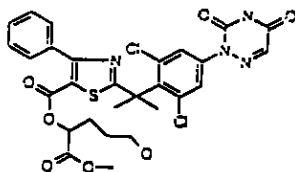
EJEMPLO B121

Una mezcla del intermediario (13) (0,0028 mol) tetrahidro-3-iodo-2H-piran-2-ona (0,0056 mol) e hidrocarbonato de sodio (0,0028 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas, se llevó a temperatura ambiente, se vertió en agua y se acidificó. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se recogió en EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó obteniéndose 2,44 g de un compuesto 120 que tiene un peso molecular 601,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B122

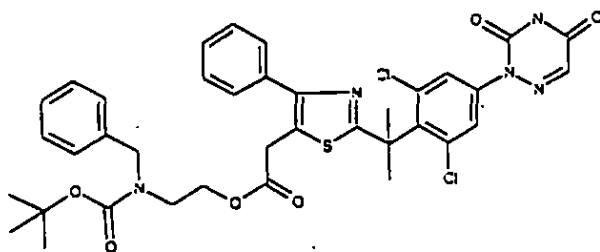
Se cromatografió el compuesto 120 (0,0028 mol) sobre 300 g de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Se recogió una fracción y después de evaporar el solvente se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₃CN/AcNH₄ 65/35). Se recogió una fracción y, después de evaporación del solvente, se recogió en pentano y se filtró, obteniéndose 0,061 g de un compuesto 121 que tiene un peso molecular de 633,5 g, un punto de fusión de 100°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B123

Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0116 mol) a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno a una mezcla agitada del intermediario (10) (0,00773 mol) en cloruro de metileno (75 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas. Se agregó una solución de ácido carbámico de éster (2-hidroxietil)(fenilmetil)-1,1-dimetiletilico (0,0116 mol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y luego se lavó tres veces con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se

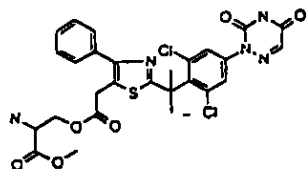
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ 98/2). Se recogieron las fracciones deseadas y el solvente se evaporó. Se agregó tolueno, y luego se evaporó el solvente. El residuo se purificó nuevamente por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep (eluyente: 0,5% de una solución acuosa de acetato de amonio/ CH_3CN 90/10)/ CH_3CN 40/60 y 3/97; columna: C18 HS BDS 100 Å 8 μm). Se recogieron las porciones deseadas y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, se filtró sobre un papel fritado y el filtrado se evaporó. El residuo se agitó en hexano durante la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío a 50°C obteniéndose 3,2 g de un compuesto 122 que tiene un peso molecular de 633,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B124

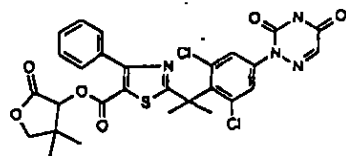
Se agregó ácido trifluoracético (3 ml) a una solución del compuesto 101 (0,00122 mol) en cloruro de metileno (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno durante 3 horas. El solvente se evaporó. Luego se agregó tolueno y el solvente se evaporó nuevamente. El residuo se agitó en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 15 minutos. Se agregó tolueno, luego se evaporó nuevamente todo el solvente.

El aceite resultante se agitó en 2-propanona, se decantó, y luego después de mantenerlo en reposo durante 2 días bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó durante la noche en DIPE, se separó por filtración, se lavó y se secó al vacío a 50°C, obteniéndose 0,34 g de un compuesto 123 que tiene un peso molecular de 655,0 g y que está representado por la fórmula



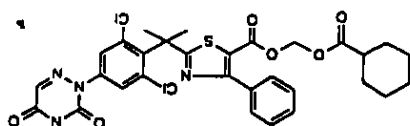
EJEMPLO B125

Se agitó una mezcla del intermediario (13) (0,0024 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0031 mol) en DMF (8 ml) a 40°C durante una hora. Se agregó una mezcla de dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-Furanona (0,0048 mol) y 1,8-diäzabicyclo (5,4,0) undeceno-7 (0,0024 mol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas, se llevó a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1N y se filtró. El precipitado se lavó con agua, se recogió EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,78 g (53%) del isómero (R) (que tiene una rotación óptica, medida en DMF, de + 16,23°) de un compuesto 124 que tiene un peso molecular de 615,5 g, un punto de fusión de 248°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B126

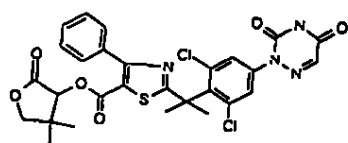
Una mezcla del intermediario (13) (0,0029 mol), carboxilato de clorometil ciclohexano (0,0058 mol), hidrogenocarbonato de sodio (0,0029 mol) y yoduro de potasio (0,0029 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 12 horas, se llevó a temperatura ambiente y se le agregó HCl 1N. La mezcla se filtró, el insoluble se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 µm). Se recogió una fracción y después de evaporar el solvente, cristalizó desde éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,5 g de un compuesto 125 que tiene un peso molecular de 643,5 g, un punto de fusión de 130°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO 8127

Se agregó una mezcla del intermediario (13) (0,00278 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0036 mol) en DMF (9 ml) se agitó a 40°C durante una hora. Una solución de (-)-(D) dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H) Furanona (0,00556 mol) y 1,8-diazabicyclo (5,4,0) undeceno-7 (0,00278 mol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas, luego se llevó a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se recogió en EtOAc y se lavó nuevamente con agua. La capa orgánica se separó, se secó

(MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1,15 g (68%) del isómero (S) (que tiene una rotación óptica, media en DMF, de -11,84°) de un compuesto 126 que tiene un peso molecular de 615,5 g, un punto de fusión de 244°C y que está representado por la fórmula

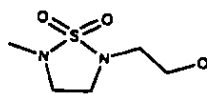


EJEMPLO B128

El compuesto 97 (0,027 mol) se separó por cromatografía en columna quiral sobre Chiralpak AD (500 g) (eluyente: hexano/etanol + 1% de ácido trifluoracético 70/30). Se recogieron dos fracciones y después de evaporar el solvente, se obtuvieron 0,7 g de aceites que se trataron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Esta mezcla se extrajo con cloruro de metileno, y se co-evaporó con EtOAc. El residuo se agitó en DIPE, se lavó con DIPE, y se secó durante la noche al vacío a 50°C obteniéndose 0,5 g de un primer enantiómero (que tiene una rotación óptica, medida en metanol, de -63,95°) y 0,5 g de un segundo enantiómero (que tiene una rotación óptica, medida en metanol, de +61,36°).

EJEMPLO B129

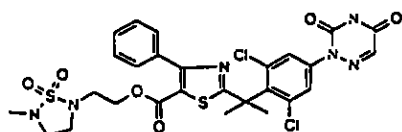
Una mezcla de 2-metil-, 1,1dióxido 1,2,5-tiadiazolidin (0,014 mol), bromo-2-etanol (0,028 mol) y carbonato de potasio (0,0167 mol) en CH_3CN (15 ml) se agitó a 80°C durante 60 horas y se le agregó adicionalmente bromo-2-etanol (0,014 mol). La mezcla se agitó y reflujo durante 12 horas y se agregó adicionalmente bromo-2-etanol (0,014 mol). La mezcla se agitó y reflujo durante 12 horas, se llevó a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con cloruro de metileno y la mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía encolumna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; 98/2 35-70 μm). Se recogió una fracción y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,91 g de un compuesto 127 que tiene un peso molecular de 180,2 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B130

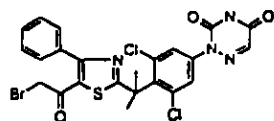
Se agitó una mezcla del intermediario (13) (0,0024 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0031 mol) en DMF (6 ml) a 40°C durante una hora. Se agregó una solución del compuesto 127 (0,0029 mol) y 1,8-diazabicyclo (5,4,0) undeceno-7 (0,0024 mol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante cuatro horas, se llevó a temperatura ambiente y se le agregó agua helada. La mezcla fue luego acidificada con HCl 3N y se filtró. El precipitado se lavó con agua, se recogió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogió una fracción y después de evaporación del solvente se

recogió en éter dietílico y se filtró obteniéndose 0,43 g (26) de un compuesto 128 que tiene un peso molecular de 665,6 g, un punto de fusión de 112°C y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B131

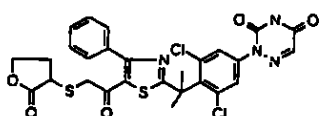
Una solución del compuesto 105 (0,0030 mol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó lentamente y por goteo una solución de B (0,0028 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y media a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con THF y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,7 g de un compuesto 129 que tenía un peso molecular de 580,3 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B132

Una mezcla del compuesto 129 (0,003 mol), dihidro-3-mercapto-2(3H)-furanona (0,006 mol) y carbonato de potasio (0,006 mol) en CH₃CN (20 ml) y DMF (3 ml) se agitó durante 90 minutos a 90°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (25 ml) y se extrajo dos

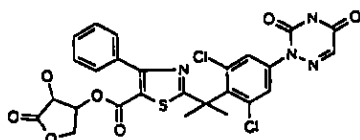
veces con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,8/0,2). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración, se lavó y se secó al vacío a 50°C obteniéndose 0,35 g de un compuesto 130 que tiene un peso molecular de 617,5 g y está representado por la fórmula



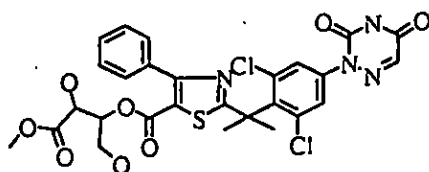
EJEMPLO B133

Una mezcla del intermediario (13) (0,004 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0052 mol) en DMF (13 ml) se agitó a 40°C durante una hora. Se agregó una solución de dihidro-3,4-dihidroxi-, (3R,4R)-2(3H)-furanona (0,008 mol) y se agregó 1,8-diazabicyclo (5,4,0) undeceno-7 (0,004 mol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante cinco horas y luego a temperatura ambiente durante la noche y se agregó HCl 0,5N. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua, se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el solvente se evaporó. La primera fracción (0,25 g) se recogió en DIPE y se filtró, obteniéndose 0,2 g de un compuesto 131 que tiene un peso molecular de 603,4 g, un punto de fusión de

144°C, una rotación óptica (medida en metanol) de $-44,95^\circ$ y que está representado por la fórmula



