

Drigard & Castro

Abogados

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 03028249 00000003

Folios: 213

Fecha (MS): 2004-01-07 16:36:23

Transmite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS 90 515

Apartado 3692

Cra 7 16-56
Bogotá - Colombia S A

Tel Conm 3802200

Tel/Fax (57 1) 2827978
(57 1) 3802700

E Mail bnccas@brigardycastro.com.co

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

RESPUESTA A OFICIO 09941 DE NOVIEMBRE 14, 2003

REF Expediente No 03 028 249 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional Corresp a la Solicitud Internacional PCT/JP01/08803

a favor de TANABE SEIYAKU CO , LTD

Titulada COMPUESTO ALIFÁTICO DE ANILLO DE 5 MIEMBROS QUE CONTIENE NITRÓGENO

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No 1003, obrando como apoderado de la sociedad TANABE SEIYAKU CO , LTD , según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 14 de Noviembre de 2003 y de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito anexar los siguientes documentos

- 1 Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción y reivindicaciones)
- 2 Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático

De la señora jefa atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C C No 170 322 de Bogotá

Código 340

Cra 7 No 16-56 Piso 9

Bogotá, Enero 07, 2004

CHP/MEV/hsr

225
X 705

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

18 de Abril de 2002 (18 04 2002)

PCT

(10) Número DE Publicación Internacional

WO 02/30981 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes C07D 287/18, 401/12 403/12, 417/12 409/14, 413/12 491/048 405/12, 471/04 495/04, 401/14, 409/12 A61K 31/4438 31/501 31/497 31/5377 31/428 31/423 31/498 31/519 31/401 31/4709 31/4025 31/427 31/433 31/541 31/437, 31/4725 31/4365 31/4035 31/498 31/41 31/4155 C07D 277/06, 277/82 A61P 43/00 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/JP01/08803

(22) Fecha de Entrega Internacional 5 de Octubre de 2001 (05 10 2001)

(25) Lenguaje de entrega Japonés

(26) Lenguaje de Publicación. Japonés

(30) Fecha de Prioridad
2000-308538 8 Octubre de 2000 (08 10 2000) JP
2000-312562 12 Octubre de 2000 (12 10 2000) JP
2000-098251 30 Marzo de 2001 (30 03 2001) JP

(71) Solicitado por TANABE SEIYAKU CO., LTD [JP/JP] Teléfono 541-8505 Osaka (JP)

(72) Inventores YASUDA, Kosuke [JP/JP], Teléfono 368-0121 4-14-24 Suitama (JP) MORIMOTO, Hiroshi [JP/JP], Teléfono 331-0043 4-750-2-806 Suitama (JP) KAWANAMI, Saburo [JP/JP] Teléfono 336-0024, 2-10-10 Suitama (JP) HIKOTA, Masataka [JP/JP], Teléfono 353-0007 Suitama (JP) MATSUMOTO, Takeshi [JP/JP], Teléfono 336-0011 3-3-10-1203 Suitama (JP) ARAKAWA, Kenji [JP/JP] Teléfono 336-0909 2-3-2-211 Suitama (JP)

(74) Apoderados TSUKUNI, Hajime, Teléfono 105-0001 SVAX TS Tokio (JP)

(81) Estados Designados (nacional) AE, AG, AL, AM, AT AU AZ, BA BB BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN CO CR, CU CZ DE DK DM DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, TU, LV, MA, MD, MG, MAK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR TT TZ, UA, UG, UZ, VN, YU ZA, ZM ZW

(84) Estados Designados (regional) patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(54) Título COMPUESTOS ALIFÁTICOS NITROGENADOS DE ANILLOS DE CINCO MIEMBROS

(57) Resumen Los compuestos alifáticos nitrogenados de anillos de cinco miembros de formula general [I] o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, un proceso para la preparación de los compuestos o de las sales, y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos o las sales como el ingrediente activo [I] en dónde A es CH₂ o S- R¹ es hidrógeno, alquil menor, hidroalquil menor, o alcoxi menor-alquil menor, X es N(R¹)- -O- o CO-, R³ es hidrógeno o alquil menor, y R² es un grupo cíclico opcionalmente sustituido o un amino opcionalmente sustituido

/COMPUESTO DE ANILLO DE CINCO MIEMBROS QUE CONTIENE
NITROGENO ALIFATICO

CAMPO TECNICO

5

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de anillo de 5 miembros que contiene nitrógeno alifático, que tiene actividad inhibidora superior de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) que es útil como compuesto farmacéutico

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) es un tipo de senna proteasa que hidroliza específicamente a un díptido de Xaa-Pro o Xaa-Ala (en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido) del N-terminal de una cadena polipeptídica

Existen varios reportes respecto a la función de DPP-IV (denominada también CD26) en el cuerpo, y su relación con enfermedades (Holst, et al, Diabetes, Vol. 47, pp 1663-1670, 1998, Augustyns, et al, Current Medicinal Chemistry, Vol 6, pp 311-327, 1999, Meester, et al, Immunol, Today, Vol 20, pp 367-375, 1999, y Fleicher, et al, Immunol Today, Vol 15, pp 180-184, 1994)

GLP-1 (péptido 1 tipo glucagon) es una hormona peptídica que

227

Xo

actúa principalmente en el páncreas después de ser secretada del intestino delgado inferior después de los alimentos, y tiene principalmente la función de amplificar la secreción de insulina inducida por glucosa. Además, existen varios reportes que sugieren que GLP-1 tiene una acción supresora del apetito. DPPIV hidroliza a GLP-1, formando un péptido inactivo o antagonista.

Sustancias que inhiben la actividad enzimática de DPPIV, intensifican la respuesta de secreción de insulina a la carga de glucosa oral, intensificando la acción de GLP-1 intrínseca, mejorando de esta manera la tolerancia deteriorada a la glucosa.

Por consiguiente, se considera que los inhibidores de DPPIV son útiles para la profilaxis y el tratamiento de diabetes (en particular, diabetes tipo 2), etc. Asimismo, se espera que sean efectivos para la profilaxis y el tratamiento de otras enfermedades inducidas o exacerbadas por la tolerancia deteriorada a la glucosa (incluyendo hiperglicemia (tal como hiperglicemia postprandial), hipersulinemia, complicaciones de la diabetes (tales como trastorno renal y trastorno neurológico), trastorno del metabolismo de lípidos y obesidad, etc.).

Además, se espera también que los inhibidores de DPPIV sean efectivos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades que serán mejoradas intensificando la acción de GLP-1 supresora del apetito (incluyendo sobrealimentación y obesidad, etc.).

Asimismo, la DPPIV (CD26) presente en la superficie de células T es fuertemente sobreexpresada después de la activación de las células T, y



desempeña una función importante en la activación y proliferación de células T. Se sabe que la actividad de las células T es suprimida cuando DPPIV (CD26) es bloqueada por anticuerpos o sustancias inhibidoras. Asimismo, ha habido un interés en la correlación entre esta enzima y el estado patológico en trastornos y enfermedades del metabolismo de la colágena asociados con la inmunidad anormal. Por ejemplo, el régimen positivo de DPPIV (CD26) de células T de sangre periférica es elevado en pacientes reumáticos, y se han detectado altos niveles de actividad de DPPIV en la orina de pacientes con nefritis. Además, se piensa también que DPPIV (CD26) desempeña una función importante en la entrada del VIH en linfocitos.

Por consiguiente, se espera que sustancias que inhiban a DPPIV (CD26) demuestren efectos profilácticos y terapéuticos contra enfermedades que incluyen enfermedades autoinmunes (tales como artritis y artritis reumatoide), osteoporosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y rechazo de órganos y tejidos transplantados.

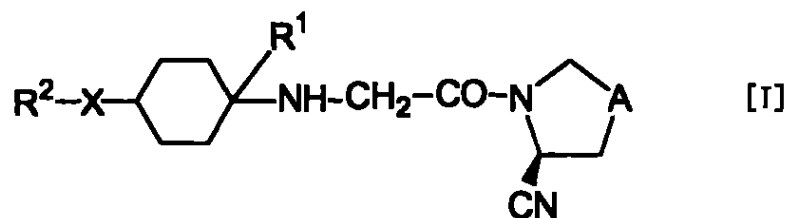
Por otro lado, como compuestos que tienen acción inhibidora de DPPIV, se describen derivados de 2-clanopirrolidina que tienen acción inhibidora de DPPIV, en las publicaciones de patente internacional abiertas al público Nos. WO98/19998 y WO00/34241.

La presente invención provee un compuesto novedoso de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, que tiene una acción inhibidora excelente sobre DPPIV.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como resultado de investigaciones serias para resolver los problemas anteriores, los presentes inventores encontraron un compuesto
 5 novedoso de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, que tiene acción inhibidora de DPPIV, logrando de esta manera la presente invención

A saber, la presente invención se refiere a un compuesto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, representado por la
 10 fórmula [I]



15

en donde A representa -CH₂- o -S-,

R¹ representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior,

X representa -N(R³)-, -O- o -CO-, en donde R³ representa átomo
 20 de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

R² representa

(1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es



(i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, o
(ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o
(2) un grupo amino que puede ser sustituido, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo

5

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Aunque isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico
pueden estar presentes en el compuesto [I] objetivo de la presente invención,
10 la presente invención incluye cualquiera de estos isómeros ópticos, así como
también mezclas de los mismos. Además, aunque también están presentes
isómeros (forma cis o forma trans) basados en las posiciones relativas de los
sustituyentes con respecto al plano estándar de un grupo cíclico, la presente
invención incluye también cualquiera de estos isómeros, así como también
15 mezclas de los mismos

En la presente invención, ejemplos de un grupo alquilo inferior,
un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alcoxi
inferior y un grupo alquilamino inferior, incluyen grupos lineales o ramificados
que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en particular los que tienen de 1 a 4
20 átomos de carbono. Y, ejemplos de un grupo alcanilo inferior y un grupo
alcanollamino inferior, incluyen grupos lineales o ramificados que tienen de 2 a
7 átomos de carbono, y en particular los que tienen de 2 a 5 átomos de
carbono. Ejemplos de un grupo cicloalquilo inferior y grupo cicloalquenilo



inferior, incluyen los que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, y en particular de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquileo inferior, incluyen grupos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en particular de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alqueno inferior y grupo alqueno inferior, incluyen los que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, y en particular de 2 a 5 átomos de carbono. Además, ejemplos de un átomo de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo e yodo.

En el compuesto [I] objetivo de la presente invención, ejemplos de átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, representados por R^3 , incluyen átomo de hidrógeno, grupo metilo, etc. De ellos, el átomo de hidrógeno es el más preferido.

En el compuesto [I] de la presente invención, ejemplos de "átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior", representados por R^1 , incluyen átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo hidroximetilo y grupo metoximetilo. De ellos, se prefiere el átomo de hidrógeno.

En el compuesto [I] de la presente invención, una porción de grupo cíclico de "un grupo cíclico que puede ser sustituido" representado por R^2 , incluye

- (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico, y
(ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico

Dichos grupos hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico incluyen los que tienen de 3 a 15 átomos de carbono, los cuales pueden ser



parcialmente o completamente saturados

Los grupos hidrocarburo monocíclico incluyen los que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen grupo fenilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopropilo, etc

5 Los grupos hidrocarburo bicíclico incluyen los que tienen de 9 a 11 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo tetrahidronaftilo y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc

10 Los grupos hidrocarburo tricíclico incluyen los que tienen de 12 a 15 átomos de carbono, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorenilo, un grupo antnlo, un grupo fernantrilo y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc

Los grupos heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos incluyen un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 15 de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, los cuales pueden ser parcialmente o completamente saturados

20 Los grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen un grupo heterocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprenden un anillo de 5 a 7 miembros saturado o insaturado, y ejemplos de los mismos incluyen

un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxolanilo, un grupo tiolanilo, un grupo pirrolinilo, un

123

grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pindazinilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahidropindilo, un grupo dihidropindazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo perhidrotiazepinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc

10 Grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen un grupo heterocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprenden dos anillos de 5 a 7 miembros saturados o insaturados que están fusionados, y ejemplos de los mismos incluyen

15 un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo isoindolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzodioxolanilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo tienopindilo, un grupo tiazolopindilo, un grupo pirrolopindilo, un grupo dihidropirrolpindilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, 20 un grupo ftalazinilo, un grupo cinolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo naftindinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc

234

Grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen un grupo heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprenden tres anillos de 5 a 7 miembros saturados o insaturados que están fusionados, y ejemplos de los mismos incluyen

un grupo benzoxolanopinmidilo, un grupo β -carbolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo fenotiazinilo, un grupo fenoxazinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc

Entre estos grupos cíclicos (grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, o grupos heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos), se prefiere

"(i) un grupo hidrocarburo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono,

(ii) un grupo hidrocarburo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos de carbono,

(iii) un grupo heterocíclico monocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, o

(iv) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprende dos anillos de 5 a 7 miembros que están fusionados", y ejemplos de los mismos incluyen

grupo fenilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclopentilo, grupo

ciclobutilo, grupo ciclopropilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxolanilo, un grupo tiolanilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pindazinilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo dihidropiridazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo perhidrotiazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo isoindolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzodioxolanilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofunilo, un grupo tienopiridilo, un grupo tiazolopindilo, un grupo pirrolopindilo, un grupo dihidropirrolopindilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo cinolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo naftindinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc "

Entre ellos, ejemplos más preferidos incluyen

*grupo fenilo, grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo funilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo

236

piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo,
 un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo
 pindazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo
 isoindolinilo, un grupo benzotienilo, un grupo tienopindilo, un grupo
 5 pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, un grupo quinolilo, un grupo
 isoquinolilo, un grupo quinoxalino, y grupos cíclicos parcialmente o
 completamente saturados de los mismos, etc.", y otros ejemplos preferidos
 incluyen "un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un
 grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo
 10 pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopiridilo,
 un grupo dihidropirrolopiridilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente
 saturados de los mismos, etc."

Entre ellos, ejemplos particularmente preferidos incluyen

"grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidilo, grupo 1-piperazinilo,
 15 grupo 4-morfolinilo, grupo 4-tiomorfolinilo, grupo 2-pindilo, grupo 2-pirimidinilo,
 grupo 2-isoindolinilo, grupo 1-indolinilo, grupo 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-
 b]piridin-2-ilo, etc."

"Un grupo cíclico (un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o
 tricíclico, o un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico) que puede
 20 ser sustituido" representado por R^2 , puede ser no sustituido o tener de 1 a 3
 sustituyentes que son iguales o diferentes

Los sustituyentes en el grupo cíclico no son particularmente
 limitados, y ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes seleccionados de

los siguientes "sustituyentes del grupo A" Entre ellos, se prefieren más los "sustituyentes del grupo A"

En el compuesto [I] objetivo de la presente invención, "un grupo amino que puede ser sustituido" representado por R^2 , puede ser no sustituido, o puede ser un grupo amino que tiene 1 ó 2 sustituyentes que son iguales o diferentes (un grupo amino mono- o di-sustituido)

Los sustituyentes del grupo amino no son particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes seleccionados de los siguientes "sustituyentes del grupo B" Entre ellos, se prefieren más los "sustituyentes del grupo B' "

"Un grupo amino que puede ser sustituido" representado por R^2 , es de preferencia un grupo amino sustituido (un grupo amino mono- o di-sustituido), y más específicamente se prefiere "un grupo amino sustituido por 1 ó 2 sustituyentes que son iguales o diferentes, y seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior (grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo butilo, etc), un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo pirimidinilo, un grupo triazolilo y un grupo tiadiazolilo" Entre ellos, se prefiere más

"(i) un grupo amino disustituido por sustituyentes que son iguales o diferentes, y seleccionados de un grupo alquilo inferior (grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo butilo, etc), un grupo cicloalquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, o se prefiere más

(ii) un grupo amino monosustituido por un sustituyente

seleccionado de un grupo pirimidinilo, un grupo tiazolilo y un grupo tiadiazolilo", y se prefiere particularmente

"un grupo amino disustituido por sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo alquilo inferior (grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo butilo, etc), un grupo cicloalquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior"

Sustituyentes del grupo A

Como sustituyentes del grupo A, se mencionan los siguientes
10 sustituyentes

un átomo de halógeno (Cl, F, Br, etc), grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo oxidilo, grupo amino, grupo carbamilo, grupo aminosulfonilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alcanilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior sustituido con alcoxycarbonilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior sustituido con alcoxycarbonilo inferior;

un grupo alquiltio inferior,
un grupo alquilsulfonilo inferior,
20 un grupo alcoxi inferior sustituido con dialquilamino inferior,
un grupo dialquilaminocarboxilo inferior,
un grupo alquilo inferior sustituido por grupos seleccionados de grupo amino, grupo carbamilo, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo



carboxi, un grupo alcoxi inferior y un grupo amino mono- o di-sustituido

(los sustituyentes en la porción de grupo amino sustituido no son particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes del grupo C mencionados más adelante),

- 5 un grupo amino mono- o di-sustituido o un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido

(los sustituyentes en el grupo amino sustituido o grupo carbamoilo sustituido no son particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes del grupo C mencionados más adelante),

- 10 un grupo cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido,
un -CO- cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido,
un grupo alquilo inferior - cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido,

- un grupo fenilo sustituido o no sustituido,
15 un -O- fenilo sustituido o no sustituido,
un -CO- fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo alquilo inferior -O- fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo fenilsulfonilo sustituido o no sustituido,

- 20 un grupo alcoxi inferior - fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo alcóxicarbonilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo cicloalquénilo sustituido o no sustituido (un grupo ciclobutenilo, etc),



- un grupo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido,
un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido
o no sustituido,
un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros
5 sustituido o no sustituido,
un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros
sustituido o no sustituido,
un grupo alquilo inferior -CO- grupo heterocíclico monocíclico de
5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y
10 un grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó
6 miembros sustituido o no sustituido
(los sustituyentes en la porción de grupo cicloalquilo inferior
sustituido, porción de grupo fenilo sustituido, porción de grupo cicloalqueno
inferior sustituido, porción de grupo heterocíclico bicíclico sustituido o porción
15 de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido no son
particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen
un átomo de halógeno (Cl, F, Br, etc), grupo ciano, grupo nitro,
grupo oxo y sustituyentes en los sustituyentes del grupo C mencionado más
adelante, etc
20 Asimismo, una porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó
6 miembros incluye un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que
contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de
oxígeno y átomo de azufre, y ejemplos específicos incluyen



un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo,
un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo
pindazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo
pirazolidinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un
5 grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tienilo, etc

Asimismo, una porción de grupo heterocíclico bicíclico incluye un
grupo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos
seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y
que comprende dos anillos de 5 ó 6 miembros que están fusionados, y
10 ejemplos de los mismos incluyen un grupo isoindolinilo, un grupo indolinilo,
etc)

Sustituyentes del grupo A' (sustituyentes particularmente
preferidos del grupo A)

15 Como sustituyentes más preferidos del grupo A, se mencionan
los siguientes sustituyentes

un átomo de halógeno (Cl, etc), grupo ciano, grupo nitro, grupo
oxo, grupo carbamoilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un
grupo alcanilo inferior; un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquilo
20 inferior sustituido con alcoxi inferior,

un grupo amino mono- o di-sustituido (un grupo amino sustituido
con cicloalquilo carbonilo inferior, etc),

un grupo carbamoilo mono- o di-sustituido (un grupo carbamolio

242
X

sustituido con fenilo, etc),

un -CO- cicloalquilo inferior,

un grupo fenilo sustituido o no sustituido (grupo fenilo, grupo halofenilo, etc),

5 un grupo alquilo inferior – fenilo sustituido o no sustituido (un grupo alquilo inferior – fenilo, un grupo alquilo inferior – halofenilo, etc),

un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo tienilo, etc),

10 un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo pirimidinilo, un grupo halopirimidinilo, etc), y

un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo piridilcarbonilo, un grupo tienilcarbonilo, etc)

15 En la descripción anterior, cada porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros incluye un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y ejemplos de los mismos incluyen, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo tienilo, etc

20

Sustituyentes del grupo B

Como sustituyentes del grupo B, se mencionan los siguientes sustituyentes

un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxil inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxicarbonilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo carboxialquilo inferior,

un grupo cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido,

5 un grupo alquilo inferior – cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido,

un grupo fenilo sustituido o no sustituido,

un grupo alquilo inferior – fenilo sustituido o no sustituido,

un grupo hidrocarburo bicíclico sustituido o no sustituido,

10 un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido,

un grupo alquilo inferior – grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y

15 un grupo alquilo inferior – grupo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido

(los sustituyentes en la porción de grupo cicloalquilo inferior sustituido, porción de grupo fenilo sustituido, porción de grupo hidrocarburo bicíclico sustituido, porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o porción de grupo heterocíclico bicíclico sustituido, no
20 son particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes en los sustituyentes del grupo C mencionado más adelante

Una porción de grupo hidrocarburo bicíclico incluye un grupo hidrocarburo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos de carbono, y ejemplos de

244

los mismos incluyen un grupo indanilo, etc.

Asimismo, una porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros incluye un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y ejemplos de los mismos incluyen

un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tienilo, etc

Asimismo, una porción de grupo heterocíclico bicíclico incluye un grupo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprende dos anillos de 5 ó 6 miembros que están fusionados, y ejemplos de los mismos incluyen un grupo benzodioxolanilo, etc

Sustituyentes del grupo B' (sustituyentes más preferidos del grupo B)

Como sustituyentes más preferidos del grupo B, se mencionan los siguientes sustituyentes

un grupo alquilo inferior (grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo butilo, etc), un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo pirimidinilo, un grupo tiazolilo y

245
X
N

un grupo tiadiazolilo

Como sustituyentes particularmente preferidos del grupo B, se ejemplifican los siguientes sustituyentes

En caso de que R^2 sea un grupo amino disustituido, un grupo
5 alquilo inferior (grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo butilo, etc),
un grupo cicloalquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi
inferior, y

en caso de que R^2 sea un grupo amino monosustituido, un grupo
pirimidinilo, un grupo tiazolilo y un grupo tiadiazolilo

10

Sustituyentes del grupo C

Como sustituyentes del grupo C, se mencionan los siguientes
sustituyentes

un grupo alquilo inferior; un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo
15 alcanilo inferior, un grupo cicloalquilcarbonilo inferior, un grupo alcoxi inferior,
un grupo alcoxycarbonilo inferior; un grupo alquilsulfonilo inferior; un grupo
carbamoilo sustituido con dialquilo inferior, un grupo alcanilo inferior
sustituido con dialquilamino inferior; y

un grupo fenilo sustituido o no sustituido,

20 un -O- fenilo sustituido o no sustituido,

un -CO- fenilo sustituido o no sustituido,

un grupo alcanilo inferior – fenilo sustituido o no sustituido,

un grupo alquilo inferior – fenilo sustituido o no sustituido,

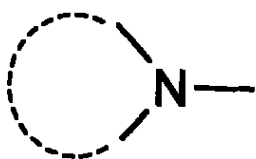
- un grupo alcoxi inferior – fenilo sustituido o no sustituido,
un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido,
- 5 un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo piridiloxi, etc),
- un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo piridinilcarbonilo, etc), y
- un grupo amino sustituido – grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido (un grupo piridilamino, etc)
- 10 (los sustituyentes en la porción de grupo fenilo sustituido, o porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, no son particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen
- un átomo de halógeno (Cl, F, Br, etc), grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanolio inferior y un grupo alcóxicarbonilo inferior, etc
- 15 Asimismo, una porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros incluye un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y ejemplos de los mismos incluyen
- 20 un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un

grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tienilo, etc

En el compuesto [I] objetivo de la presente invención, como R^2 cuando X es $-N(R^3)-$ u $-O-$, se puede mencionar como ejemplo prefendo un grupo cíclico que puede ser sustituido

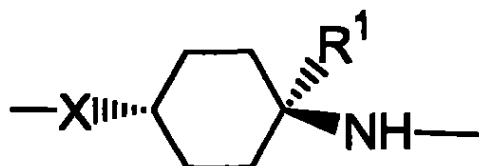
- 5 Asimismo, en el compuesto [I] objetivo de la presente invención, como R^2 cuando X es $-CO-$, se pueden mencionar como ejemplos preferidos (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o trícíclico que contiene nitrógeno el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, representado por la fórmula

10



- Asimismo, en el compuesto [I] objetivo de la presente invención, entre los dos tipos de isómeros cis-trans basados en un anillo de ciclohexilo en la estructura [I] como plano estándar, se prefiere más un compuesto isomérico trans desde el punto de vista de que se obtiene mayor actividad inhibidora de DPPIV. Es decir, entre el compuesto [I] objetivo de la presente invención, se prefiere un compuesto que tenga la siguiente estructura parcial

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En particular, para un compuesto en el cual el grupo X es -CO-,
la superioridad de dicho isómero trans es notable

Como un grupo mixto de los compuestos de la presente
invención, entre los compuestos [I], se puede mencionar aquellos en los
5 cuales R^2 es

(1) un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes que son
iguales o diferentes, y se seleccionan de los sustituyentes del grupo A, en
donde la porción de grupo cíclico es

- (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, o
- 10 (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, o
- (2) un grupo amino que tiene 1 ó 2 sustituyentes que son iguales
o diferentes y se seleccionan de los sustituyentes del grupo B (grupo de
compuestos 1)

Asimismo, como otros grupos mixtos, entre los compuestos [I] o
15 el grupo de compuestos 1 mencionado anteriormente, se pueden mencionar
los compuestos en donde R^2 es

- (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción
de grupo cíclico se selecciona de los incisos (i) a (iv) siguientes
 - “(i) un grupo hidrocarburo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos
 - 20 de carbono,
 - (ii) un grupo hidrocarburo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos de
carbono,
 - (iii) un grupo heterocíclico monocíclico que contiene 1 ó 2

heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y

249

(iv) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprende dos anillos de 5 a 7 miembros que están fusionados, o

(2) un grupo amino sustituido (grupo de compuestos 2)

Asimismo, entre el grupo de compuestos 2 mencionado anteriormente, se pueden mencionar los compuestos en donde R^2 es

(1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es un grupo seleccionado de

grupo fenilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopropilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxolanilo, un grupo tiolanilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahidropindilo, un grupo dihidropindazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo perhidrotiazepinilo, un

250

grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo isoindolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzodioxolanilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofunilo, un grupo tienopindilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo
 5 pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo cinolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo naftindinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, o

10 (2) un grupo amino sustituido (grupo de compuestos 3)

Asimismo, en el grupo de compuestos 3, como el grupo de compuestos más preferido, se pueden mencionar los compuestos en donde R^2 es

(1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción
 15 de grupo cíclico es un grupo seleccionado del grupo que consiste de grupo fenilo, grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo funilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pependilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo
 20 perhidroazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo benzotienilo, un grupo tienopindilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de

los mismos, o

(2) un grupo amino sustituido (grupo de compuestos 4)

Asimismo, en el grupo de compuestos 4, como el grupo de compuestos más prefendo, se pueden mencionar los compuestos en donde

5 R^2 es

(1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es un grupo seleccionado de

un grupo pirrolidinilo, un grupo pipendilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo
10 pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, o

(2) un grupo amino sustituido (grupo de compuestos 5)

Asimismo, entre los compuestos [I], como otro grupo de compuestos más prefendo, se pueden mencionar los compuestos en donde
15 R^2 es

(1) un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes, los cuales son iguales o diferentes, seleccionados de sustituyentes del grupo A', en donde la porción de grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste de

un grupo pirrolidinilo, un grupo pipendilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo
20 pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente

saturados de los mismos, o

(2) un grupo amino sustituido por 1 o 2 sustituyentes los cuales son iguales o diferentes, seleccionados de sustituyentes del grupo B' (grupo de compuestos 6)

5 Asimismo, entre los compuestos [I], o entre cada uno de los grupos de compuestos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mencionados anteriormente, se puede mencionar un grupo de compuestos en donde, cuando X es $-N(R^3)-$ u $-O-$, R^2 es un grupo cíclico que puede ser sustituido (grupo de compuestos 7)

10 Asimismo, entre los compuestos [I], o entre cada uno de los grupos de compuestos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mencionados anteriormente, se puede mencionar un grupo de compuestos en donde, cuando X es $-CO-$, R^2 es (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene nitrógeno el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, representado por la fórmula

15 f 1/p 20

(grupo de compuestos 8)

Asimismo, entre los compuestos [I] o los grupos de compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 mencionados anteriormente, como grupos de compuestos más preferidos, se puede mencionar