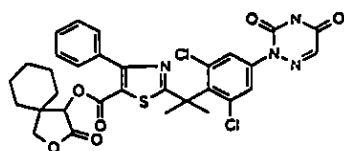
La segunda fracción consiste en 0,3 g de un compuesto 132 que tiene un peso molecular de 635,5 g, un punto de fusión de 110°C , una rotación óptica (medida en metanol) de $-14,8^\circ$ y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B134

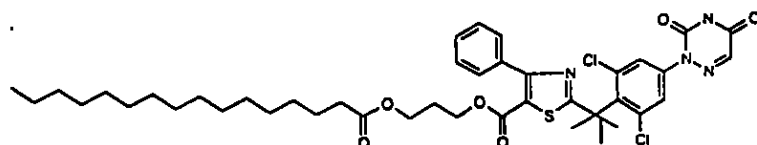
Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0027 mol) a una solución del intermediario (13) (0,0021 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante una hora y se agregó ácido ciclohexanoglicólico de 1-(hidrometil)-, γ -lactona (0,0032 mol) y luego 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0,0021 mol). La mezcla se agitó a 40°C durante 12 horas, se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró y lavó con agua. La mezcla se secó, se recogió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,6 g de

una fracción que cristalizó a partir de CH₃CN/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,31 g (22%) de un compuesto 133 que tiene un peso molecular de 655,6 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B135

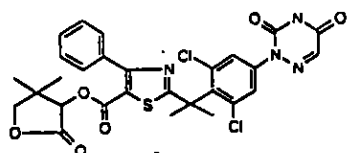
Se agregó lentamente cloruro de ácido hexadecanoico (0,002 mol) a 0°C a una solución del compuesto 65 (0,002 mol) y trietilamina (0,003 mol) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se vertió en agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 15-40 μ m). Se recogieron dos fracciones y después de la evaporación del solvente cristalizaron a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,27 g (17%) de un compuesto 134 que tiene un peso molecular de 799,9 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B136

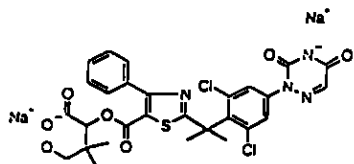
Una mezcla del intermediario (13) (0,006 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0077 mol) en DMF (25 ml) se agitó a 40°C durante una hora. Se

agregó una solución de dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-furanona (0,012 mol) y 1,8 diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0,006 mol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante tres horas, y luego se llevó a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1N, se filtró, se recogió en EtOAc y se lavo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (8,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de éter dietílico/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 2,3 g de un compuesto 135 que tiene un peso molecular de 615,5 g y que está representado por la fórmula



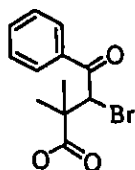
EJEMPLO B137

Se agregó hidróxido de sodio 1M (0,000328 mol) al compuesto 135 (0,000164 mol) en THF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto resultante se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Hyperprep RP-C18 BDS (eluyente: 0,5% de solución acuosa de acetato de amonio / CH₃CN 90/10/CH₃CN 90/10). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el solvente orgánico. El concentrado acuoso se desalificó en columna y se eluyó con CH₃CN. Las fracciones del producto se recogieron y el solvente se evaporó a temperatura ambiente obteniéndose 0,045 g (41%) de un compuesto 136 que tiene un peso molecular de 677,5 g y que está representado por la fórmula



EJEMPLO B138

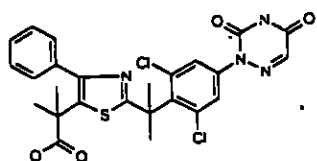
Se agregó bromo (dos gotas) a temperatura ambiente a una solución de ácido α,α -dimetil- γ -oxo-bencenobutanoico (0,01 mol) en cloruro de metileno (10 ml) y ácido acético (2 ml). Se agregó una mezcla de bromuro de hidrógeno / ácido acético (1 gota). Se agregó adicionalmente bromo (0,0105 mol) a temperatura ambiente a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante una hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno, obteniéndose 2,7 g (95%) de un compuesto 137 que tiene un peso molecular de 285,1 g de que está representado por la fórmula



EJEMPLO B139

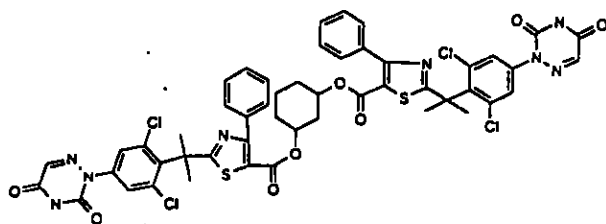
Una mezcla del intermediario (8) (0,05 mol) y el compuesto 137 (0,05 mol) en etanol (150 ml) y DMF (50 ml) se agitó durante 72 horas a 70°C, obteniéndose una fracción que se vertió en agua y luego se separó en sus capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se seco, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo cristalizó

desde CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose un producto el cual cristalizó nuevamente a partir de CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 8,73 g de un compuesto 138 que tiene un peso molecular de 545,5 g y que está representado por la fórmula

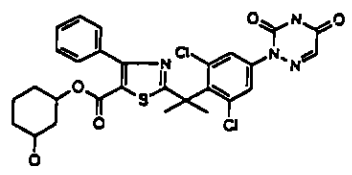


EJEMPLO B140

Se agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0042 mol) a una solución del intermediario (13) (0,0034 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante una hora. Se agregaron 1,3-dihidroxi ciclohexano (0,02 mol) y luego 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undeceno-7 (0,0034 mol). La mezcla se agitó a 40°C durante seis horas, luego se vertió en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó, se recogió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,14 g (2,5%) del cis-isómero de un compuesto 139 que tiene un peso molecular de 1086 g y un punto de fusión de 180°C y que está representado por la fórmula

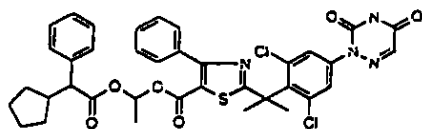


y 1,4 g de una fracción que luego fue cristalizada a partir de 2-propanona/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 1 g (49%) de un compuesto 140 que tiene un peso molecular de 601,5 g y un punto de fusión de 175°C y que está representado por la fórmula



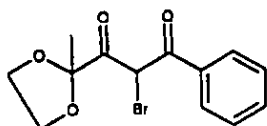
EJEMPLO B141

Una mezcla del intermediario (13) (0,0037 mol), ácido bencenacético de éster α -ciclopentil-, 1-cloroetílico (0,00733 mol), hidrocarbonato de sodio (0,0037 mol) y ioduro de potasio (0,0037 mol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 días, se llevó a temperatura ambiente, y se le agregó HCl 1N. El precipitado se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre Kromacil C-18 (eluyente: 5% de solución acuosa de acetato de amonio/ CH_3CN 20/80). Se recogieron las fracciones y el solvente se evaporó obteniéndose 0,69 g (25%) de un compuesto 141 que tiene un peso molecular de 733,7 g y un punto de fusión de 110°C y que está representado por la fórmula



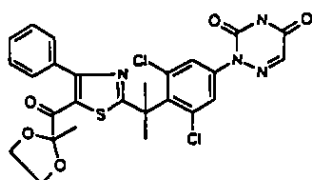
EJEMPLO B142

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de N,N,N-trimetil- (tribromuro) bencenamónio (0,005 mol) en THF (25 ml). Se agregó en porciones bromuro de fenil trimetilamónio (0,005 mol) a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó agua, y luego la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 1,55 g (100%) de un compuesto 142 que tiene un peso molecular de 313,1 g y que está representado por la fórmula



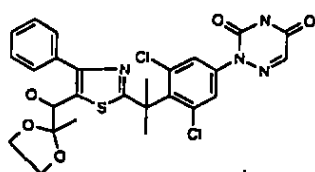
EJEMPLO B143

Una mezcla de un intermediario (8) (0,0045 mol) y el compuesto 142 (0,005 mol) en etanol (20 ml) y DMF (10 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna evaporativa sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,7/0,3). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó obteniéndose una fracción que se agitó en etanol (10 ml). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó, obteniéndose 0,4 g de un compuesto 143 que tiene un peso molecular de 573,5 g y que está represento por la fórmula



EJEMPLO B144

Se agitó una mezcla del compuesto 143 (0,0094 mol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente. Se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,01 mol) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos. Se agregó en porciones más borohidruro de sodio (0,014 mol) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 90 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con metanol y DIPE y se secó, obteniéndose 4,5 g de un compuesto 144 que tiene un peso molecular de 575,5 g y que está representado por la fórmula



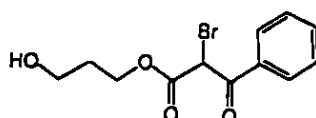
Ejemplo B145

a) Una solución de éster de ácido β -oxo-3-hidroxipropil bencenpropanoico (0,097 mol; 26,0 g con 83% de purezas) en cloroformo (250 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó en porciones durante 2 horas N-bromosuccinimida (0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó más N-bromosuccinimida (2,5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura

152

ambiente. Se agregó una solución acuosa de NaHCO_3 (16,8 g de NaHCO_3 en 200 ml de agua) y se continuó la agitación durante 5 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se evaporó, y luego se co-evaporó con tolueno,

obteniéndose 35,9 g de



(intermediario 28)

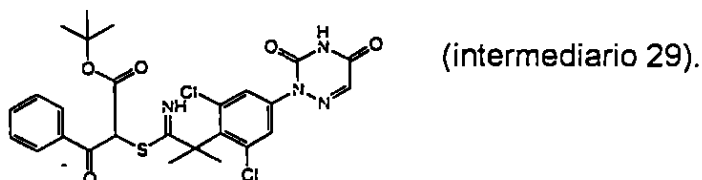
b) Una mezcla del intermediario (8) (0,00457 mol), intermediario (28) (0,00503 mol) + DMF (0,00457 mol) en 1,3-propanodiol (10 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, luego se enfrió y vertió en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con HCl diluido/ H_2O y se secó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se lavó con H_2O , se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97,5/2,5, 15-40 μm). Se recogieron fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,55 g de 3-hidroxipropil 2-[1-[2,6-dicloro-4-(4,5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)fenil]-1-metiletil]-4-fenil-5-tiazolcarboxilato (compuesto 145)

Ejemplo B146

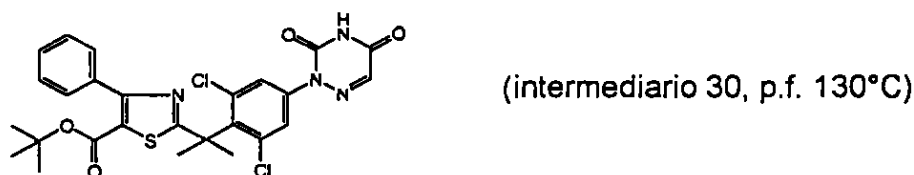
a) Una mezcla del intermediario (8) (0,0119 mol), ($\pm$) -1,1-dimetiletil α -bromo-beta-oxo-bencenopropanoato (0,0137 mol) y K_2CO_3 (0,0357 mol) en acetonitrilo (55 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregaron hielo y acetato de etilo. La mezcla se acidificó con HCl 3N. e separó la capa orgánica, se