20 un grupo de compuestos en donde X es $-CO-$ u $-O-$ y A es $-CH_2-$,
un grupo de compuestos en donde X es $-CO-$ u $-O-$, A es $-CH_2-$ y R^1 es átomo de hidrógeno,

un grupo de compuestos en donde X es $-CO-$, A es $-CH_2-$ y R^1 es

átomo de hidrógeno;

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -CH₂-, R¹ es átomo de hidrógeno y R² es un grupo cíclico que puede ser sustituido,

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -CH₂-, R¹ es átomo de hidrógeno y R² es un grupo amino sustituido,

un grupo de compuestos en donde X es -CO- u -O- y A es -S-,

un grupo de compuestos en donde X es -CO- u -O-, A es -S- y R¹ es átomo de hidrógeno,

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -S- y R¹ es átomo de hidrógeno,

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -S-, R¹ es átomo de hidrógeno y R² es un grupo cíclico que puede ser sustituido,

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -S-, R¹ es átomo de hidrógeno y R² es un grupo amino sustituido, etc

Asimismo, en cada uno de los grupos de compuestos mencionados anteriormente, como un grupo de compuestos más prefendo, se puede mencionar un grupo de compuestos que tienen la siguiente estructura parcial

f 2/p 20

Asimismo, entre los compuestos [I], los siguientes compuestos se pueden mencionar como ejemplos de compuestos prefendos

(S)-2-clano-1-[trans-4-(5-nitro-2-pindilamino)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

253

- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-ciano-2-pindiloxi)-
ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)-
ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 5 (S)-2-ciano-1-[trans-4-
(morfollinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-bromo-2-pirimidiniloxi)-
ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-pirimidinilaminocarbonil)-
10 ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-etil-N-metoxietilamino-
carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-etil-N-isopropilamino-
carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 15 (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-metil-N-butilamino-
carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[(S)-metoximetilpirrolidin-1-
ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-
20 carbamollipendinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-nitro-2-
pindilamino)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-acetilpiperazin-1-

255

ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(2-

isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-pindilcarbonil)piperazin-1-

5 ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-tenoil)piperazin-1-

ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-

ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

10 (S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino-

carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinil-

carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-

15 (piperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-

carbamoilpiperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-pirrolidinilcarbonil)-

ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

20 (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclopropilcarbonil-piperazin-1-

ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-propionilpiperazin-1-il-

carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,

256

- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-indolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]piridin-2-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 5 (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(2-pirimidinilo)-pipendinocarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(5-bromo-2-pirimidinilo)-pipendinocarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimetil-4-bencil-piperazin-1-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 10 (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclohexilcarbonilamino-pipendinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(N-fenilcarbamoil)-piperazin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 15 (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(2-tienil)pipendinocarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1,1-dioxoperhidro-1,4-tiazin-4-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina,
- 20 (R)-4-ciano-3-[trans-4-(5-nitro-2-piridilamino)ciclohexilamino]acetiltiazolidina,
- (R)-4-ciano-3-[trans-4-(5-ciano-2-

pindiloxi)ciclohexilamino]acetiltiazolidina,

(R)-4-ciano-3-[trans-4-

(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina,

(R)-4-ciano-3-[trans-4-(2-

5 isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina,

(R)-4-ciano-3-[trans-4-

(morfolinocarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, y

(R)-4-ciano-3-[trans-4-

(pirrolidinilcarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina

10 El compuesto [I] objetivo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, tiene acción inhibidora superior sobre la actividad enzimática de DPPIV. Tienen acción inhibidora superior, especialmente sobre la DPPIV humana. Además, exhiben también alta selectividad con respecto a DPPIV (a saber, dipeptidilpeptidasa tipo IV) en

15 varias serina proteasas (por ejemplo, plasmina, trombina, prolilendopeptidasa, tripsina y dipeptidilpeptidasa II)

Asimismo, el compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, mejora la respuesta de secreción de insulina a la carga de glucosa oral mediante su acción inhibidora

20 sobre DPPIV

De esta manera, el compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades relacionadas con

258

DPPIV (enfermedades mediadas por DPPIV), es decir, enfermedades que se espera sean aliviadas inhibiendo la actividad enzimática de DPPIV

Ejemplos de dichas enfermedades incluyen diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), hiperglicemia (tal como hiperglicemia postprandial), hiperinsulinemia, complicaciones de la diabetes (tales como trastorno renal y trastorno neurológico), obesidad, sobrealimentación, trastorno del metabolismo de lípidos (tales como hiperlipidemia que incluye hipertrigliceridemia y otras), enfermedades autoinmunes (tales como artritis y artritis reumatoide), osteoporosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y rechazo de órganos y tejidos transplantados

El compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, es particularmente útil como agente profiláctico o terapéutico de la diabetes (y en particular, de la diabetes tipo 2)

Asimismo, el compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y, de esta manera, tiene un alto grado de seguridad cuando se usa como compuesto farmacéutico. Asimismo, demuestra también características farmacocinéticas superiores [incluyendo biodisponibilidad, estabilidad metabólica *in vitro* (estabilidad en homogeneizados de hígado humano), acción inhibidora de P450, capacidades de unión a proteínas, etc.]

La acción inhibidora de DPPIV del compuesto de la presente invención, así como también su eficacia farmacéutica (incluyendo efecto anti-hiperglicemia y el efecto de mejorar la respuesta de secreción de insulina a la

carga de glucosa) basadas en esa acción, se puede confirmar mediante métodos conocidos o métodos equivalentes a esos métodos (véase documentos WO98/19998, WO00/34241, Holst, et al , Diabetes, Vol 47, pp 1663-1670, 1998, Augustyns, et al , Current Medicinal Chemistry, Vol 6, pp 311-327, 1999, Meester, et al , Immunol Today, Vol 20, pp 367-375, 1999, y Fleicher, et al , Immunol Today, Vol 15, pp 180-184, 1994)

El compuesto [I] objetivo de la presente invención se puede usar para uso farmacéutico en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto [I], incluyen una sal de ácido inorgánico tales como clorhidrato, sulfato, fosfato o bromhidrato, y una sal de ácido orgánico tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metansulfonato, bencensulfonato, tosilato o maleato, etc. Además, en caso de que un compuesto tenga sustituyentes tales como grupos carboxilo, se puede mencionar una sal con una base (por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio, etc , o una sal de metal alcalino térreo tal como una sal de calcio, y similares)

El compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, incluye su sal interna, un aducto, un solvato y un hidrato

El compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, se puede administrar oralmente o parenteralmente, y se puede usar como se usan comúnmente preparaciones

farmacéuticas tales como una tableta, gránulo, cápsula, polvo, solución inyectable e inhalante. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede usar con un excipiente o un diluyente aceptable para compuestos farmacéuticos generales, tales como un aglutinante, desintegrador, diluyente, llenador y lubricante, para formar una preparación de acuerdo al método usual

La dosis de administración del compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede variar, dependiendo del método de administración, edad, peso y condición del paciente, y es en general de alrededor de 0.01 a 300 mg/kg, en particular de preferencia de aproximadamente 0.1 a 30 mg/kg al día

El compuesto [I] objetivo de la presente invención se puede preparar de acuerdo al procedimiento A y procedimiento B siguientes, pero no está limitado a los mismos

15

Procedimiento A

El compuesto [I] objetivo de la presente invención, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [II]

f 1/p 25

20 en donde Z^1 representa un residuo reactivo, y A tiene el mismo significado definido anteriormente,

con un compuesto representado por la fórmula [III]

f 2/p 25

en donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo y, opcionalmente, obteniendo el producto en una sal farmacéuticamente aceptable

5 Como ejemplos de la sal del compuesto [III], se puede usar una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato y sulfato, o una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino y una sal de metal alcalino térreo

10 Como el residuo reactivo de Z^1 , se pueden usar residuos reactivos usados comúnmente, tales como un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo inferior y un grupo anilsulfonilo, de los cuales el átomo de halógeno se prefiere particularmente

La reacción del compuesto [II] con el compuesto [III] o la sal del mismo, se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, o sin solvente en
15 presencia o ausencia de un aceptor de ácido

Como el solvente, cualquier solvente puede ser adecuado, en tanto no afecte adversamente la reacción y, por ejemplo, se pueden usar adecuadamente acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol propílico, acetona, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahydrofurano, éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, o un solvente mixto de estos solventes
20

Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente a 0 a 120°C, en particular a temperatura ambiente hasta 80°C

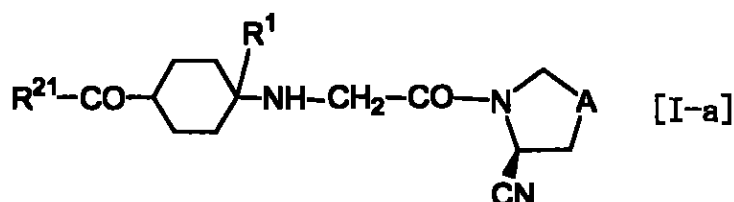
Como el aceptor de ácido, se puede usar adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, metal alcalino tal como sodio, y un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, etc), o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilietilamina, N-metilmorfolina, pindina, dimetilanilina, dimetilaminopindina, etc)

10

Procedimiento B

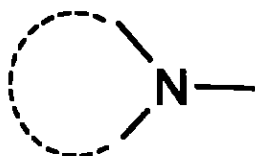
Además, entre el compuesto [I] objetivo de la presente invención, se puede preparar el compuesto representado por la fórmula [I-a]

15



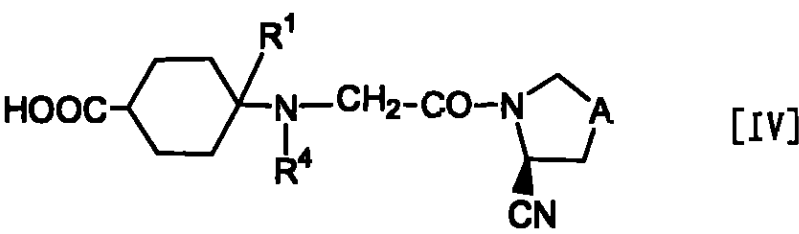
en donde R²¹ representa (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene nitrógeno el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, y representado por la fórmula

20



y R¹ y A tienen los mismos significados definidos anteriormente, haciendo

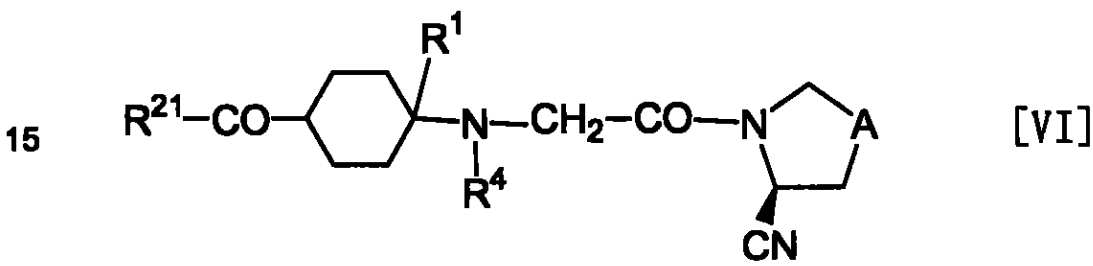
reaccionar un compuesto representado por la fórmula [IV]



en donde R⁴ representa un grupo protector de un grupo amino, y
R¹ y A tienen los mismos significados definidos anteriormente,
o una sal del mismo, con el compuesto representado por la
fórmula [V]



o una sal del mismo, para obtener un compuesto representado
por la fórmula [VI]



en donde R¹, R⁴, R²¹ y A tienen los mismos significados definidos
anteriormente,
o una sal del mismo, y removiendo el grupo protector del grupo
amino (R⁴) del producto y, opcionalmente, obteniendo el producto en una sal
farmacéuticamente aceptable

Como ejemplos de sales de los compuestos [IV] a [VII], se puede

usar una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato y sulfato, o una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino y una sal de metal alcalino térreo

Como el grupo protector del grupo amino de R^4 , se puede usar
5 adecuadamente cualquiera de los grupos protectores usados comúnmente para el grupo amino, tales como grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxycarbonilo, grupo trifluoroacetilo, grupo cloroacetilo, grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, etc

La reacción del compuesto [IV] o una sal del mismo con el
10 compuesto [V] o una sal del mismo, se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, o sin solvente, en presencia o ausencia de un agente de condensación

Como el solvente, cualquier solvente puede ser adecuado, en tanto no afecte adversamente la reacción y, por ejemplo, se puede usar
15 adecuadamente acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol propílico, acetona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, o un solvente mixto de estos solventes.

Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente a 0 a 120°C, en
20 particular a temperatura ambiente hasta 80°C

Para el agente de condensación, se puede usar adecuadamente hexafluorofostato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, DCC (diciclohexilcarbodilimida), EDC (1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodilimida),

cloroformatos (por ejemplo, cloroformato de etilo y cloroformato de isobutilo) 265
y carbonilimidazol

También, para promover la reacción, se pueden añadir aditivos tales como base (carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, trietilamina, 5 piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno, etc), 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxisuccinimida, etc, a los agentes de condensación anteriores.