153

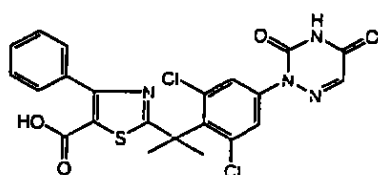
secó, se filtró y el solvente se evaporó. El producto se usó sin purificación adicional, obteniéndose 8 g de



b) Se agitaron el intermediario (29) (0,0119 mol) y ter-butanol (24 g) y se refluxaron durante dos horas. La mezcla se llevó a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, obteniéndose 0,45 g de,

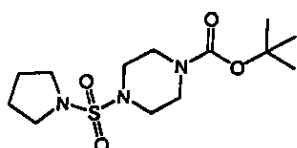


c) Una mezcla del intermediario (30) (0,0518 mol) en ácido trifluoracético (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se vertió en hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se recogió en diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH ácido acético 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 27,1 g de



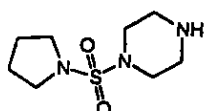
(intermediario 31, p.f. >250°C).

d) Una solución de 1-clorosulfonilpirrolidina (0,0088 mol) en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a temperatura ambiente a una mezcla de 1,1-dimetiletil 1-piperazinacarboxilato (0,0088 mol) y trietilamina (0,0177 mol) en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se agregó HCl 0,5 N. La mezcla se separó y extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se juntó se secó se filtró y el solvente se evaporó con, obteniéndose 2,8 g de



(intermediario 32).

e) Una mezcla del intermediario (32) (0,088 mol) y una mezcla de HCl (5N) en isopropanol (0,0263 mol) en isopropanol (30 ml) se agitó y reflujo durante 5 horas, se evaporó, se recogió en DIPE, se filtró y secó, obteniéndose 2 g de

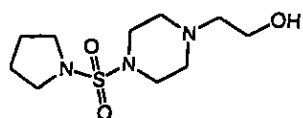


(intermediario 33).

Clorhidrato (1:1)

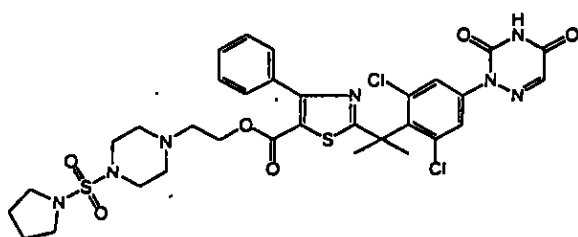
f) Una mezcla del intermediario (33) (0,0078 mol), 1-bromo-2-etanol (0,0313 mol) y Na_2CO_3 (0,047 mol) en etanol (45 ml) se agitó a 80°C durante 19 horas, se llevó a temperatura ambiente y se le agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con

diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó, obteniéndose 2 g de



(intermediario 34).

g) El intermediario (31) (0,003 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI) (0,0037 mol) se agitó a 40°C durante 1 hora y se agregó una solución del intermediario (34) (0,0051 mol) y 1,8-diaza-7-biciclo [5.4.0] undeceno (DBU) (0,003 mol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 6 horas, se llevó a temperatura ambiente, se vertió en agua helada, se acidificó con HCl 3N y se filtró. El precipitado se lavó con agua, se recogió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2), obteniéndose 0,775 g de,

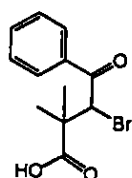


(compuesto 147, p.f. 196°C)

Ejemplo B147

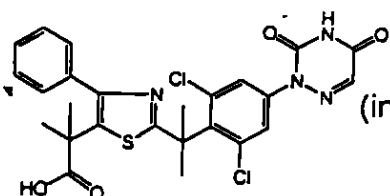
a) Se agregó bromo (2 gotas) a temperatura ambiente a una solución de ácido 3-benzoil-2,2-dimetil-propionico (0,01 mol) en diclorometano (10 ml) y ácido acético (2 ml). Se agregó una mezcla de HBr en ácido acético (1 gota). Se agregó adicionalmente bromo (0,0105 mol) a temperatura ambiente a dicha mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se hizo burbujear gas

nitrógeno a través e la mezcla durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo secó y co-evaporó con tolueno, obteniéndose 2,7 g de



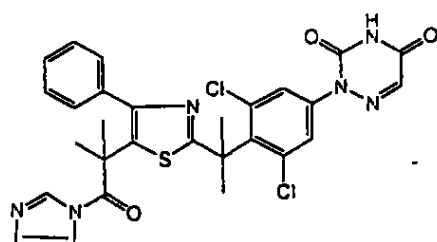
(intermediario 35).

b) Una mezcla del intermediario (8) (0,05 mol) y el intermediario (35) (0,05 mol) en etanol (150 ml) y DMF (50 ml) se agitó durante 72 horas a 70°C. El producto de reacción se vertió en agua y luego se separó en sus capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose



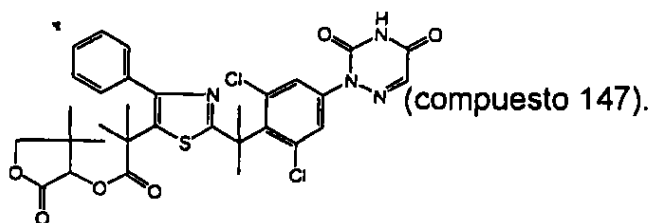
(intermediario 36).

c) Una mezcla del intermediario (36) (0,00275 mol) y 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,00416 mol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido butírico (0,00416 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/THF 100/0 a 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en acetato de etilo / hexano 30/70). El precipitado se separó por filtración, se secó, obteniéndose 0,8 g de



(intermediario 37)

d) El intermediario (37) (0,00173 mol) y dihidro-3-hidroxi-4,4-dimetil-2(3H)-furanona (0,04 mol) se agitó a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/THF 100/0 a 98/2). Se recogieron fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo se agitó en acetato de etilo/hexano (1/1). El precipitado se separó por filtración y se secó a 50°C durante la noche, obteniéndose 0,38 g de



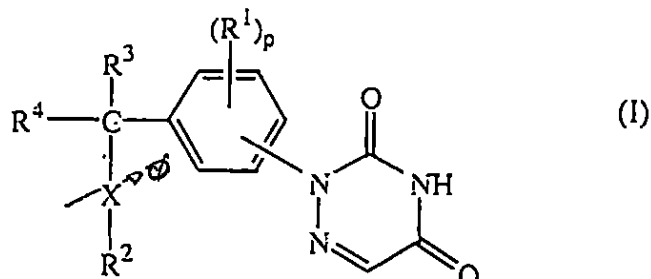
(compuesto 147).

158

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera en la que la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



a los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas; en donde:

p representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR⁵ o un enlace directo o -X-R² tomado conjuntamente puede representar ciano; S

Y representa O, S, NR⁵, o S(O)₂;

cada R¹ representa independientemente C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆, halo, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, arilo, ciano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄ sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶, o NR⁷R⁸; 16 31

R² representa Het¹, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de C(=O)-Z-R¹⁴, hidroxilo, mercapto, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ falta opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, arilo, ariltio, Het¹, Het¹oxi y Het¹tio; y si X es O, S o NR⁵, entonces R² puede representar también

aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo, C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltiocarbonilo C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^1 carbonilo o Het^1 tiocarbonilo;

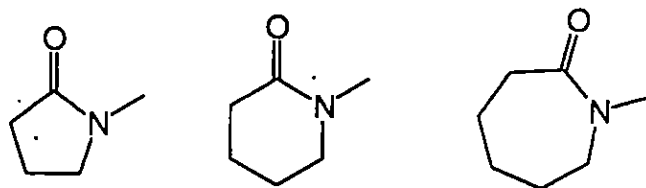
R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; 3

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o 3

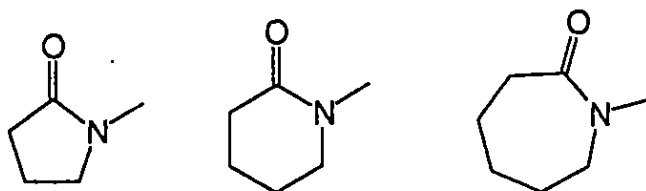
R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un alcanodiilo C_{2-6} ;

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

1 = cada R^6 representa independientemente alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, piperidinilsulfonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminosulfonilo, mono- o di(bencil)-aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , fenilalquilsulfonilo C_{1-4} , piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinil-aminosulfonilo, N-alquilo C_{1-4} -N-piperidinilaminosulfonilo, $Y-R^{14}$, mono- o di-(alquilo C_{1-4})aminoalquilsulfonilo C_{1-4} , Het^6 sulfonilo o cicloalquilsulfonilo C_{3-7} ; cada R^7 y cada R^8 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , mercaptoalquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -tiocarbonilo, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^3 tiocarbonilo, Het^3 carbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het^3 aminocarbonilo, Het^3 aminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinil alquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , Het^4 y R^6 ; o R^7 y R^8 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



R^9 y R^{10} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , mercapto-alquilo C_{1-4} , dihidroxi alquilo C_{1-4} , fenilo, fenilo alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , arilcarbonilo, Het^3 carbonilo, Het^3 tiocarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het^3 aminocarbonilo, Het^3 aminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilo alquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , Het^4 y R^6 ; o R^9 y R^{10} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:

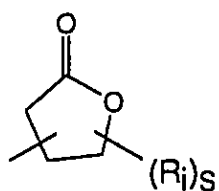


cada R^{11} está independientemente seleccionado entre hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltio C_{1-6} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, formilo, trihaloalquilsulfonilo C_{1-4} , R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, } cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiltio C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het^3 , Het^4 , $C(=O)Het^3$, $C(=O)$ alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, halo y fenilo;

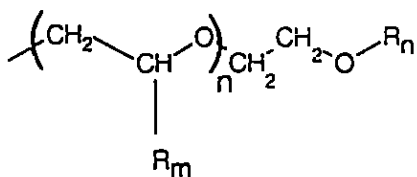
R^{12} y R^{13} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , mercapto-alquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltiocarbonilo C_{1-4} , arilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo,

Three chemical structures are shown, each representing a different lactam derivative. The first structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a five-membered ring with a carbonyl group and a methyl group on the nitrogen. The second structure is N-methyl-2-piperidone, a six-membered ring with a carbonyl group and a methyl group on the nitrogen. The third structure is N-methyl-2-pyrrolidone, a seven-membered ring with a carbonyl group and a methyl group on the nitrogen.

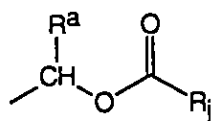
cada R^{14} representa independientemente hidrógeno; acilo C_{1-20} o alquilo C_{1-20} acilo C_{1-20} (que tiene una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono) opcionalmente substituida con uno o más substituyentes seleccionados de hidroxí, mercapto, hidroxialquilo C_{1-4} , mercaptoalquilo C_{1-4} , $NR^{17}R^{18}$, arilo, mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino, ciano y Het^5 ; alquilo C_{1-20} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de hidroxí, halo, mercapto, alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , mercaptoalquilo C_{1-4} , $NR^{17}R^{18}$, arilo, mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino, ciano, Het^5 , alquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , Het^5 alquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y Het^5 alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{3-20} opcionalmente substituido con fenilo; alquilo C_{3-20} ; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados de hidroxí, mercapto, halo, mercaptoalquilo C_{1-4} y hidroxialquilo C_{1-4} ; Het^5 o fenilo o R^{14} representa un radical que tiene cualquiera de las fórmulas siguientes:



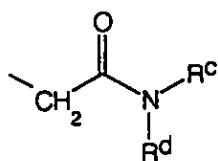
(a)



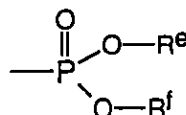
(b)



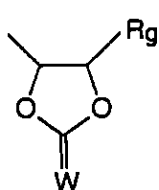
(c)



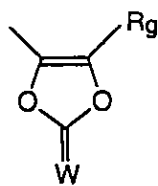
(d)



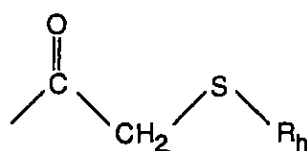
(e)



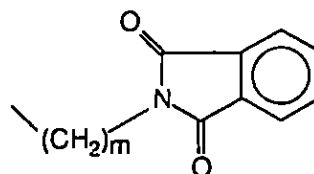
(h)



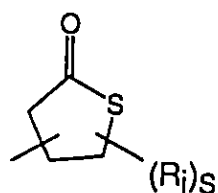
(i)



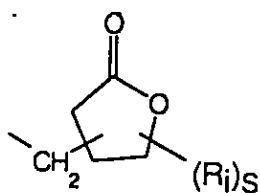
(j)



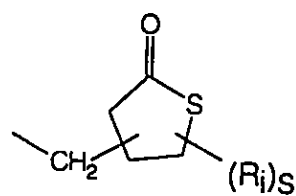
(k)



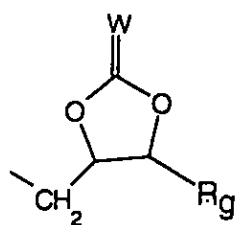
(l)



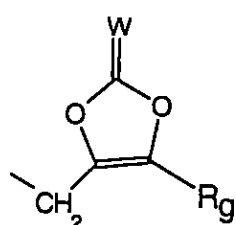
(m)



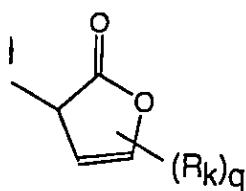
(n)



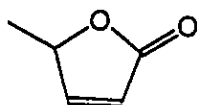
(o)



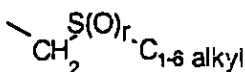
(p)



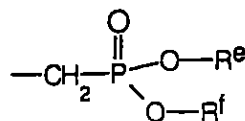
(q)



(r)



(s)



(t)

donde m es 1 a 4, n es 0 a 5, q es 0 a 2, r es 0 a 2, y s es 0 a 4;

R^b está seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} -Y-alquilo C_{1-4} ;

R^a , R^c , R^d , R^e y R^f están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo y cicloalquilo C_{3-7} , o R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R_g , R_h y R_k son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_i está seleccionado de hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} y alquilo C_{1-4} , o dos R_i tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (construyendo de esta manera un radical espiro);

R_j está seleccionado de $-O-R_b$; alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con alquilo C_{1-4} y mono- o di(alquilo C_{1-4})amino;

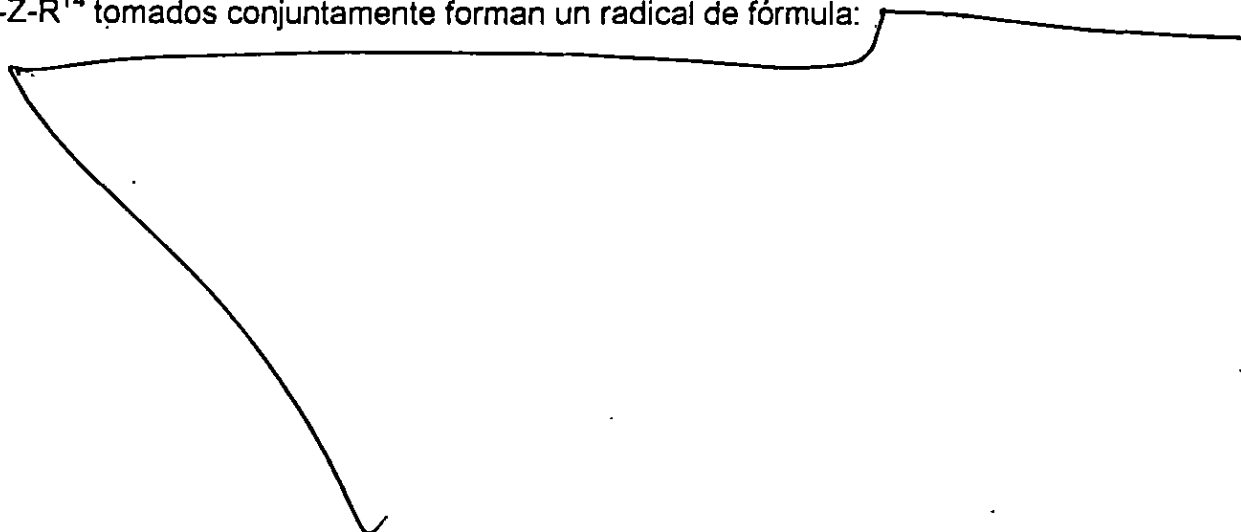
R_m es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

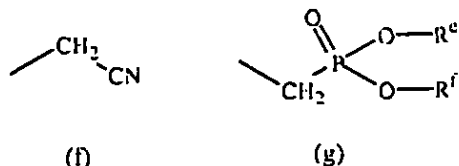
R_n es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenilalquilo C_{1-4} ; y

W representa O o S;

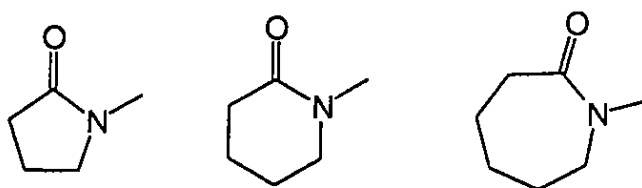
cada Z independientemente representa O, S, NH, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-S-$ donde $-CH_2-$ está unido al grupo carbonilo; o

$-Z-R^{14}$ tomados conjuntamente forman un radical de fórmula:





R^{15} y R^{16} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino y piridinilo; alquilo C_{1-4} ; arilo; $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo; ariltiocarbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; aminocarbonilmetileno; mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno; Het^3 aminocarbonilo; Het^3 aminotiocarbonilo; piridinilalquilo C_{1-4} ; Het^3 y R^6 ; o R^{15} y R^{16} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



R^{17} y R^{18} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-4} y piridinilo; alquilo C_{1-4} ; arilo; alquilcarbonilo C_{1-4} ; alquiltiocarbonilo C_{1-4} ; arilcarbonilo; ariltiocarbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; cicloalquilo C_{3-7} ; alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} ; $-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} ; $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} y R^6 ; arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionados de nitro, azido, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR^9R^{10} , $C(=O)NR^9R^{10}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 , $-O-R^6$, fenilo, Het^3 , $C(=O)Het^3$ y alquilo C_{1-4} substituido con uno o más

substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxí, mercapto, alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 o NR^9R^{10} ;

Het^1 representa un heterociclo de tres miembros, de cuatro miembros, de cinco miembros o de seis miembros aromático o no aromático, monocíclico o policíclico que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado), ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos independientemente cada uno pueden estar opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het^2 , R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het^2 y R^{11} ;

Het^2 representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, /

preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het⁴, R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het⁴ y R¹¹;

Het³ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo; donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente substituido con, cuando es posible uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹²R¹³, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶ y alquilo C₁₋₄ substituido

con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxí, carbonilalquiloxi C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo;

Het⁵ representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahydrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente substituidos con, cuando es posible,

762

uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, mercapto, carbonilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , piperidinilo, $NR^{17}R^{18}$, $C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , sulfon-amido y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , mercapto, alquiltio C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , R^6 y $NR^{17}R^{18}$;

Het⁶ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, azaridinilo, pirazolinilo y pirrolinilo, donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R^{11} y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de Het² y R^{11} ;

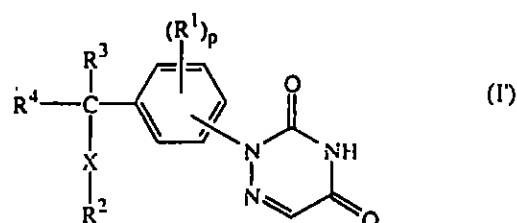
con la condición sin embargo de que

- R^2 sea distinto de alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} o aminocarbonilo; y
- R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilcarbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{19}$, alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$ o $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y
- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarbonilo C_{1-4} alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquilcarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{19}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-OR^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} o $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} ; y

- R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquilocarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- arilo es distinto de fenilo sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ o Y-alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y
- Het^3 es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{19}$ y/o Y-alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y
- en cada una de las precedentes condiciones, R^{19} se define como hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilmetileno; y

donde dicho compuesto que tiene la fórmula (I) contiene por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en la cual:

p representa un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR^5 o un enlace directo o $-X-R^2$ tomado conjuntamente puede representar ciano;

Y representa O, S, NR^5 , o $S(O)_2$;

170

cada R^1 representa independientemente $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilo, ciano, nitro, Het^3 , R^6 , NR^7R^8 o alquilo C_{1-4} substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, Het^3 , R^6 , o NR^7R^8 ;

R^2 representa Het^1 , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de $C(=O)-Z-R^{14}$, hidroxilo, ciano, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, arilo, ariltio, Het^1 , Het^1 oxi y Het^1 tio; y si X es O, S o NR^5 , entonces R^2 puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltiocarbonilo C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het^1 carbonilo o Het^1 tiocarbonilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; o

R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un alcanodilo C_{2-6} ;

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^6 representa independientemente representa alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminosulfonilo, mono- o di(bencil)-aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , fenilalquilsulfonilo C_{1-4} , piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinil-aminosulfonilo, N-alquilo C_{1-4} -N-piperidinilaminosulfonilo, mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino-alquilsulfonilo C_{1-4} ; cada R^7 y cada R^8 están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , arilcarbonilo, Het^3 carbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4}).