La remoción subsecuente del grupo protector (R^4) del grupo amino del compuesto [VI], se puede llevar a cabo de acuerdo al método 10 convencional, o se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un solvente adecuado, o sin solvente mediante tratamiento con ácido, tratamiento con base, o reducción catalítica

Como el solvente, cualquier solvente puede ser adecuado, en tanto no afecte adversamente la reacción y, por ejemplo, se puede usar 15 adecuadamente metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol propílico, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, éter, tetrahydrofurano, acetato de etilo, tolueno, o un solvente mixto de estos solventes

Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente a -78 a 80°C , en particular a 0°C hasta temperatura ambiente

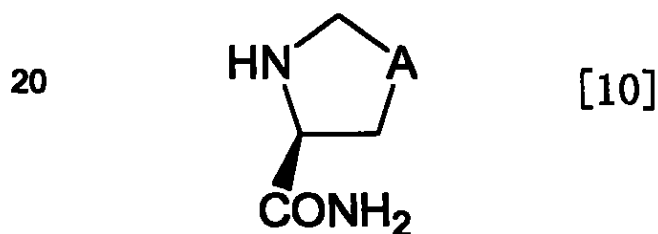
20 Como el ácido, se puede usar adecuadamente un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc, y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc

Como la base, se puede usar adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etc , carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc , alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etc ,
 5 metal alcalino tal como sodio, etc , e hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc) o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, N-metilmorfolina, pindina, piperidina, dimetilnilina, dimetilaminopindina, etc)

La reducción catalítica se puede llevar a cabo adecuadamente
 10 usando paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino o níquel de Raney bajo atmósfera de hidrógeno

El material de partida [II] de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en las publicaciones de patente internacional Nos WO 98/19998, WO 00/34241, ejemplos de
 15 referencia (ejemplo de referencia 1 ó 2) mencionados más adelante, y similares

Por ejemplo, el compuesto [II] se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [10]



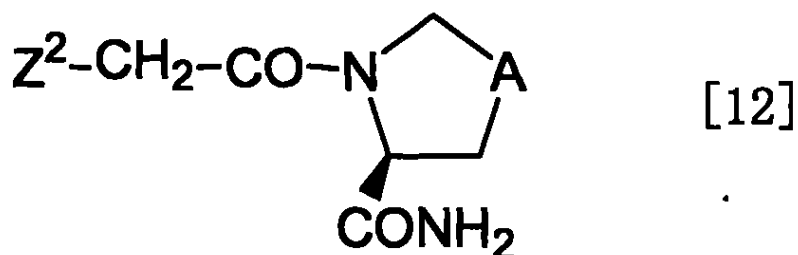
en donde A tiene el mismo significado definido anteriormente, con un

compuesto representado por la fórmula [11]



en donde Z^2 y Z^3 representan residuos reactivos que pueden ser iguales o diferentes,

5 en presencia de un aceptor de ácido (por ejemplo, trietilamina), para obtener un compuesto representado por la fórmula [12]



en donde Z^2 y A tienen los mismos significados definidos anteriormente,

y tratando el producto con un agente deshidratante (por ejemplo, oxiclórico de fósforo, anhídrido trifluoroacético, etc) de acuerdo al método

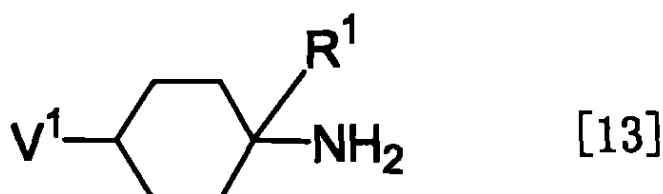
15 convencional

Como el residuo reactivo de Z^2 o Z^3 , se puede usar adecuadamente el mismo residuo reactivo usado comúnmente como en el Z^1 anterior

20 El material de partida [III] se puede preparar, por ejemplo, mediante el mismo método descrito en los ejemplos de referencia (ejemplos de referencia 3 a 14) mencionados más adelante

Por ejemplo, el compuesto [III], en donde X es $-N(R^3)-$ u $-O-$, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto representado por la

fórmula [13]



5

en donde V^1 representa $\text{-NH(R}^3\text{)-}$ o grupo hidroxil, y

R^1 y R^3 tienen los mismos significados definidos anteriormente, un material del mismo o una sal del mismo protegido por grupo amino, con un compuesto representado por la fórmula [14]

10



en donde Z^4 representa un residuo reactivo, y R^2 tiene el mismo significado definido anteriormente,

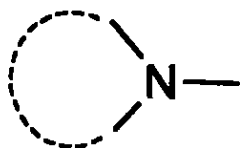
en presencia o ausencia de un aceptor de ácido (por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, etc., y una base inorgánica tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, etc.) y, si es necesario, removiendo el grupo protector del grupo amino de acuerdo al método convencional

Como el grupo protector para el grupo amino, se puede usar adecuadamente cualquiera de los mismos grupos protectores usados comúnmente en el R^4 anterior

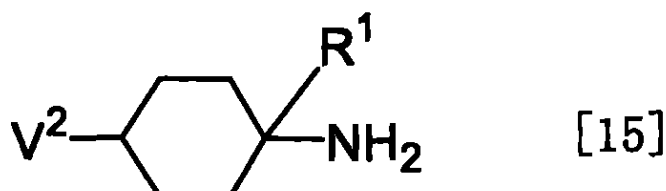
Como el residuo reactivo de Z^4 , se pueden usar adecuadamente los mismos residuos reactivos usados comúnmente como en el Z^1 anterior

Por ejemplo, el compuesto [III], en donde X es -CO- y R^2 , es un

grupo representado por la fórmula:



- 5 que se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [15]



10

en donde V^2 representa $-\text{COOH}$, y R^1 tiene el mismo significado definido anteriormente,

un material del mismo o una sal del mismo protegido por grupo amino, con un compuesto representado por la fórmula [16]

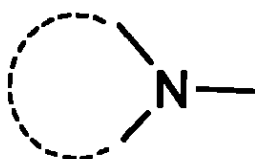
15



[16]

en donde R^{22} representa (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene nitrógeno, el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino, el cual puede ser sustituido, representado por la fórmula

20

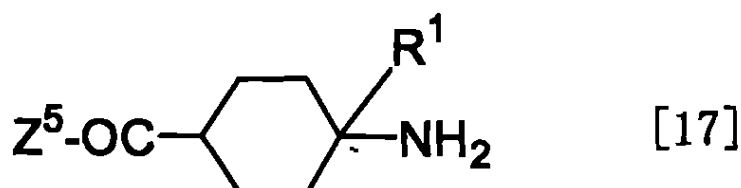


y que forma una amina cíclica o recta junto con el átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo, en presencia de un agente de

condensación (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc) y, si es ²⁷⁰ necesario, removiendo el grupo protector del grupo amino de acuerdo al método convencional

O también, el compuesto [III], en donde X es -CO-, se puede
5 obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [17]



10 en donde Z^5 representa un residuo reactivo, y R^1 tiene el mismo significado definido anteriormente,

un material del mismo o una sal del mismo protegido por grupo amino, con un compuesto representado por la fórmula [18]

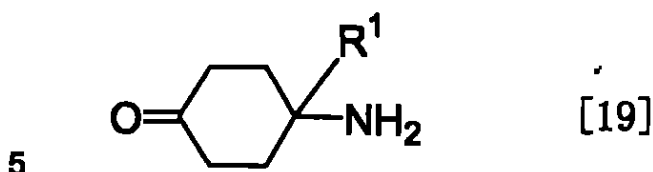


15 en donde R^5 representa un grupo alquilo inferior, y R^2 tiene el mismo significado definido anteriormente,

en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc)

Como el grupo protector del grupo amino, se puede usar
20 adecuadamente cualquiera de los mismos grupos protectores usados comúnmente como en el R^4 anterior Asimismo, como el residuo reactivo de Z^5 , se pueden usar adecuadamente los mismos residuos reactivos usados comúnmente como en el Z^1 anterior

O también, el compuesto [III], en donde X es $-N(R^3)-$, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula [19]



en donde R^1 tiene el mismo significado definido anteriormente, un material del mismo o una sal del mismo protegido por grupo amino, con el compuesto representado por la fórmula [20]



en donde V^3 representa $-N(R^3)H$, y R^2 tiene el mismo significado definido anteriormente,

en presencia de un agente reductor (triacetoxiborohidruro de sodio, etc) y, si es necesario, removiendo el grupo protector del grupo amino de acuerdo al método convencional

15

Como el grupo protector del grupo amino, se puede usar adecuadamente cualquiera de los mismos grupos protectores usados comúnmente como en el R^4 anterior

Los materiales de partida [10] a [20] se pueden preparar de acuerdo a métodos conocidos, o de la misma forma como se describe en los ejemplos de referencia mencionados más adelante

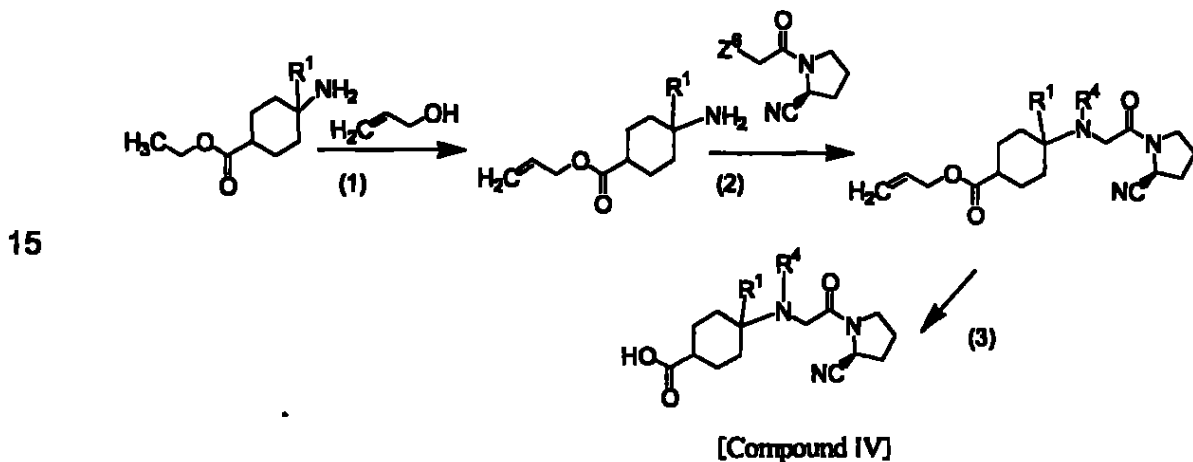
20

Para obtener una forma trans del material de partida [III] que lleva un anillo de ciclohexano como plano estándar, se puede usar cada forma

trans de los compuestos de ciclohexano de partida (los compuestos [13], [15], [17], etc)

Asimismo, el material de partida [IV] se puede preparar, por ejemplo, de la misma forma como en el procedimiento descrito en el ejemplo 5 (ejemplo 3-1, (1) a (3)) mencionado más adelante, o de acuerdo con estos procedimientos, como se muestra en la siguiente fórmula (en la fórmula, Z^6 representa un residuo reactivo, R^4 representa un grupo protector de un grupo amino, y los demás símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente)

Como el residuo reactivo de Z^6 , se pueden usar adecuadamente los mismos residuos reactivos usados comúnmente como en el Z^1 anterior



20 El compuesto [I] de la presente invención, o su material de partida preparado de acuerdo a la fórmula anterior, se aísla en una forma libre o como una sal del mismo, y se purifica. La sal se puede preparar poniendo en práctica el tratamiento que forma sales usado convencionalmente

273

El aislamiento y la purificación se pueden llevar a cabo aplicando las operaciones químicas usuales, tales como extracción, concentración, cristalización, filtración, recristalización, varios tipos de cromatografías, y similares

5 En el compuesto de la presente invención, isómeros ópticos tales como isómeros racémicos, isómeros ópticamente activos, diastereómeros, etc., pueden estar presentes solos o como mezclas de los mismos. Un isómero estereoquímicamente puro se puede derivar usando un material de partida estereoquímicamente puro, o separando un isómero óptico de acuerdo al procedimiento de separación general para resolución racémica. Asimismo, 10 se pueden separar mezclas diastereoméricas de acuerdo al método convencional, por ejemplo, cristalización fraccional o mediante cromatografía

EJEMPLOS

15

La presente invención se describirá en detalle haciendo referencia a los ejemplos siguientes, pero estos ejemplos no tienen el propósito de limitar la presente invención

20

EJEMPLO 1A-1

Una solución de acetonitrilo-metanol que contenía 100 mg de (S)-1-bromoacetil-2-cianopirrolidina (ejemplo de referencia 1 mencionado más

adelante) y 327 mg de N-(5-nitro-2-pindil)-trans-1,4-ciclohexanodiamina (ejemplo de referencia 3-1 mencionado más adelante), se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió a agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de diol (solvente metanol a 0 a 10%-cloroformo), para obtener un producto oleoso. El producto oleoso se disolvió en 0.5 mL de acetato de etilo – 0.5 mL de cloroformo y, entonces, se añadieron sucesivamente al mismo 1.0 mL de ácido clorhídrico a 2N – éter y 2 mL de éter. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter, para obtener diclorhidrato de (S)-2-ciano-1-[(trans-4-(5-nitro-2-pindilamino)ciclohexilamino]acetil-pirrolidina (ejemplo 1a-1 del cuadro 1a).

EJEMPLOS 1A-2 A 1D-152

15

Mediante el uso de (S)-1-bromoacetil-2-cianopirrolidina y materiales de partida correspondientes, y tratados de la misma forma como en el ejemplo 1a-1, se obtuvieron los compuestos de los cuadros 1a a 1d mostrados a continuación (ejemplos 1a-2 a 1a-89, 1b-1 a 1b-71, 1c-1 a 1c-52 y 1d-1 a 152). A propósito, los materiales de partida correspondientes se obtuvieron mediante un método similar al descrito en los ejemplos de referencia mencionados más adelante, mediante métodos conocidos, o mediante un método en combinación con estos métodos, siempre que el

20

compuesto del ejemplo 1d-77 se obtuviera usando trans-4-(1-piperazinilcarbonil)ciclohexilamina como material de partida

Asimismo, el compuesto del ejemplo 1c-39 (a saber, clorhidrato de (S)-2-ciano-1-{trans-4-[(N-carboximetil-N-metilamino)carbonil]-ciclohexil-amino}acetilpirrolidina) se obtuvo tratando el compuesto del ejemplo 1c-38 (a
5 saber, (S)-2-ciano-1-{trans-4-[(N-ter-butoxicarbonilmetil-N-metilamino)-carbonil]ciclohexilamino}acetilpirrolidina) con ácido trifluoroacético, seguido de tratamiento con ácido clorhídrico

Asimismo, el compuesto del ejemplo 1d-14 (a saber, diclorhidrato
10 de (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-piperazinilcarbonil)ciclohexilamino]-acetil-pirrolidina) se obtuvo tratando una forma libre del compuesto del ejemplo 1d-70, ((S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-benciloxicarbonil-1-piperazinilcarbonil)ciclohexil-amino]acetilpirrolidina), con yoduro de trimetilsililo

15

EJEMPLOS 2-1 Y 2-2

(1) Una mezcla de 600 mg de 4-ter-butoxicarbonilamino-4-metilciclohexanona (el compuesto del ejemplo de referencia 6-1, (3)), 783 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, 343 mg de 3-cianoanilina, 159 mg de ácido
20 acético y 6 mL de dicloroetano, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo entonces con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente hexano-acetato de etilo (4 1) a (1 1)), para obtener 304 mg de N-ter-butoxicarbonil-1-metil-c-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamina y 292 mg de N-ter-butoxicarbonil-1-metil-t-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamina