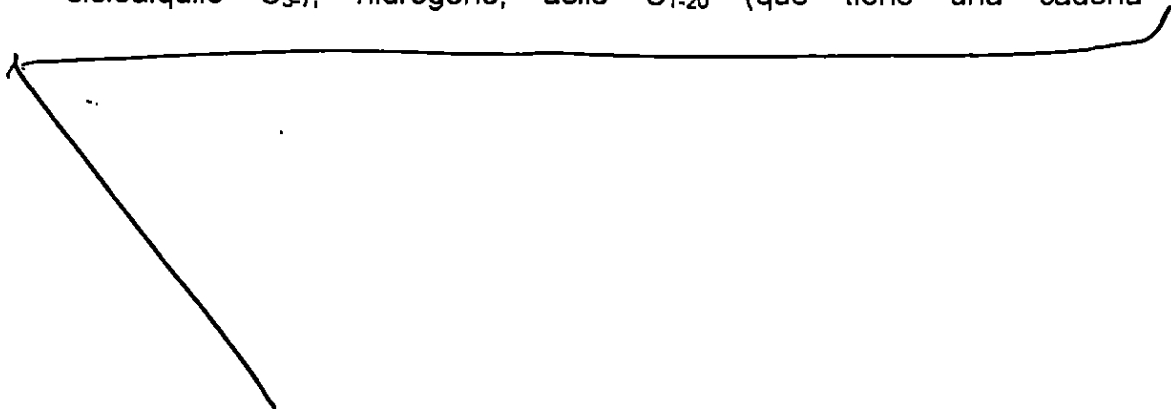
4)aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³amino-tiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinil alquilo C_{1-4} , alcanodiil $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het³, Het⁴ y R⁶;

R⁹ y R¹⁰ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxi alquilo C_{1-4} , fenilo, fenil alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo, Het³cabonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} , fenilamino-carbonilo, fenilamino-tiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinil alquilo C_{1-4} , alcanodiil $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, Het³, Het⁴ y R⁶;

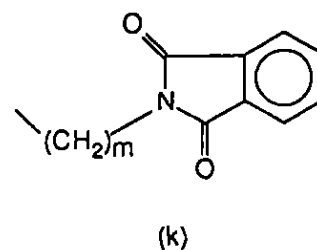
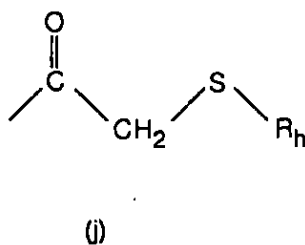
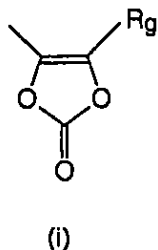
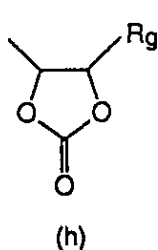
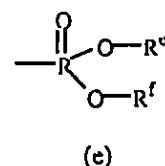
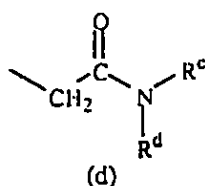
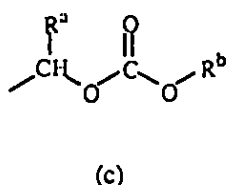
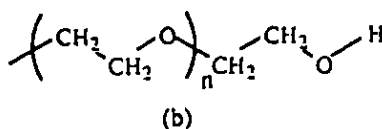
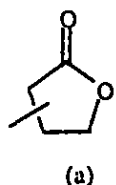
cada R¹¹ está independientemente seleccionado entre hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquiloxi C_{1-4} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, formilo, trihalo-alquilsulfoniloxi C_{1-4} , R⁶, NR⁷R⁸, $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiil $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiloxi C_{3-7} opcionalmente substituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het³, Het⁴, $C(=O)Het^3$;

R¹² y R¹³ cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , fenil-carbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , fenilaminocarbonilo, fenilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilalquilo C_{1-4} , alcanodiil $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$ y R⁶;

cada R¹⁴ representa independientemente alquilo C_{1-4} , substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre fenilo, di-alquilamino C_{1-4} , ciano, Het¹ y cicloalquilo C_{3-7} , hidrógeno; acilo C_{1-20} (que tiene una cadena



hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono), alquilo C_{1-20} , cicloalquilo C_{3-7} , polihalo alquilo C_{1-20} o un radical de fórmula



en las cuales n es 0 a 5, y m es 1 a 4;

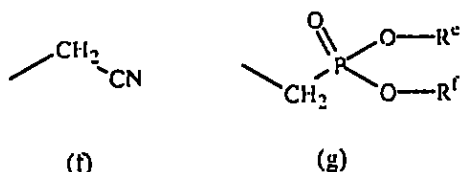
R^a , R^c , R^d , R^e y R^f son cada una independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_g y R_h son cada uno independientemente alquilo C_{1-4} ;

cada Z independientemente representa O, S, NH, $-\text{CH}_2\text{-O-}$ o $-\text{CH}_2\text{-S-}$ por lo cual $-\text{CH}_2-$ está unido al grupo carbonilo;

$-\text{Z-R}^{14}$ tomados conjuntamente forman un radical de fórmula:



R^{15} y R^{16} están cada uno independientemente seleccionados de dihidroxi alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , $-\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, arilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino alquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; Het^3 aminocarbonilo; Het^3 aminotio-carbonilo; piridinilalquilo C_{1-4} ; Het^3 , Het^4 o R^6

aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C_{1-4}) aminocarbonilmetileno;

arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionados de nitro, azido, ciano, halo, hidroxí, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-4} , formilo, polihaloalquilo C_{1-4} , NR^9R^{10} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, R^6 , $-\text{O-R}^6$, fenilo, Het^3 , $\text{C}(=\text{O})\text{Het}^3$ y alquilo C_{1-4} substituido con uno o más substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxí, alquilo C_{1-4} , $\text{C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, $-\text{Y-alcanodiilo } C_{1-4}\text{-C}(=\text{O})\text{-Z-R}^{14}$, Het^3 o NR^9R^{10} ;

Het^1 representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo,

benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo;

donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de Het² y R¹¹;

Het² representa un heterociclo seleccionado de pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo y imidazo [2,1-b]tiazolilo; donde cada uno de dichos heterociclos independientemente puede estar opcionalmente sustituido con uno o cuando es posible dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het⁴ R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de Het⁴ y R¹¹;

Het³ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo; donde

775

cada uno de dichos heterociclos monocíclicos independientemente puede estar opcionalmente sustituido con cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , piperinilo, $NR^{12}R^{13}$, $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y-C_{1-4}$ alcanediil- $C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y $NR^{12}R^{13}$;

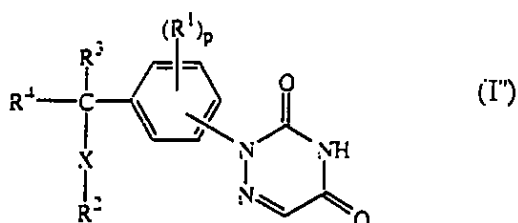
Het⁴ representa un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo con la condición sin embargo de que

- R^2 sea distinto de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo; y
- R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxilo alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{14}$, alcanodiilo C_{1-4} $C(=O)-O-R^{14}$ e Y -alcanodiilo C_{1-4} $C(=O)-O-R^{14}$; y
- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} ; y
- R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{14}$, Y -alcanodiilo C_{1-4} - $C(=O)-O-R^{14}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} o $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} ; y
- R^{14} es distinto de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , aminocarbonilmetileno, mono- o di(alquilo C_{1-4}) aminocarbonilmetileno en el caso de que Z sea 0; y
- R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxilo alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} ; y

176

- Arilo es distinto de fenilo sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ o Y-alcanodiilo $C_{1-4} - C(=O)-O-R^{14}$; y
- Het³ es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ y/o con alquilo C_{1-4} sustituido con $C(=O)-O-R^{14}$ y/o Y-alcanodiilo $C_{1-4} - C(=O)-O-R^{14}$; y
- Dicho compuesto de fórmula (I) contiene por lo menos una porción $-C(=O)-Z-R^{14}$.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 que tiene la fórmula



un N-óxido, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, donde:

p representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

X representa O, S, NR^5 o un enlace directo o $-X-R^2$ tomado conjuntamente puede representar ciano;

Y representa O, S, NR^5 , o $S(O)_2$;

cada R^1 representa independientemente $C(=O)-Z-R^{14}$, alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} .