- 5 (2) 243 mg de N-ter-butoxicarbonil-1-metil-c-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamina obtenidos en el inciso (1) anterior, se agitaron en una mezcla de 2 mL de ácido clorhídrico a 4N/dioxano y 2 mL de etanol a temperatura ambiente durante 15 horas

- Después de que la mezcla de reacción se concentró, al residuo
10 se añadieron 320 mg de (S)-1-bromoacetil-2-ciano-pirrolidina, 0.6 mL de trietilamina, 3.5 mL de acetonitrilo y 1 mL de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo
15 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (50 1)), para obtener 154 mg del compuesto, el cual se trató entonces con ácido clorhídrico, para dar diclorohidrato de (S)-2-ciano-1-[1-metil-c-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamino]acetilpirrolidina (cuadro 2 ejemplo 2-1)

- 20 (3) Mediante el uso de N-ter-butoxicarbonil-1-metil-t-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamina obtenida en el inciso (1) anterior, tratada de la misma forma como en el inciso (2), se obtuvo diclorohidrato de (S)-2-ciano-1-[1-metil-c-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamino]-acetilpirrolidina (ejemplo 2-2)

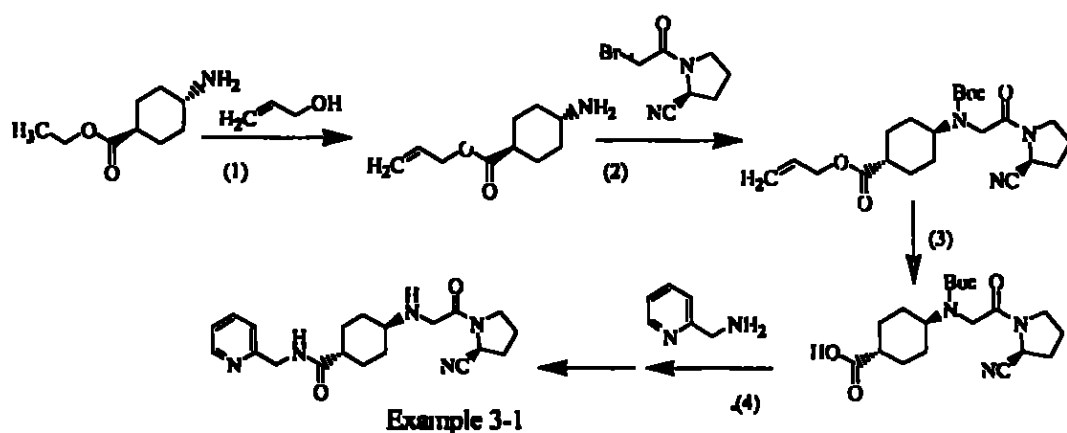
del cuadro 2)

EJEMPLOS 2-3 A 2-8

5 Mediante el uso de materiales de partida correspondientes, tratados de la misma forma como en los ejemplos 2-1 a 2-2, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos 2-3 a 2-8 mostrados en el cuadro 2

EJEMPLO 3-1

10



15

(1) Se disolvieron en agua 50 g de diclorhidrato de trans-4-etoxicarbonil-ciclohexilamina, y después de que la solución se hizo básica mediante la adición de carbonato de potasio, la solución se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. Una mezcla del residuo, 5.1 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado y 50 mL de alcohol alílico, se sometió a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se

20

concentró, y entonces se diluyó con cloroformo. La solución de cloroformo se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol-amoniaco acuoso (500:10:1)), para obtener 3.29 g de trans-4-(2-propeniloxycarbonil)ciclohexilamina.

(2) Una mezcla de 507 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, 400 mg de (S)-1-bromoacetil-2-cianopirrolidina, 714 mg de N,N-diisopropiletilamina y 4 mL de acetonitrilo se agitó a 50°C durante 12 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción 476 mg de N,N-diisopropiletilamina, seguido de 4 mL de solución de acetonitrilo que contenía 803 mg de dicarbonato de di-terbutilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentró, el concentrado se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (100:1)), para obtener 658 mg de (S)-2-ciano-1-[N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(2-propeniloxycarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina.

(3) Una mezcla de 600 mg del compuesto obtenido en el inciso (2) anterior, 165 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 271 mg de formiato de

amonio y 6 mL de dioxano, se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (50:1)), para obtener 394 mg de (S)-2-ciano-1-(N-ter-butoxicarbonil-trans-4-carboxiciclohexilamino)acetilpirrolidina.

(4) Una solución de 2 mL de N,N-dimetilformamida que contenía 150 mg del compuesto obtenido en el inciso (3) anterior, 64 mg de 2-aminometilpindina, 114 mg de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y 80 mg de 1-hidroxibenzotriazol, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 3 mL de acetonitrilo, y 1 mL de una solución de acetonitrilo de 118 mg de yoduro de trimetilsililo, se añadió gota a gota a la solución bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron metanol y agua, y después de agitación durante un instante, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y entonces se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de diol (solvente cloroformo), para obtener un producto oleoso. El producto oleoso se disolvió en 1 mL de acetato de etilo, y entonces se añadieron al mismo 0.5 mL de ácido clorhídrico a 1N-éter, seguido de 2 mL de éter, y los precipitados se lavaron con éter, para obtener 106 mg de diclorhidrato de (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2-pindilmetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina (ejemplo 3-1 del cuadro 3).

EJEMPLOS 3-2 A 3-12

10

Se obtuvieron los compuestos de los ejemplos 3-2 a 3-12 del cuadro 3 de la misma forma como en el ejemplo 3-1 (4), usando (S)-2-ciano-1-(N-ter-butoxicarbonil-trans-4-carboxyciclohexilamino)acetilpirrolidina (el compuesto del ejemplo 3-1 (3)) anterior) y los materiales de partida correspondientes.

15

EJEMPLOS 4-1 A 4-32

Una solución de 2 mL de acetonitrilo - 1 mL de metanol que contenía 100 mg de (R)-3-cloroacetil-4-cianotiazolidina (el compuesto del ejemplo de referencia 2 mencionado más adelante) y 372 mg de N-(5-nitro-2-pindil)-trans-1,4-ciclohexanodiamina, se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con

20

201

- cloroformo Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de diol (solvente metanol a 0 a 5% - cloroformo), para obtener un producto oleoso El producto oleoso se disolvió
- 5 en 0.5 mL de acetato de etilo - 0.5 mL de cloroformo, y se añadió al mismo 1.0 mL de ácido clorhídrico a 2N - éter, seguido de 2 mL de éter Los precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron con éter para obtener 173 mg de diclorhidrato de (R)-4-ciano-3-[trans-4-(5-nitro-2-piridilamino)ciclohexilamino]-acetiltiazolidina (ejemplo 4-1 del cuadro 4)
- 10 Asimismo, los compuestos de los ejemplos 4-2 a 4-32 del cuadro 4, se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

15

De acuerdo al procedimiento descrito en la literatura (véase documento WO 98/19998), se obtuvo (S)-1-bromoacetil-2-cianopirrolidina haciendo reaccionar L-prolinamida (producto disponible comercialmente) y bromuro de bromoacetilo, seguido de deshidratación

EJEMPL DE REFERENCIA 2

Se sintetizó clorhidrato de L-tioprolinamida de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura (Ashwort et al, Bioorg Med Chem Lett, Vol 6, pp 2745-2748, 1996) Se añadieron 2.36 mL de cloruro de cloroacetilo a una solución de 150 mL de diclorometano que contenía 5.00 g de clorhidrato de L-tioprolinamida obtenida de esta manera y 8.67 mL de trietilamina bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de diclorometano que contenía 4.8 mL de piridina y 8.4 mL de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl a 10% y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida y, después, el residuo se cristalizó a partir de éter para obtener 4.82 g de (R)-3-cloroacetil-4-cianotiazolidina como cristales amarillos parduscos.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3-1 A 3-40

Una solución de 5-nitro-2-cloropiridina (2.50 g) y trans-1,4-ciclohexanodiamina (5.40 g) en etanol (15 mL) - tetrahydrofurano (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Los precipitados se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol - amoníaco acuoso concentrado (20 4 1)), y se cristalizó a partir de acetato de etilo, para obtener N-(5-nitro-2-piridil)-trans-1,4-ciclohexanodiamina (ejemplo de referencia 3-1 del cuadro 5)

- 5 Asimismo, los compuestos de los ejemplos 3-2 a 3-40 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3-41 A 3-44

10

- Una solución de N,N-dimetilacetamida (30 mL) que contenía 4-nitrofluorobenceno (1.69 g) y trans-1,4-ciclohexanodiamina (4.1 g), se agitó a 144°C durante 3 días. Después de enfriamiento, se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre carbonato de potasio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol-amoníaco (90 10 1)), y el solvente se removió para obtener trans-N-(4-nitrofenil)-1,4-ciclohexanodiamina (ejemplo de referencia 3-41 del cuadro 5) (2.31 g)
- 15
- 20

Asimismo, los compuestos de los ejemplos 3-42 a 3-44 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente,

usando los materiales de partida correspondientes

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3-45 A 3-47

5 25 mL de una solución de etanol que contenía 1.23 g de N-ter-butoxicarbonil-trans-1,4-ciclohexanodiamina, 1.0 g de 1-óxido de 2-cloro-3-nitro-píndina y 700 mg de dimetileminopíndina, se sometieron a reflujo bajo atmósfera de argón durante 2 horas

Después de enfriamiento, la solución de reacción se concentró
10 bajo presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (30:1)), para obtener un polvo de color rojo. El compuesto resultante
15 se disolvió en 5 mL de ácido trifluoroacético, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que el solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente amoníaco acuoso-cloroformo saturado-metanol (10:1)), para obtener 110 mg
20 de N-(3-nitropíndin-1-óxido-2-il)-trans-1,4-ciclohexanodiamina (ejemplo de referencia 3-45 del cuadro 5)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos 3-46 a 3-47 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente,

usando los materiales de partida correspondientes

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3-48 A 3-49

- 5 En el solvente mixto de 5 mL de etanol y 4 mL de tetrahidrofurano, se disolvieron 168 mg de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-[(6-cloro-3-pindazinil)amino]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 3-46) y 0.5 mL de trietilamina. A la solución se añadieron 50 mg de paladio a 10%- carbono, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno con presión normal a
- 10 temperatura ambiente durante 1 día. Después de que el catalizador se removió mediante filtración, el solvente se removió, y el residuo se agitó en 2 mL de ácido trifluoroacético durante 3 horas. El solvente se removió, se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido de sodio a 10%, y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro
- 15 Después, el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 61 mg de trans-4-(pindazin-3-ilamino)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 3-48 del cuadro 5)

 Asimismo, el compuesto del ejemplo 3-49 del cuadro 5 se obtuvo tratando el material de partida correspondiente (ejemplo de referencia 3-47),

20 de la misma forma como se mencionó anteriormente

EJEMPLOS DE REFERENCIA 3-50 A 3-58

Asimismo, los compuestos de los ejemplos 3-50 a 3-58 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-50 o el ejemplo de referencia 9-55

EJEMPLO DE REFERENCIA 3-59

Se hicieron reaccionar 4-cloro-2-fenil-5-pirimidinocarboxilato de etilo y N-ter-butoxicarbonil-trans-1,4-ciclohexanodiamina en etanol en presencia de dimetilaminopiridina, de la misma forma como en el ejemplo de referencia 3-49, para obtener N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(5-etoxicarbonil-2-fenil-4-pirimidinilamino)ciclohexilamina

El compuesto se trató de la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-56 (1) y (2), para obtener trans-4-(5-morfolinocarbonil-2-fenil-4-pirimidinilamino)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 3-59 del cuadro 5)

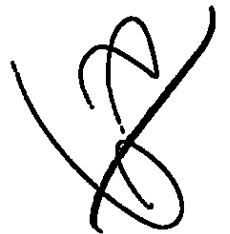
EJEMPLO DE REFERENCIA 4

(1) A 150 mL de una suspensión de tetrahidrofurano que contenía 10 g de trans-4-aminociclohexanol, se añadieron 15 mL de trietilamina, y se añadieron adicionalmente a la misma 50 mL de una solución de tetrahidrofurano que contenía 2-cloro-5-nitropiridina bajo enfriamiento en

287
X
G

hielo, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó
5 mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (2:1)), para obtener 8.52 g de trans-4-(5-nitro-2-piridilamino)ciclohexanol.

(2) A 10 mL de una solución de diclorometano que contenía 1.0 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se añadieron 1.8 mL de
10 trietilamina, y se añadieron adicionalmente a la misma 0.65 mL de cloruro de metansulfonilo bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el
15 solvente se removió bajo presión reducida. Se añadieron 1.37 g de azida de sodio a una solución del residuo disuelto en 10 mL de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. Después de enfriamiento, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con
20 agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1:5)), para obtener 758 mg de cis-4-azida-N-(5-nitro-2-

288 

pindil)ciclohexilamina

(3) Una solución que comprendía 10 mL de tetrahydrofurano - 1 mL de agua y que contenía 640 mg del compuesto obtenido en el inciso (2) anterior y 704 mg de trifenilfosfina, se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-metanol (10/1)), para obtener 531 mg de N-(5-nitro-2-pindil)-cis-1,4-ciclohexanodiamina (el compuesto del ejemplo de referencia 4 del cuadro 5)

10

EJEMPLOS DE REFERENCIA 5-1 A 5-6

(1) En 600 mL de dimetilformamida se suspendieron 60.0 g de metansulfonato de trans-4-ter-butoxicarbonilaminociclohexilo y 20.1 g de azida de sodio, y la suspensión se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 47.9 g de cis-4-azida-N-(ter-butoxicarbonil)ciclohexilamina

(2) En 8 mL de tetrahydrofurano, se suspendieron 500 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior y 100 mg de paladio-carbono (en húmedo), y la suspensión se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Durante el curso, se

20

289

5
X
O

reemplazó dos veces el hidrógeno del sistema. Los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (20/1), seguido de cloroformo-metanol-amoniaco acuoso (100/10/1)), para obtener 395 mg de N-ter-butoxicarbonil-cis-1,4-ciclohexanodiamina.

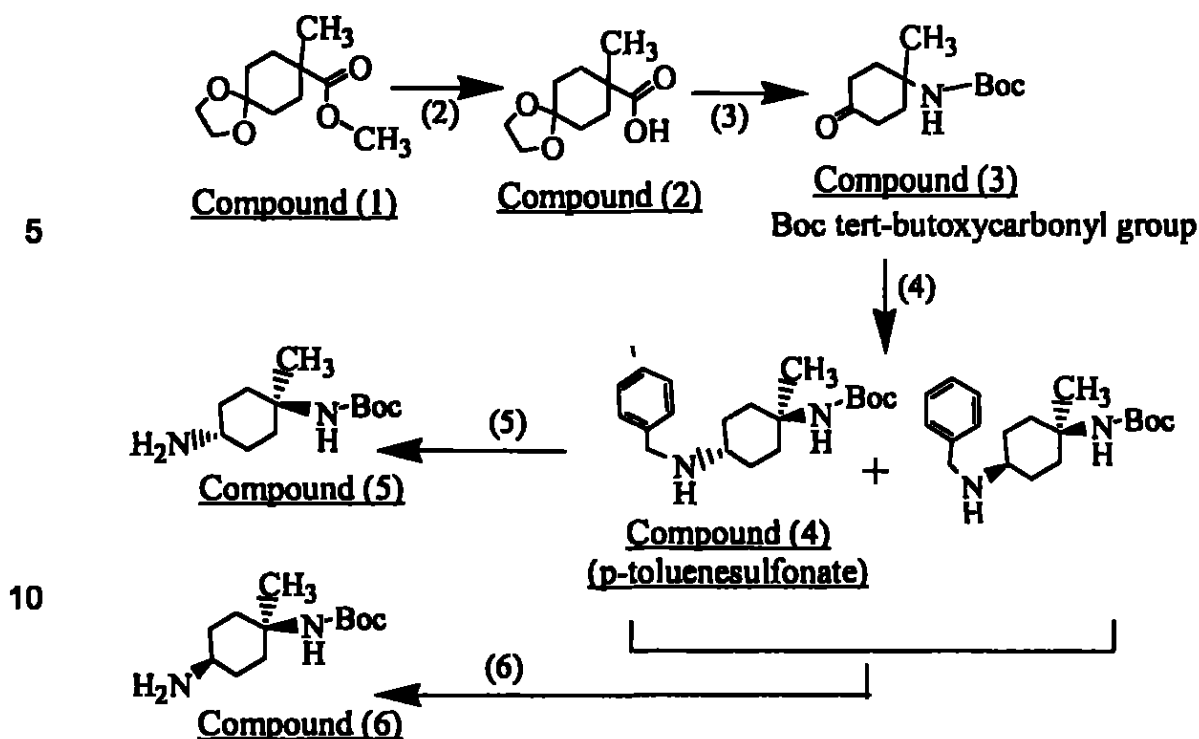
(3) Una suspensión que comprendía 10 mL de 2-propanol, 2.0 g del compuesto obtenido en el inciso (2) anterior, 1.63 g de 2-cloro-3-nitropiridina y 1.95 mL de diisopropiletilamina, se agitó a 80°C durante 1 día. Después de que la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente cloroformo, seguido de cloroformo-acetato de etilo (7/1)). A una suspensión del compuesto resultante en etanol, se añadió ácido clorhídrico-dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y los precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener 2.15 g de dclorhidrato de N-(3-nitro-2-pindil)-cis-1,4-ciclohexanodiamina (ejemplo de referencia 5-1 del cuadro 5).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 5-2 a 5-6 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes.

290

[Handwritten signature]

EJEMPLO DE REFERENCIA 6-1



(1) De acuerdo al procedimiento descrito en la literatura (véase documento JP83-118577), se hizo reaccionar 1,4-dioxaspiro[4 5]decan-8-carboxilato de metilo con yoguro de metilo en presencia de LDA (diisopropilamida de litio), para obtener 8-metil-1,4-dioxaspiro[4 5]decan-8-carboxilato de metilo (el compuesto (1) de la fórmula anterior) (los materiales de partida se sintetizaron de acuerdo al procedimiento descrito en la literatura por Rosemund et al (Chem Ber , 1975, Vol 108, pp 1871-1895), y en la literatura por Black et al (Synthesis, 1981, p 829))

(2) Una mezcla de 3.80 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, 3.55 g de hidróxido de sodio, 16 mL de metanol y 25 mL de agua, se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se



ajustó su pH a 5 mediante la adición de ácido clorhídrico a 2N y una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 3.46 g de ácido 8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxílico (el compuesto (2) de la fórmula anterior)

(3) Una mezcla que comprendía 16.19 g del compuesto obtenido en el inciso (2) anterior, 24.51 g de difenilfosforil azida, 9.00 g de trietilamina y 160 mL de tolueno, se sometió a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. A una solución del compuesto resultante en 100 mL de dimetilacetamida, se añadieron gradualmente 9.55 g de ter-butoxido de potasio bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron. A una solución del compuesto resultante en 100 mL de tetrahidrofurano, se añadieron 100 mL de una solución acuosa que contenía 30.87 g de ácido p-toluensulfónico hidratado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió

292


bajo presión reducida, para obtener 10 41 g de 4-ter-butoxicarbonilamino-4-metilciclohexanona (el compuesto (3) de la fórmula anterior)

(4) Una mezcla que comprendía 10 41 g del compuesto obtenido en el inciso (3) anterior, 11 01 g de triacetoxiborohidruro de sodio, 5 10 mL de benzilamina y 150 mL de cloruro de metileno, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. A una solución del compuesto resultante en 15 mL de metanol, se añadieron 3 32 g de ácido p-toluensulfónico hidratado, seguido de 160 mL de éter. Los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter y se secaron, para obtener 7 49 g de p-toluensulfonato de N-bencil-t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina (el compuesto (4) de la fórmula anterior)

(5) Una mezcla que comprendía 16 63 g del compuesto obtenido en el inciso (4) anterior, 5 0 g de paladio a 10%-carbón y 400 mL de metanol, se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 24 horas. Se removió mediante filtración paladio a 10%-carbón, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de 50 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 10% y 300 mL de éter, la capa de éter se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 6 87 g de t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina (el compuesto (5) de la



fórmula anterior)

(6) El filtrado del paso del inciso (4) anterior, se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se aplicó para cromatografía de columna sobre gel de sílice-NH (solvente hexano-acetato de etilo (30 1 a 3 1), para obtener N-bencil-c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina. Después, este compuesto se trató de la misma forma como se describió en el inciso (5) anterior, para obtener c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina (el compuesto (6) de la fórmula anterior)

EJEMPLO DE REFERENCIA 6-2

De la misma forma como en el ejemplo de referencia 6-1 (1) a (5) o (6), excepto por el uso de cloruro de benciloximetilo en lugar de yoduro de metilo en el paso del ejemplo de referencia 6-1 (1), se obtuvo t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-r-1-ciclohexilamina o c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-metil-r-1-ciclohexilamina

Asimismo, de la misma forma como en el ejemplo de referencia 6-1 (1) a (5) o (6), excepto por el uso de cloruro de metoximetilo en lugar de yoduro de metilo en el paso del ejemplo de referencia 6-1 (1), se obtuvo t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metoximetil-r-1-ciclohexilamina o c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metoxi-metil-r-1-ciclohexilamina

EJEMPLOS DE REFERENCIA 7-1 A 7-18

Una mezcla que comprendía 1 70 g de t-4-ter-
butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina (el compuesto obtenido en el
5 ejemplo de referencia 6-1 (5) anterior), 2 04 g de 2-cloropinmidina, 3 24 mL de
diisopropiletilamina y 13 mL de 2-propanol, se sometió a reflujo durante 12
horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y
se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se
secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión
10 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel
de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (30/70 a 50/50)). El compuesto
resultante se disolvió en 4 mL de dioxano, se añadieron al mismo 10 mL de
ácido clorhídrico a 4N-dioxano, y la mezcla se agitó durante 8 horas. La
mezcla de reacción se diluyó con éter, y los cristales precipitados se
15 recogieron mediante filtración y se lavaron con éter. Los cristales resultantes
se disolvieron en agua, la cual se saturó con carbonato de potasio, y se
extrajeron subsecuentemente con cloroformo. El extracto se secó sobre
sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida, para
obtener 587 mg de 1-metil-t-4-(2-pinmidinilamino)-r-1-ciclohexilamina (ejemplo
20 de referencia 7-1 del cuadro 5).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 7-2 a 7-
5 del cuadro 5, se obtuvieron de la misma forma como se mencionó
anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes.

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 7-6 a 7-9 del cuadro 5 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando ~~c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexilamina~~ (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6-1 (6) anterior) y los materiales de partida correspondientes

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 7-10 a 7-18 del cuadro 5, se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando t- o c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-hidroximetil-r-1-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 6-2) y los materiales de partida correspondientes

EJEMPLOS DE REFERENCIA 7-19 A 7-23

Se hicieron reaccionar 4-ter-butoxicarbonilamino-4-metilciclohexanona (el compuesto (3) del ejemplo de referencia 6-1) y los materiales de partida correspondientes (compuestos de amina), en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente durante 16 horas bajo agitación, y entonces se llevó a cabo el tratamiento de la mezcla de reacción con ácido para remover un grupo protector (grupo t-butoxicarbonilo), para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 7-19 a 7-23 del cuadro 5

EJEMPLOS DE REFERENCIA 8-1 A 8-4

(1) A 160 mL de una solución de cloruro de metileno que contenía 16.93 g de 4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexanona y 10.55 mL de N-metilbencilamina, se añadieron 19.08 g de triacetoxiborohidruro de sodio bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en hexano, y se recogió mediante filtración. Esta solución madre se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice-NH (solvente: hexano-acetato de etilo (97:3 a 83:17), y el residuo se suspendió adicionalmente en hexano y se recogió mediante filtración, con lo cual se combinó con el producto obtenido previamente mediante filtración, para dar 13.55 g de N'-bencil-N-ter-butoxicarbonil-N'-metil-trans-1,4-ciclohexanodiamina.

Una suspensión de 13.53 g de este compuesto y 2.00 g de hidróxido de paladio-carbono suspendida en metanol, se sometió a hidrogenación catalítica bajo presión normal a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para obtener 9.93 g de N-ter-butoxicarbonil-N'-metil-trans-1,4-ciclohexanodiamina.

297


(2) El compuesto obtenido en el inciso (1) anterior y los materiales de partida correspondientes (cloruro), se usaron y se hicieron reaccionar bajo reflujo en 2-propanol, en presencia de diisopropiletilamina durante 12 horas como en el ejemplo de referencia 7-1, y el compuesto
5 resultante se sometió a tratamiento con ácido con ácido clorhídrico, y entonces se neutralizó con carbonato de potasio, para obtener los compuestos de los ejemplos de referencia 8-1 a 8-4 del cuadro 5

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-1 A 9-45

10

Se añadieron gradualmente 2 04 g de hidruro de sodio a 60% a 150 mL de una solución de tetrahidrofurano que contenía 10 0 g de trans-4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexanol y 7 35 g de 2-cloro-5-nitropindina, y se añadieron adicionalmente a la misma 30 mL de sulfóxido de dimetilo, y
15 entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se aplicó para cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo solo para
20 cloroformo-acetato de etilo (20 1)). Los cristales en polvo obtenidos se suspendieron en una solución mixta de acetato de etilo-hexano, y se recogieron mediante filtración, para obtener 12 20 g de trans-1-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-nitro-2-pindilo)-ciclohexano. A 10 mL de una

suspensión de etanol que contenía 800 mg de este compuesto, se añadieron 2 mL de solución de ácido clorhídrico a 2N-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener 568 mg de clorhidrato de trans-4-(5-nitro-2-piridiloxy)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 9-1 del cuadro 6)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 9-2 a 9-45 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes

10

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-46 A 9-47

Se añadió hidruro de sodio a 60% a 10 mL de una suspensión de tetrahidrofurano que contenía 100 g de clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol, y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió lentamente 2-cloropinidina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice-NH (solvente acetato de etilo-hexano (1:4) para cloroformo solo), para obtener 788 mg de trans-4-(2-piridiniloxy)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 9-46 del cuadro 6)

Asimismo, el compuesto de los ejemplos 9-47 del cuadro 6 se obtuvo de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 9-48

De la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-1, se obtuvo trans-1-ter-butoxicarbonilamino-4-(3-nitro-2-piridiloxy)-ciclohexano. Después, una suspensión de 3.35 g de este compuesto en 30 mL de etanol se agitó a 50°C, y se añadieron a la misma 155 mg de paladio-carbono (en seco) y entonces 1.6 mL de hidrazina monohidratada. Después de que la mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadieron a la misma 185 mg del paladio-carbono restante, y la mezcla se sometió a reflujo durante 40 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se cristalizó a partir de etanol-agua (1:1), y los cristales se recogieron mediante filtración, para obtener 2.58 g de trans-1-ter-butoxicarbonilamino-4-(3-amino-2-piridiloxy)-ciclohexano.

Entonces, se añadió ácido clorhídrico-dioxano a una solución de etanol de este compuesto para tratamiento con ácido, para obtener clorhidrato de trans-4-(3-amino-2-piridiloxy)-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 9-48 del cuadro 6).