177

alquilcarboniloxi C₁₋₆, arilo, ciano, nitro, Het³, R⁶, NR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄ sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, R⁶, o NR⁷R⁸;

R² representa Het¹, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos substituyentes seleccionados de C(=O)-Z-R¹⁴, hidroxí, mercapto, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilo, ariloxi, ariltio, Het¹, Het¹oxi y Het¹tio; y si X es O, S o NR⁵, entonces R² puede representar también aminotiocarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, alquiltiocarbonilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con C(=O)-Z-R¹⁴, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, Het¹carbonilo o Het¹tiocarbonilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

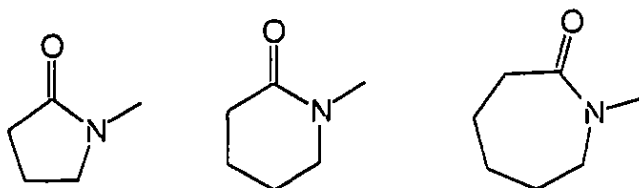
R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇; o

R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un alcanodiilo C₂₋₆;

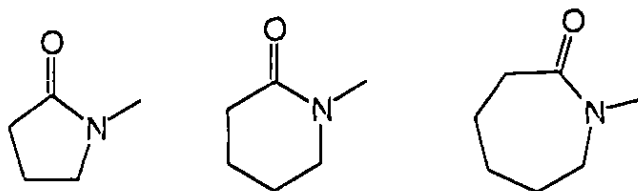
R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R⁶ representa independientemente alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, piperidinilsulfonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo, mono- o di(bencil)-aminosulfonilo, polihaloalquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, fenilalquilsulfonilo C₁₋₄, piperazinilsulfonilo, aminopiperidinilsulfonilo, piperidinil-aminosulfonilo, N-alquilo C₁₋₄-N-piperidinilaminosulfonilo, Y-R¹⁴, mono- o di-(alquilo C₁₋₄)aminoalquilsulfonilo C₁₋₄, Het⁶sulfonilo o cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; cada R⁷ y cada R⁸ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, mercaptoalquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋

4, alquilo C₁₋₄-tiocarbonilo, arilcarbonilo, aril-tiocarbonilo, Het³tiocarbonilo, Het³carbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³amino-tiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinil alquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁶; o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:

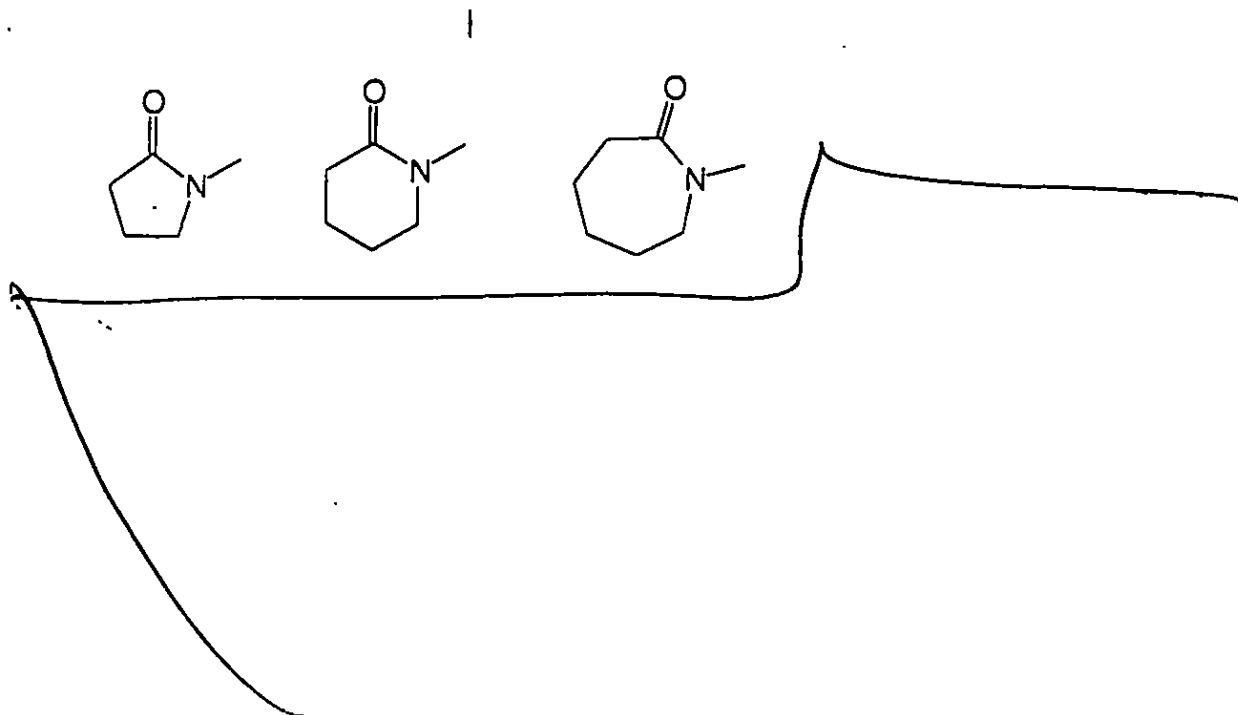


R⁹ y R¹⁰ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, mercapto-alquilo C₁₋₄, dihidroxi alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, arilcarbonilo, Het³car-bonilo, Het³tiocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄, arilamino-carbonilo, arilaminotiocarbonilo, Het³aminocarbonilo, Het³aminotiocarbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, piridinilo alquilo C₁₋₄, alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, -C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³, Het⁴ y R⁶; o R⁹ y R¹⁰ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



cada R^{11} está independientemente seleccionado entre hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, halo, trihalometilo, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, formilo, trihalo-alquilsulfonilo C_{1-4} , R^6 , NR^7R^8 , $C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, ariltiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, cicloalquiltio C_{3-7} opcionalmente sustituido con $C(=O)-Z-R^{14}$, ftalimida-2-ilo, Het^3 , Het^4 , $C(=O)Het^3$, $C(=O)$ alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, halo y fenilo;

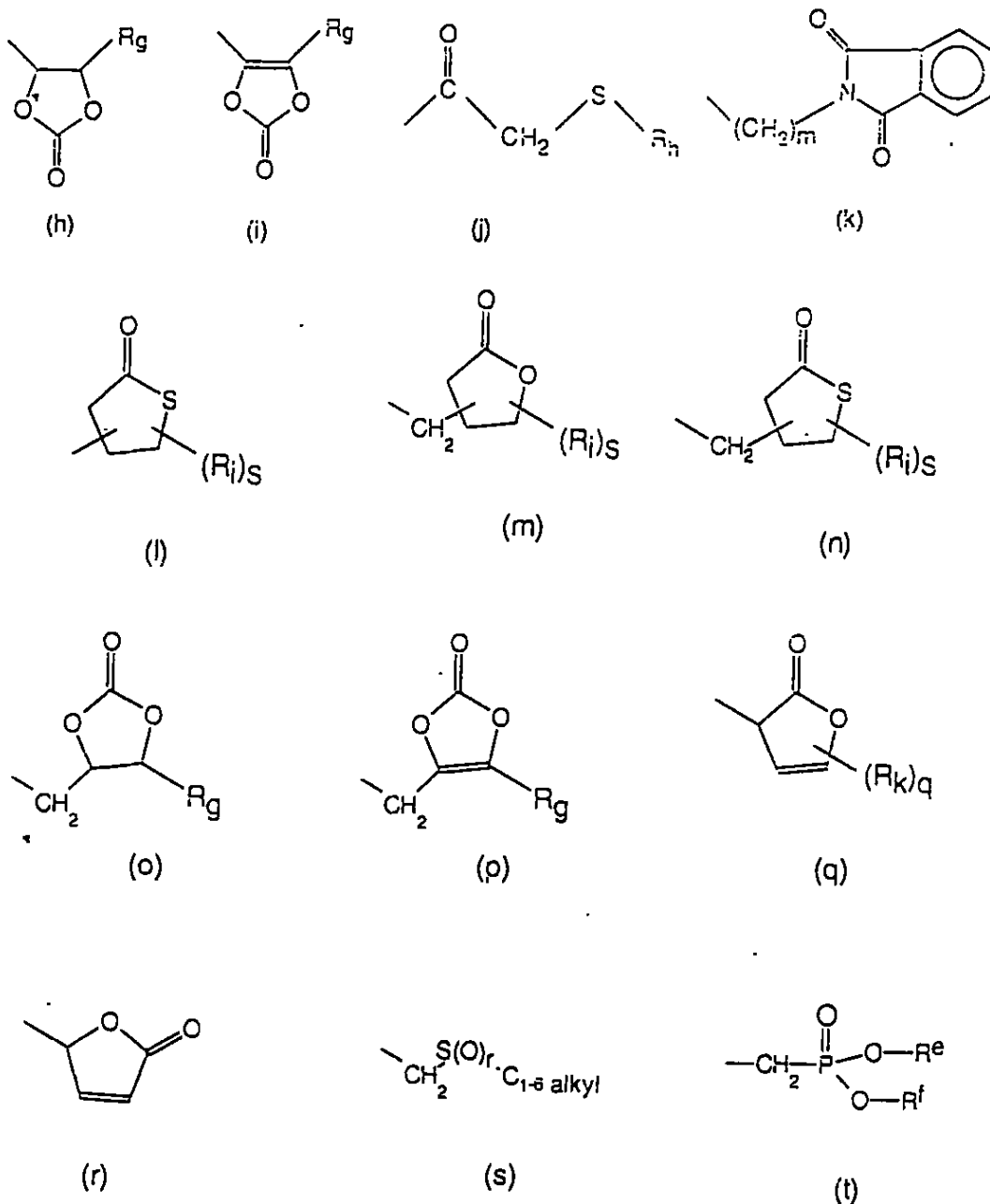
R^{12} y R^{13} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , mercapto-alquilo C_{1-4} , dihidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquiltiocarbonilo C_{1-4} , arilcarbonilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , arilaminocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , piridinilalquilo C_{1-4} , alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, $-C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$ y R^6 ; o R^{12} y R^{13} tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



4



181



donde m es 1 a 4, n es 0 a 5, q es 0 a 2, r es 0 a 2, y s es 0 a 4;

R^b está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₄-Y-alquilo C₁₋₄;

R^a , R^c , R^d , R^e y R^f están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo y cicloalquilo C_{3-7} , o R^e y R^f tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R_g , R_h y R_k son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_i está seleccionado de hidroxilo, cicloalquilo C_{3-7} y alquilo C_{1-4} , o dos R_i tomados conjuntamente pueden formar $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (construyendo de esta manera un radical espiro);

R_j está seleccionado de $-O-R_b$; alquilo C_{1-6} opcionalmente substituido con fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente substituido con alquilo C_{1-4} y mono- o di(alquilo C_{1-4})amino;

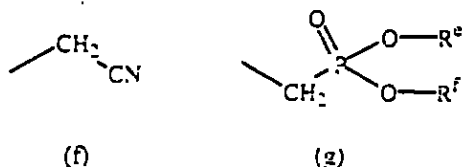
R_m es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_n es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o fenilalquilo C_{1-4} ; y

W representa O o S;

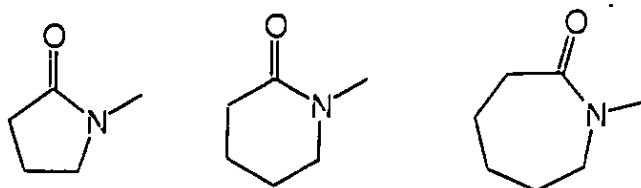
cada Z independientemente representa O, S, NH, $-CH_2-O-$ o $-CH_2-S-$ donde $-CH_2-$ está unido al grupo carbonilo; o

$-Z-R^{14}$ tomados conjuntamente forman un radical de fórmula:



R^{15} y R^{16} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino y piridinilo; alquilo C_{1-4} ; arilo; $-C(=O)-Z-R^{14}$, arilcarbonilo; ariltio-carbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; aminocarbonilmetileno; mono- o di(alquilo