EJEMPLO DE REFERENCIA 9-49

De la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-1 usando trans-4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexanol y los materiales de partida correspondientes, se obtuvo clorhidrato de trans-4-(5-etoxicarbonil-2-metiltiopirimidin-4-iloxi)ciclohexilamina

Se obtuvo el compuesto de clorhidrato en una solución acuosa, y la solución se trató con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo, para obtener su forma libre (ejemplo de referencia 9-49)

10

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-50 A 9-54

En 50 mL de cloroformo, se disolvieron 2.75 g de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(5-etoxicarbonil-2-metiltio-pirimidin-4-iloxi)ciclohexil-
15 amina (un compuesto del ejemplo de referencia 9-49 antes de desprotección (tratamiento con ácido clorhídrico-dioxano)), se añadieron a la solución 1.73 g de ácido m-cloroperbenzoico a 75%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, se añadieron 1.14 g de clorhidrato de dimetilamina y 2.79 mL de trietilamina, y la mezcla se agitó durante otras 5
20 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se agitó. Entonces, la capa de cloroformo se recogió mediante separación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente hexano-cloroformo (50:50 a 100:0)), para obtener 2.74 g de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-[5-etoxicarbonil-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-iloxi]ciclohexilamina

- 5 Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con ácido clorhídrico-dioxano, y neutralizado subsecuentemente con carbonato de potasio, para obtener trans-4-[5-etoxicarbonil-2-(dimetilamino)pirimidin-4-iloxi]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 9-50 del cuadro 6)

- Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 9-51 a
10 9-54 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-55 A 9-57

- 15 (1) En 15 mL de etanol se disolvieron 2.675 g de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-[5-etoxicarbonil-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexilamina (el compuesto del ejemplo de referencia 9-50, antes del tratamiento de desprotección), se añadieron 3.27 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 3N a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó
20 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y entonces se añadió ácido cítrico a la misma hasta que la solución se neutralizara. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida, para obtener 2.015 g de N-ter-

302

butoxicarbonil-trans-4-[5-carboxi-2-(dimetilamino)pirimidin-4-iloxi]ciclohexil-
amina

(2) El compuesto obtenido en el inciso (1) anterior se usó como material de partida, y se hizo reaccionar con un compuesto de amina de
5 partida de la misma forma como en el ejemplo de referencia 11-1. El compuesto resultante (clorhidrato) se obtuvo en una solución acuosa, y la solución se trató con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo, para obtener una forma libre

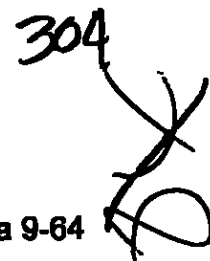
De esta manera, se obtuvieron los compuestos de los ejemplos
10 de referencia 9-55 a 9-57 del cuadro 6

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-58 A 9-64

(1) Se añadieron lentamente gota a gota 0.494 mL de DMSO
15 a 10 mL de una solución de cloruro de metileno que contenía 0.526 mL de cloruro de oxalilo bajo atmósfera de argón gaseoso a -78°C . Después de 15 minutos a partir del término de la adición, se añadieron gota a gota 30 mL de una suspensión de cloruro de metileno que contenía trans-4-ter-
butoxicarbonilaminociclohexanol, y otros 30 minutos después se añadieron a
20 la misma 2.52 mL de trietilamina, y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el

solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de hexano-éter isopropílico, y se recogió mediante filtración, para obtener 0.903 g de 4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexanona

- (2) A 350 mL de una solución de tolueno que contenía 33.05 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se añadieron gota a gota 313 mL de una solución de tolueno-hidruro de diisobutilaluminio a 1.0 M a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de que se descompuso el exceso de reactivo añadiendo 33 mL de metanol gota a gota a la mezcla, se añadieron a la misma 100 mL de agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los materiales insolubles precipitados se removieron mediante filtración. La capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo resultante se suspendió en solvente mixto de cloroformo-éter isopropílico bajo calentamiento, y los materiales insolubles se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró, y entonces la misma operación se llevó a cabo con éter isopropílico. El filtrado resultante se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1:2 a 1:1)), y los cristales incoloros obtenidos se suspendieron adicionalmente en solvente mixto de hexano-éter isopropílico bajo calentamiento, y se sometieron a filtración a 0°C , para obtener 6.95 g de cis-4-ter-butoxicarbonilaminociclohexanol.

304


(3) Los compuestos de los ejemplos de referencia 9-58 a 9-64 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-1, usando el *cis*-4-*ter*-butoxicarbonilaminociclohexanol obtenido anteriormente y los materiales de partida correspondientes

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 10-1

(1) Una mezcla que comprendía 9.13 g de 4-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metilciclohexanona, 3.05 g de borohidruro de sodio y 100 mL de alcohol isopropílico, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriamiento en hielo, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 9.20 g de una mezcla de *t*-4-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metil-*r*-1-ciclohexanol y *c*-4-*ter*-butoxicarbonilamino-4-metil-*r*-1-ciclohexanol

(2) Una mezcla que comprendía 9.20 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, 8.26 g de cloruro de ácido *p*-metoxibenzoico, 5.93 g de dimetilaminopiridina y 100 mL de cloruro de metileno, se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió. El residuo se cristalizó a

partir de n-hexano, para obtener 0 68 g de c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-O-(4-metoxifenil-carbonil)-r-1-ciclohexanol (compuesto cis)

Asimismo, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice [solvente acetato de etilo/n-hexano (1/10)], para
5 obtener 3 50 g de una mezcla (1 5) del compuesto anterior (compuesto cis) y t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-O-(4-metoxifenilcarbonil)-r-1-ciclohexanol (compuesto trans)

(3) Una mezcla que comprendía 10 68 g del compuesto cis obtenido en el inciso (2) anterior, 6 10 g de hidróxido de sodio, 150 mL de
10 metanol y 120 mL de agua, se calentó a una temperatura externa de 75°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, el solvente se removió bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se
15 removió bajo presión reducida, para obtener 6 61 g de c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexanol

(4) De la misma forma como en el inciso (3) anterior, usando 3 50 g de la mezcla (1 5) de la forma cis y la forma trans obtenidas en el inciso (2) anterior, se obtuvieron 1 77 g de t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexanol
20



EJEMPLOS DE REFERENCIA 10-2 A 10-8

Los compuestos de los ejemplos de referencia 10-2 y 10-3 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como en el ejemplo de referencia 9-1, usando t-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexanol (ejemplo de referencia 10-1 (4)) y los materiales de partida correspondientes Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 10-4 a 10-8 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando c-4-ter-butoxicarbonilamino-4-metil-r-1-ciclohexanol (ejemplo de referencia 10-1 (3)) y los materiales de partida correspondientes

EJEMPLOS DE REFERENCIA 11-1 a 11-38 y 12-1 a 12-96

Una mezcla que comprendía 500 mg de ácido trans-4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico, 250 mg de N-metil-bencilamina, 434 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 306 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 5 mL de N,N-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas La mezcla de reacción se hizo básica añadiendo una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 691 mg de N-bencil-trans-4-ter-butoxicarbonilamino-N-metilciclohexanocarboxamida Una mezcla que comprendía 670 mg de este

compuesto, 5 mL de ácido clorhídrico a 4N-dioxano y 5 mL de dioxano, se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener 585 mg de clorhidrato de trans-4-amino-N-bencil-N-metilciclohexanocarboxamida (ejemplo de referencia 11-1 del cuadro 7)

- 5 Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 11-2 a 11-38 y 12-1 a 12-96 del cuadro 7 y el cuadro 8 mencionados más adelante, se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los compuestos de amina de partida correspondientes (compuestos de amina de cadena recta o compuestos de amina secundaria cíclicos, tales como un
- 10 compuesto de piperidina, un compuesto de piperazina, etc.) (siempre que en el caso de compuestos libres, se puedan obtener saturando una solución acuosa de un compuesto de sal clorhidrato con carbonato de potasio, y extrayendo después la solución con cloroformo, secando el extracto sobre sulfato de sodio, y removiendo el solvente bajo presión reducida) (como los
- 15 compuestos de amina de partida (un compuesto de piperidina, un compuesto de piperazina, etc.), se usaron los compuestos sintetizados mediante los métodos de los ejemplos de referencia 15-1 a 15-11 mencionados más adelante, o métodos conocidos o métodos combinados de los mismos)

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 12-97

(1) Una mezcla que comprendía 4.5 g de ácido trans-4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexancarboxílico, 2.29 g de tiomorfolina, 3.90 g de 1-

(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 2.74 g de 1-hidroxibenzotriazol y 30 mL de N,N-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas

La mezcla de reacción se hizo básica añadiendo una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(4-tiomorfolincarbonil)-ciclohexilamina

(2) A 50 mL de una solución de cloroformo que contenía 5.4 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se añadieron 8.9 g de ácido m-cloroperbenzoico a 75% bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se hizo básica añadiendo una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración.

Después, este compuesto se suspendió en 25 mL de dioxano, se añadió al mismo solución de ácido clorhídrico a 4N-dioxano (25 mL), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió éter a la mezcla de reacción, y los precipitados se recogieron mediante filtración y se disolvieron en agua. La

solución se hizo básica añadiendo carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración, para
5 obtener trans-4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinilcarbonyl)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 12-97 del cuadro 8)

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-1 A 13-7

10 A 50 mL de una suspensión de cloruro de metileno que contenía 5.07 g de ácido trans-4-(bencioxycarbonilamino)ciclohexanocarboxílico, se añadieron 4.0 mL de cloruro de tionilo y 0.3 mL de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se
15 añadieron 500 mL del sólido residual a 8 mL de una solución de cloruro de metileno enfriada en hielo que contenía 207 mg de 2-aminopirimidina y 0.4 mL de trietilamina. Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se concentró bajo presión reducida, y el residuo
20 resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (50:1)), para obtener 240 mg de N-benciloxycarbonil-trans-4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonyl]ciclohexilamina.

Este compuesto se aplicó al tratamiento de desprotección para obtener *trans*-4-[(pinmidin-2-ilamino)carbonil]ciclo-hexilamina (ejemplo de referencia 13-1 del cuadro 8)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-2 a 13-7 de cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes en lugar de 2-aminopinmidina

La desprotección se llevó a cabo como se menciona más adelante, usando ácido acético-bromuro de hidrógeno. Es decir, el compuesto se agitó en 3 mL de solución de ácido acético-bromuro de hidrógeno a 30%, a 50°C durante 4 horas. Se añadieron 30 mL de éter diisopropílico a la mezcla de reacción, y los precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener un bromhidrato del compuesto desprotegido. Este bromhidrato se obtuvo en una solución, y la solución se saturó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo, para obtener una forma libre, siempre que la desprotección del compuesto del ejemplo de referencia 13-2 se llevara a cabo usando paladio-carbono como se menciona más adelante. Es decir, a una suspensión de metanol-tetrahidrofurano del compuesto, se añadieron catalizador de carbono-paladio a 10% y formiato de amonio, y la mezcla se sometió a reflujo. Los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-8 A 13-16

Bajo atmósfera de argón, una mezcla que comprendía 1 0 g de cloruro de trans-4-(benciloxycarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1 92 g de tributilfenilestano, 61 mg de diclorobis-(trifenilfosfina)paladio y 10 mL de dioxano, se agitó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró usando un concentrador centrífugo, y entonces el residuo se disolvió en tetrahidrofurano y se evaporó hasta sequedad con 5 g de gel de sílice. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1 2) a (1 1), para obtener 883 mg de N-benciloxycarbonil-trans-4-benzoilciclohexilamina.

870 mg de este compuesto se agitaron con 1 0 g de yoduro de trimetilsililo y 5 mL de cloroformo bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. La desaparición del material de partida se confirmó mediante TCL, se añadieron a la mezcla de reacción 0 17 mL de metanol y 5 mL de éter dietílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico anhidro, y se secaron para obtener 830 mg de trans-4-benzoilciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-8 del cuadro 8).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-9 a 13-16 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente.

EJEMPL DE REFERENCIA 13-17

- (1) Se obtuvo cloruro de trans-4-metoxycarbonilciclohexano-1-carbonilo a partir de 5 g de ácido trans-4-metoxycarbonilciclohexano-1-carboxílico y cloruro de oxalilo. Se añadieron gota a gota 7.58 g de morfolina a 50 mL de una solución de cloruro de metileno, bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1:1) para acetato de etilo-cloroformo (1:1)), y se cristalizó a partir de hexano, para obtener 6.49 g de trans-1-metoxycarbonil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexano.
- (2) Bajo atmósfera de argón, 10 mL de una solución de tetrahydrofurano que contenía 2.0 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se añadieron gota a gota a 40 mL de una solución de hexano-tetrahydrofurano (3:5) que contenía LDA (diisopropilamida de litio) (0.024 moles), preparada al momento de su uso a -78°C , y la temperatura de la mezcla se elevó hasta -30°C durante 2 horas, mientras se continuaba la agitación. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C , se hizo reaccionar con 1.46 mL de yoduro de metilo y se dejó reposando a 0°C , y entonces se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1 2) a (1 1)), para obtener 1 47 g de mezcla isomérica de 1-metoxycarbonil-1-metil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexano Esta mezcla se agitó en una mezcla que comprendía 158 mg de hidróxido de sodio, 1 mL de etanol y 1 mL de agua a temperatura ambiente durante 12 horas La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico, el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida El residuo se recrystalizó a partir de un solvente mixto que comprendía éter dietílico-hexano, para obtener 592 mg del isómero individual de 1-metoxycarbonil-1-metil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexano

(3) Se agitaron 546 mg del compuesto (isómero individual) obtenido en el inciso (2) anterior, en una mezcla que comprendía 251 mg de hidróxido de sodio, 5 mL de metanol y 10 mL de agua a 110°C durante 2 horas Después de enfriamiento, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 mediante la adición de ácido clorhídrico a 10%, se extrajo tres veces con cloroformo, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida 5 mL de una solución de tolueno que contenía 479 mg del compuesto resultante (ácido carboxílico), 550 mg de difenilfosforil azida y 216 mg de alcohol bencílico, se agitaron bajo

calentamiento durante 12 horas. Después de enfriamiento, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico a 10% a la mezcla de reacción, y la capa de tolueno se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo
5 resultante se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (solvente acetato de etilo-hexano (1/2)) a (1/1), para obtener 387 mg de N-bencilloxycarbonil-1-metil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexilamina.

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con
10 yoduro de trimetilsililo, para obtener 1-metil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-17 del cuadro 8).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-18 A 13-21

15 Se obtuvo N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(1-piperazinilcarbonil)-ciclohexilamina, tratando ácido trans-4-(ter-butoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico y piperazina de la misma forma como en el ejemplo de referencia 11-1 mencionado anteriormente.

Se añadió gota a gota clorocarbonato de metilo a una mezcla
20 que comprendía 400 mg de este compuesto, 260 mg de trietilamina y 8 mL de cloruro de metileno bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y

se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se suspendió en éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener 410 mg de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinilcarbonil)-ciclohexilamina.

5 Este compuesto fue desprotegido bajo condiciones ácidas de acuerdo al método convencional, y se hizo que la mezcla ácida se volviera básica, para obtener trans-4-(4-metoxicarbonil-1-piperazinilcarbonil)-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-18 del cuadro 8).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-19 a 10 13-21 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13-22

15 Una mezcla que comprendía 623 mg de N-ter-butoxicarbonil-trans-4-(piperazinocarbonil)ciclohexilamina, 340 mg de 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona y 5 mL de etanol, se agitó a temperatura ambiente durante 25 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel 20 de sílice (solvente cloroformo-metanol (50:1)), y se trituró subsecuentemente con éter.

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con ácido clorhídrico-dioxano, para obtener trans-4-[4-(4-etoxi-1,2-dioxo-3-

ciclobuten-3-il)piperazinilcarbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-22 del cuadro 8)

EJEMPLO DE REFERENCIA 13-23

5

(1) Una mezcla que comprendía 1101 mg de N-benciloxicarbonil-piperazina, 1131 mg de 3,4-dibutoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona y 5 mL de etanol, se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante
10 cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-acetato de etilo (19/1)), para obtener 1570 mg de 1-benciloxicarbonil-4-(4-butoxi-1,2-dioxo-3-ciclobuten-3-il)-piperazina

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con paladio-carbono en presencia de 3 mL de ácido clorhídrico a 10% bajo
15 atmósfera de hidrógeno, para obtener 4-(4-butoxi-1,2-dioxo-3-ciclobuten-3-il)-piperazina

(2) El compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se hizo reaccionar con cloruro de trans-(4-benciloxicarbonilamino)-ciclohexano-carbonilo en cloruro de metileno, en presencia de trietilamina, para obtener N-
20 benciloxicarbonil-trans-4-[4-(4-butoxi-1,2-dioxo-3-ciclobuten-3-il)piperazinocarbonil]ciclohexilamina

(3) El compuesto obtenido en el inciso (2) anterior y clorhidrato de dimetilamina, se hicieron reaccionar en etanol en presencia de trietilamina,

para obtener N-benciloxicarbonil-trans-4-[4-(4-dimetilamino-1,2-dioxo-3-ciclobuten-3-il)piperazinil-carbonil]ciclohexilamina Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con yoduro de trimetilsililo, para obtener trans-4-[4-(4-dimetilamino-1,2-dioxo-3-ciclobuten-3-il)piperazinil-carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-23 del cuadro 8)

EJEMPLO DE REFERENCIA 13-24

Se añadieron 0 15 mL de trietilamina y 0 07 mL de cloruro de metansulfonilo a 10 mL de una suspensión de cloruro de metileno-tetrahidrofurano que contenía 0 31 g de N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-hidroximetil-2-isolindolinil)carbonil]ciclohexilamina bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento en hielo durante 1 hora Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se removió bajo presión reducida Al residuo se le añadieron 5 mL de dimetilformamida y 0 25 mL de morfolina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol = 100 1) Este compuesto se trató con paladio-carbono bajo atmósfera de

hidrógeno, para obtener trans-4-[(5-morfolinometil-2-isoindolinil)carbonil]-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-24 del cuadro 8)

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-25 A 13-29

5

(1) Se añadieron 20 g de dióxido de manganeso a 120 mL de una solución de cloroformo que contenía 40 g de N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-hidroximetil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El dióxido de manganeso se removió mediante filtración a través de Celite, y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en hexano-acetato de etilo, y los cristales se recogieron mediante filtración, para obtener N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-formil-2-isoindolinil)-carbonil]ciclohexilamina.

(2) A una solución acuosa que contenía 335 g de nitrato de plata, se añadieron 275 g del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior y 110 mL de etanol bajo enfriamiento en hielo, y entonces se añadió gota a gota la misma una solución acuosa que contenía 261 g de hidróxido de potasio. La mezcla se agitó bajo enfriamiento en hielo durante 1 hora, y se separó mediante filtración a través de Celite, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 50 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico a 1N, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en hexano-éter, y los cristales se

recogieron mediante filtración, para obtener N-benciloxycarbonil-trans-4-[(5-carboxi-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina

(3) El compuesto obtenido en el inciso (2) anterior se usó, y se condensó con un compuesto de amina de partida de la misma forma como en el ejemplo de referencia 11-1, y después se trató con paladio-carbono bajo atmósfera de hidrógeno, para obtener trans-4-[(5-dimetilaminocarbonil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-25 del cuadro 8)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-26 a 13-29 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-30 A 13-33

(1) Se añadieron 2.6 g de carbamato de ter-butilo, 3.5 mL de trietilsilano y 1.15 mL de ácido trifluoroacético, a 25 mL de una suspensión de acetonitrilo que contenía 3.0 g de N-benciloxycarbonil-trans-4-[(5-formil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 13-25 (1)), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se suspendió en hexano-acetato de etilo, y los cristales se recogieron mediante filtración,

para obtener N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina

(2) El compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se trató con paladio-carbono bajo atmósfera de hidrógeno, para obtener trans-4-[(5-ter-butoxicarbonilaminometil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-30 del cuadro 8)

(3) El compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, se trató con ácido clorhídrico a 4N-dioxano, para obtener clorhidrato de N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-aminometil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina

(4) Se añadieron 0.25 mL de cloruro de ciclopropanocarbonilo a 5 mL de una solución de cloruro de metileno-piridina que contenía 0.5 g del compuesto (clorhidrato) obtenido en el inciso (3) anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución acuosa diluida de ácido clorhídrico se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol = 50:1), para obtener cristales. Este compuesto se trató con paladio-carbono bajo atmósfera de hidrógeno, para obtener trans-4-[(5-ciclopropil-carbonilaminometil-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-31 del cuadro 8)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-32 a 13-33 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 13-34

(1) Se añadieron 0.08 g de clorhidrato de hidroxilamina y 0.9 g de formiato de sodio a 3 mL de una solución de ácido fórmico que contenía 0.3 g de N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-formil-2-isoindolinil)carbonil]-ciclohexilamina (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 13-25 (1)), y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice-NH (solvente cloroformo-acetato de etilo = 50/1), y el compuesto resultante se trató con yoduro de trimetilsililo, para obtener yodhidrato de trans-4-[(5-clano-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-34 del cuadro 8)

20

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-35 A 13-46

(1) Se añadieron 17.33 g de cloruro estanoso a una suspensión de etanol hidratado (120 mL de etanol + 1.2 mL de agua) que contenía 6.08 g

de N-benciloxycarbonil-trans-4-[(6-nitro-1-indolinil)carbonil]ciclohexilamina (el compuesto obtenido de la misma forma como en el ejemplo de referencia 13-1 antes de la desprotección), y la mezcla se sometió a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de hidróxido de sodio a 10%, para ajustar el pH de la mezcla a pH 9 a 10, la mezcla se diluyó con 300 mL de cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces los materiales insolubles se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-acetato de etilo (2 1)), para obtener 4 72 g de N-benciloxycarbonil-trans-4-[(6-amino-1-indolinil)carbonil]ciclohexilamina

(2) Se añadieron 0 12 mL de pindina y 0 104 mL de anhídrido acético a 10 mL de una solución de cloruro de metileno que contenía 396 mL del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico a 5% la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa extraída se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-acetato de etilo (1 1))

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con paladio-carbono, para obtener trans-4-[(6-acetilamino-1-indolinil)carbonil]-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-35 del cuadro 8)

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-36 a 13-27 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

(3) Se añadieron 0.085 mL de cloruro de metansulfonilo a 10 mL de una solución de pirdina que contenía 400 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico a 5%, agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente: cloroformo-acetato de etilo (2:1))

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con paladio-carbono, para obtener trans-4-[(6-metilsulfonilamino-1-indolil)-carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-38 del cuadro 8)

(4) Se agitaron 15 mL de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 403 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior, 169 mg de clorhidrato de N,N-dimetilglicina, 243 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, 173 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 0.181 mL de trietilamina, a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (50/1))

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con paladio-carbono, para obtener trans-4-[(6-(dimetilamino)-metilcarbonyl-1-indolinil)carbonyl]-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-39 del cuadro 8)

(5) Se añadieron 0.8 mL de una solución acuosa de formalina a 37% y 635 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, a 10 mL de una suspensión de acetonitrilo que contenía 402 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa extraída se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-acetato de etilo (2/1))

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con paladio-carbono, para obtener trans-4-[(6-dimetilamino-1-indolinil)carbonyl]-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-40 del cuadro 8)

(6) Los compuestos de los ejemplos de referencia 13-41 a 13-46 se obtuvieron de la misma forma como en los incisos (1) a (5) anteriores, excepto por el uso de N-benciloxycarbonyl-trans-4-[(5-nitro-1-indolinil)carbonyl]-ciclohexilamina (el compuesto obtenido de la misma forma como en el ejemplo de referencia 13-1) como material de partida

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-47 A 13-52

Se añadieron 451 mg de carbonato de potasio y 238 mg de clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo, a 5 mL de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 400 mg de N-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-hidroxi-1-indolinil)carbonil]ciclohexilamina (el compuesto obtenido de la misma forma como en el ejemplo de referencia 13-1), y la mezcla se agitó a 50°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y una solución del residuo en cloroformo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente cloroformo-metanol (30/1)).

Se añadieron 100 mg de catalizador de paladio a 10%-carbono y 920 mg de formiato de amonio, a una suspensión de 10 mL de metanol - 10 mL de tetrahidrofurano que contenía a este compuesto, y la mezcla se sometió a reflujo durante 17 horas. Los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para obtener 281 mg de trans-4-[[5-(2-dimetilaminoetil)oxi-1-indolinil]carbonil]-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-47 del cuadro 8).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos de referencia 13-48 a 13-52 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 14-1 A 14-16

Una mezcla que comprendía 400 mg de ácido cis-4-(ter-butoxi-carbonilamino)ciclohexancarboxílico, 216 mg de 4-hidroxipipendina, 244 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 686 mg de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 398 µl de N-metilmorfolina y 11 mL de N,N-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico a 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 5 mL de dioxano, entonces se añadieron al mismo 6 mL de ácido clorhídrico a 4N-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió metanol al residuo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Después, se añadió éter al residuo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida, para obtener clorhidrato de cis-4-(4-hidroxipipendinocarbonil)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 14-1 del cuadro 8).

Asimismo, los compuestos de los ejemplos 14-2 a 14-16 del cuadro 8 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente, usando los materiales de partida correspondientes (siempre que en el caso de compuestos libres, se puedan obtener saturando una solución acuosa de un compuesto de sal clorhidrato con carbonato de potasio, y extrayendo después

la solución con cloroformo, secando el extracto sobre sulfato de sodio anhidro, y removiendo el solvente bajo presión reducida)

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-1

5

A una solución de dimetilformamida (7 mL) que contenía N-(ter-butoxicarbonil)piperazina (1 0 g), se añadieron carbonato de potasio (742 mg) y entonces yoduro de butilo (1 09 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, para sufrir reacción, obteniendo de esta manera

10 N-ter-butoxicarbonil-N-butilpiperazina Este compuesto se trató con ácido clorhídrico para obtener diclorhidrato de N-butilpiperazina

Asimismo, el diclorhidrato de N-isopropilpiperazina se obtuvo de la misma manera como se mencionó anteriormente

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-2

Se añadió clorhidrato de dimetilamina (430 mg) a una solución de cloruro de metileno (10 mL) que contenía 4-(ter-butoxicarbonil)pipendona (1 0 g) y bajo enfriamiento en hielo, se añadieron adicionalmente a la misma

20 trietilamina (0 84 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (1 17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para sufrir reacción, obteniendo de esta manera N-ter-butoxicarbonil-4-dimetilaminopipendina Este compuesto

se trató con ácido clorhídrico para obtener diclorhidrato de 4-(dimetilamino)pipendina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-3

5

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10.51 g) a una solución de cloruro de metileno (50 mL) que contenía N-formilpiperazina (5.08 g) y ciclohexanocarboxialdehído (7.50 g) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas para sufrir reacción, obteniendo de esta manera 1-formil-4-ciclohexilmetilpiperazina, la cual se trató con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil)piperazina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-4

15

Se añadió gradualmente hidruro de sodio a 60% (0.232 g) a una solución de tetrahidrofurano (4.5 mL) que contenía 1-ter-butoxi-carbonil-4-hidroxi-pipendina (0.900 g) y 2-cloropinmidina (0.666 g), y 2 horas después, se añadió a la misma sulfoxido de dimetilo (1.0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día para sufrir reacción, obteniendo de esta manera 1-ter-butoxicarbonil-4-(2-pinmidiniloxy)piperidina. Este compuesto se trató con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de 4-(2-pinmidiniloxy)pipendina

20

Asimismo, los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

Clorhidrato de 4-(5-ciano-2-pindiloxi)piperidina

Clorhidrato de 4-(5-bromo-2-pirimidiniloxi)piperidina

5 Clorhidrato de 4-(p-nitrofeniloxi)piperidina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-5

Una mezcla que comprendía ácido N-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (700 mg), morfolina (319 µl), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (702 mg), 1-hidroxibenzotriazol (495 mg) y N,N-dimetilformamida (9 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para sufrir reacción, y el compuesto resultante se trató con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de 4-(morfolinocarbonil)piperidina

15 Asimismo, los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente

Clorhidrato de 4-(2-diethylaminocarbonil)piperidina

Clorhidrato de 4-(N-metil-N-bencilaminocarbonil)piperidina

Clorhidrato de 4-(p-clorofenilaminocarbonil)piperidina

EJEMPL DE REFERENCIA 15-6

Una mezcla que comprendía 4-amino-1-(ter-butoxicarbonil)-
piperidina (700 mg), ácido benzoico (512 mg), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-
5 carbodiimida (804 mg), 1-hidroxibenzotriazol (567 mg) y N,N-dimetilformamida
(10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para sufrir
reacción, y el compuesto resultante se trató con ácido clorhídrico, para
obtener clorhidrato de 4-(benzollamino)piperidina

Asimismo, los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma
10 forma como se mencionó anteriormente

Clorhidrato de 4-(2-piridilcarbonilamino)piperidina

Clorhidrato de 4-(ciclohexilcarbonilamino)piperidina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-7

15

Una solución de acetonitrilo (7 mL) que contenía N-(ter-
butoxicarbonil)piperazina (700 mg), cloruro de N-metil-N-fenil-carbamilo (700
mg) y trietilamina (1.05 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15
horas para sufrir reacción, y el compuesto resultante se trató con ácido
20 clorhídrico, para obtener clorhidrato de 1-(N-metil-N-fenilamino-
carbonil)piperazina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-8

Se añadió cloruro de metansulfonilo (3.65 mL) a una solución de cloruro de metileno (50 mL) que contenía N-formilpiperazina (5.08 g) y trietilamina (6.85 mL) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas para sufrir reacción, obteniendo de esta manera 1-