C₁₋₄)aminocarbonilmetileno; Het³aminocarbonilo; Het³aminotiocarbonilo; piridinilalquilo C₁₋₄; Het³ y R⁶; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical de fórmula:



R¹⁷ y R¹⁸ están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, mercapto, arilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄ y piridinilo; alquilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄; arilo; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; arilcarbonilo; arilcarbonilo; arilaminocarbonilo; arilaminotiocarbonilo; cicloalquilo C₃₋₇; alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆; -C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆; -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-alquilo C₁₋₆ y R⁶;

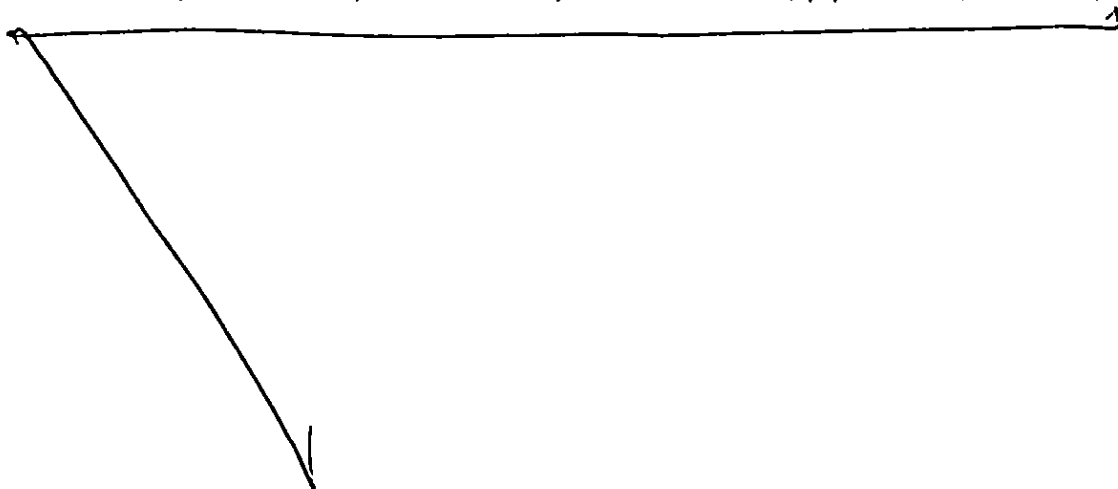
arilo representa fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionados de nitro, azido, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, formilo, polihaloalquilo C₁₋₄, NR⁹R¹⁰, C(=O)NR⁹R¹⁰, C(=O)-Z-R¹⁴, R⁶, -O-R⁶, fenilo, Het³, C(=O)Het³ y alquilo C₁₋₄ substituido con uno o más substituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, C(=O)-Z-R¹⁴, -Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-Z-R¹⁴, Het³ o NR⁹R¹⁰;

Het¹ representa un heterociclo de tres miembros, de cuatro miembros, de cinco miembros o de seis miembros aromático o no aromático, monocíclico o policíclico que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado), ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos independientemente cada uno pueden estar opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het² y R¹¹;

Het² representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,

y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, dioxanilo, dítianilo, trítianilo, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente opcionalmente substituidos con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionado de Het⁴, R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido con uno o, cuando es posible, dos o tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het⁴ y R¹¹;

Het³ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxolanilo y tetrahidropiranilo; donde dichos heterociclos monocíclicos pueden estar cada uno independientemente substituido con, cuando es posible uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, piperidinilo, NR¹²R¹³,



$C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, carbonilalquilo C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z-R^{14}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z-R^{14}$, R^6 y $NR^{12}R^{13}$;

Het⁴ representa un heterociclo monocíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo; ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo y triazinilo;

Het⁵ representa un heterociclo monocíclico o policíclico aromático o no aromático de tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros o seis miembros que comprende uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, o un sistema de anillo policíclico fusionado que incluye dicho heterociclo (tal como por ejemplo un benzoheterociclo fusionado); ejemplos no limitativos de dichos heterociclos incluyen por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahydrofuranilo, tienilo, tiolanilo, dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, ditianilo, tritiano, triazinilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxanilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo.

ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolopiridinilo, oxazolpiridinilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo; donde dichos heterociclos pueden estar cada uno independientemente substituidos con, cuando es posible, uno, dos, tres o cuatro substituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxi, mercapto, carbonilo, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , piperidinilo, $NR^{17}R^{18}$, $C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , R^6 , sulfonamido y alquilo C_{1-4} substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de hidroxi, alquiloxi C_{1-4} , mercapto, alquiltio C_{1-4} , fenilo, $C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-Z$ -alquilo C_{1-6} , R^6 y $NR^{17}R^{18}$;

con la condición sin embargo de que

- R^2 sea distinto de alquiloxicarbonilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o amino-carbonilo; y
- R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} , alquiloxicarbonil-carbonilo C_{1-4} , $C(=O)-O-R^{19}$, alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$ o $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{19}$; y
- R^{12} y R^{13} son distintos de alquilcarbonilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquilcarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- R^{11} es distinto de $C(=O)-O-R^{19}$, $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-OR^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} o $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} ; y
- R^{15} y R^{16} son distintos de aminocarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , hidroxialquilcarbonilo C_{1-4} o alquiloxicarbonilcarbonilo C_{1-4} ; y
- arilo es distinto de fenilo substituido con $C(=O)-O-R^{19}$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} , $C(=O)NH$ cicloalquilo C_{3-7} y/o con alquilo C_{1-4} substituido con $C(=O)-O-R^{19}$ o $-Y$ -alcanodiilo $C_{1-4}-C(=O)-O-R^{14}$; y

178

- Het³ es distinto de un heterociclo monocíclico sustituido con C(=O)-O-R¹⁹ y/o con alquilo C₁₋₄ sustituido con C(=O)-O-R¹⁹ y/o Y-alcanodiilo C₁₋₄-C(=O)-O-R¹⁹; y
- en cada una de las precedentes condiciones, R¹⁹ se define como hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilmetileno o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilmetileno; y
- donde dicho compuesto que tiene la fórmula (I) contiene por lo menos una porción -C(=O)-Z-R¹⁴.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la porción 6-azauracilo está en posición *para* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R² es un heterociclo monocíclico seleccionado de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, pifidazinilo y triazinilo, donde dichos heterociclos monocíclicos cada uno independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, o cuando es posible, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de Het², R¹¹ y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con Het² o R¹¹.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R³ y R⁴ son ambos metilo y -X-R² es Het¹.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde p es 1 ó 2 y cada R¹ es cloro.

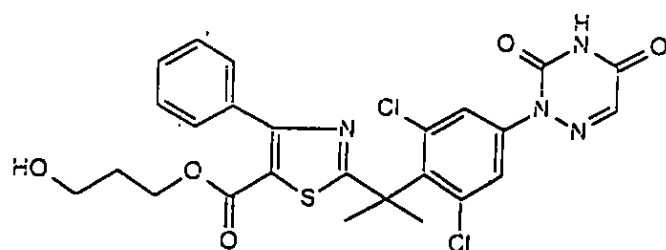
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R³ y R⁴ son ambos metilo, -X-R² es opcionalmente 2-tiazolilo o 3-oxadiazolilo sustituido, la porción 6-azauracilo está en la posición *para* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes -X-R², R³ y R⁴, y p es 2 con lo



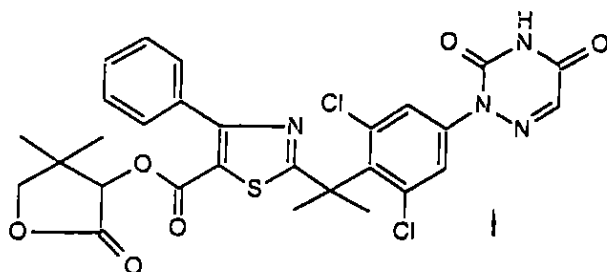
cual ambos sustituyentes R^1 son cloro en posición *orto* en relación al átomo de carbono portador de los sustituyentes $-X-R^2$, R^3 y R^4 .

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, $X-R^2$ está di-sustituido con fenilo o bien (i) R^{11} donde R^{11} es un grupo de fórmula $C(=O)-Z-R^{14}$; en el cual Z es O y R^{14} es alquilo C_{1-20} sustituido con hidroxilo o con Het^5 donde Het^5 es piperazinilo sustituido con Het^6 sulfonilo, o R^{14} es un radical de fórmula (a) en el cual R_j es alquilo C_{1-6} y s es 2, o (ii) alquilo C_{1-4} sustituido con R^{11} donde R^{11} es un grupo de fórmula $C(=O)-Z-R^{14}$ en el cual Z es O y R^{14} es un radical de fórmula (a) en el cual R_j es alquilo C_{1-6} y s es 2.

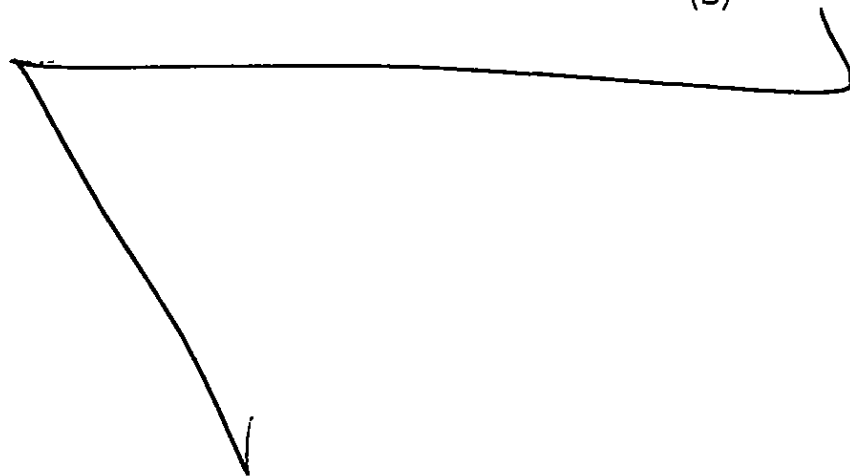
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los que tienen las fórmulas (A), (B), (C) y (D) que se dan a continuación:

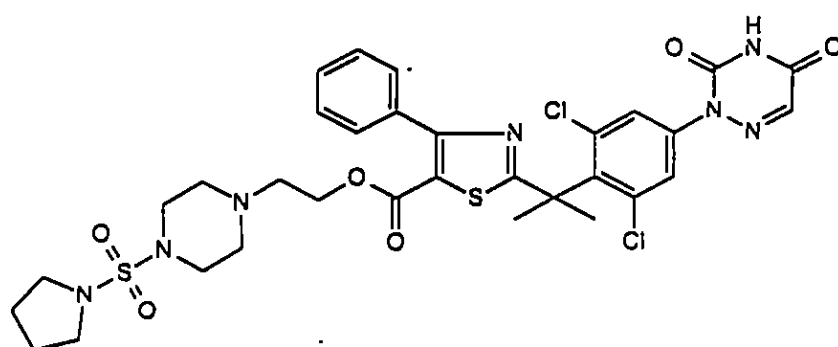


(A)

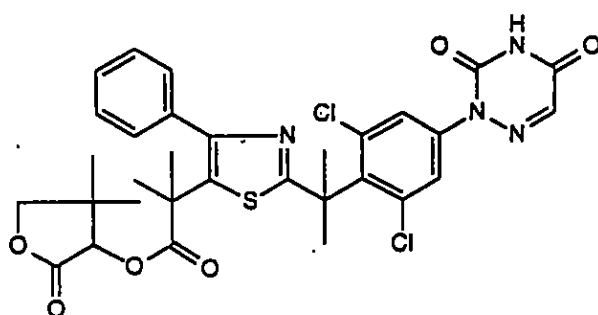


(B)





(C)



(D)

11. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

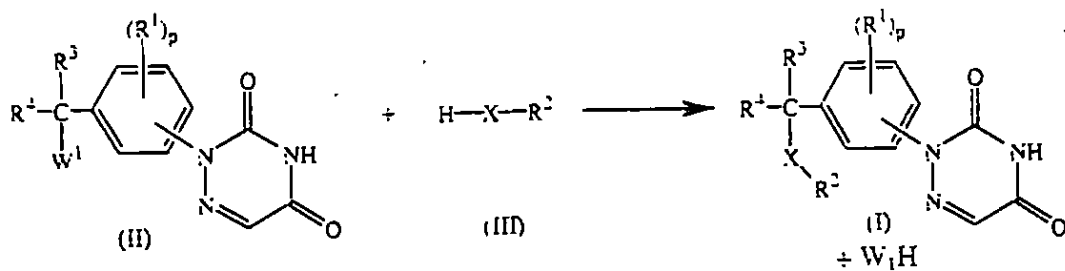
12. Un procedimiento para preparar una composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde un portador farmacéuticamente aceptable está íntimamente mezclado con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que se usa como medicamento.

~~14.~~ 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 útil para la manufactura de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias que dependen de eosinofilo.

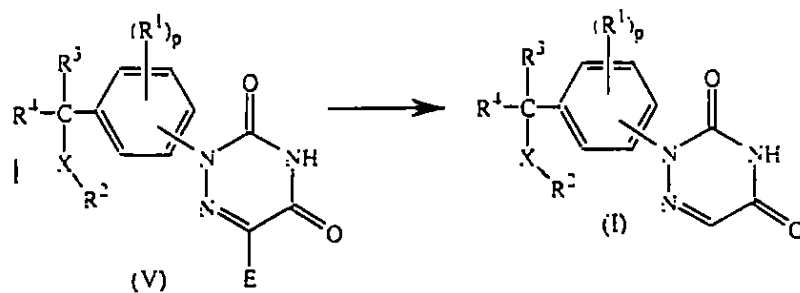
15. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la etapa de

- a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) donde W^1 es un grupo saliente apropiado con un reactivo apropiado de fórmula (III) opcionalmente en un solvente inerte a la reacción y opcionalmente en presencia de una base a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura de reflujo;



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p y X son tal como se han definido en la reivindicación 1 o;

- b) eliminar el grupo E de una triacinafona de fórmula (V)



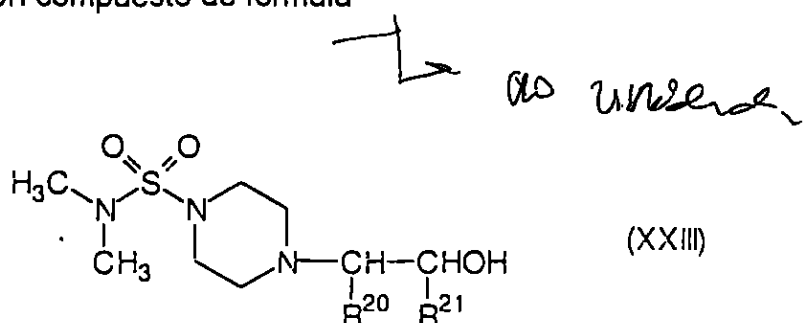
en la cual E es un grupo atrayente de electrones apropiado y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y p son tal como se han definido en la reivindicación 1; y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I), uno al otro siguiendo transformaciones conocidas en el arte, y además, si se desea, convertir los compuestos de la fórmula (I), a una sal de adición de ácido no tóxico terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa por tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de adición de ácido a la base libre mediante tratamiento con alcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con ácido; y asimismo si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas de las formas de N-óxido de las mismas.

16. Un procedimiento para preparar un receptor que comprende las etapas de:

- a) radio-rotular un compuesto tal como el que se define en la reivindicación 1;
- b) administrar dicho compuesto radio-rotulado al material biológico,
- c) detectar las emisiones desde el compuesto radio-rotulado.

17. Un procedimiento para formar imágenes de un órgano, caracterizado porque comprende administrar una cantidad suficiente de un compuesto radio-rotulado de fórmula (I) en una composición apropiada, y detectar las emisiones del compuesto radio-activo.

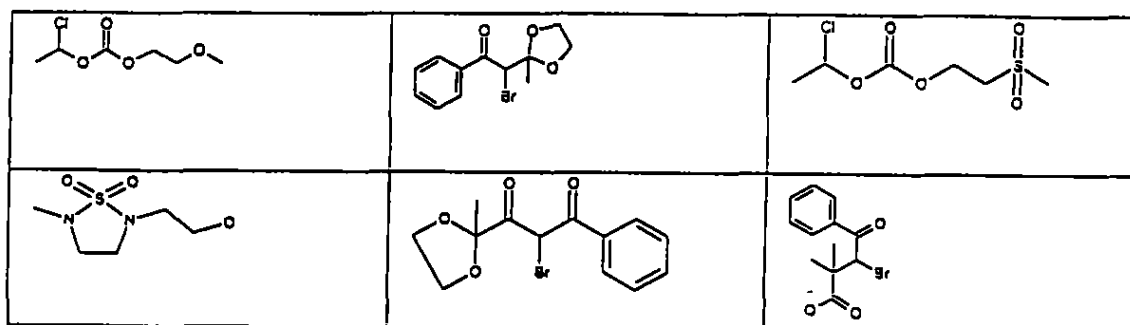
18. Un compuesto de fórmula



en el cual R^{20} y R^{21} están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo C_{1-20} o R^{20} y R^{21} tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un radical cicloalquilo.

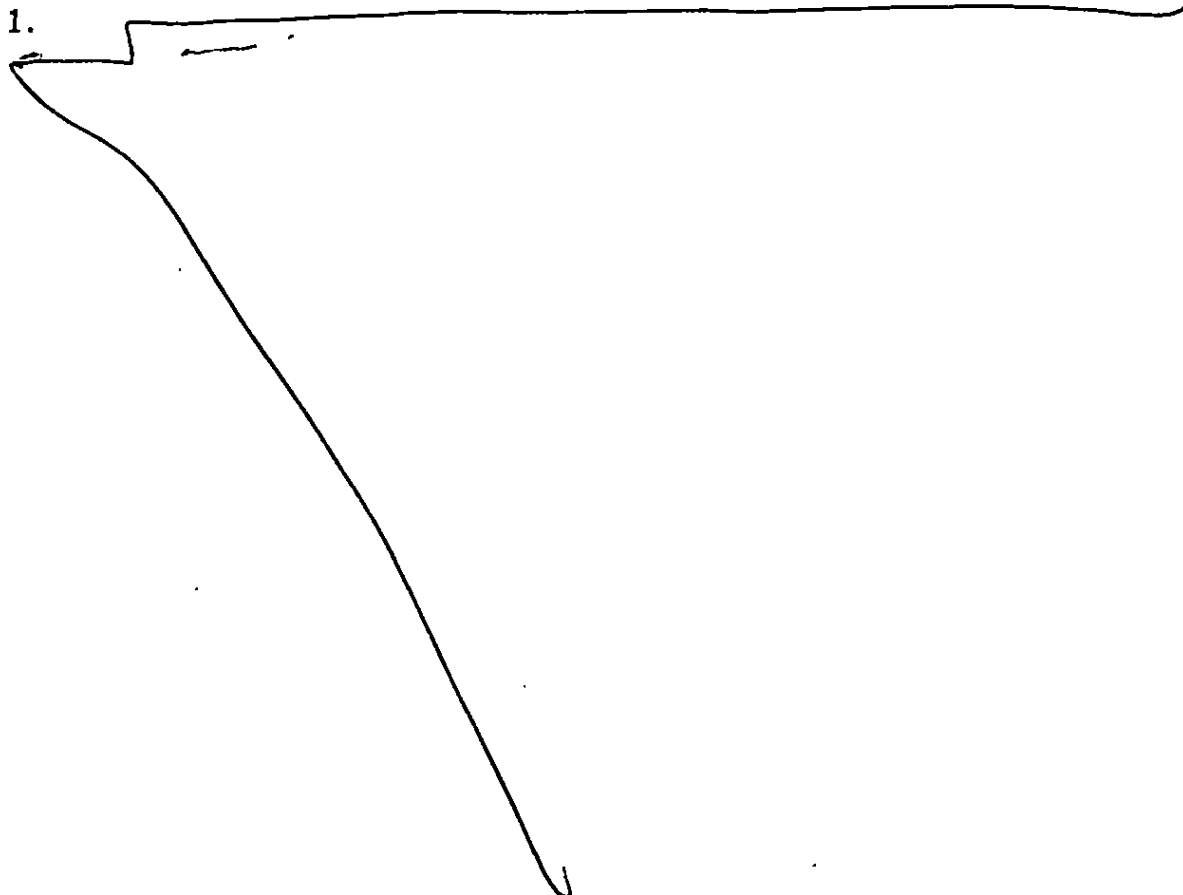
19. Un compuesto de la reivindicación 18 útil para preparar un compuesto de la reivindicación 1 en el cual Het^5 representa una piperazina sulfonamida sus tituida

20. Un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas siguientes:



21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, útil como intermediario para preparar un compuesto de la reivindicación

1.





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00058843 00000000 Folios: 205
Fecha (AMD): 2000-08-04 17:03:55
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (158)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

MODELO DE UTILIDAD []

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia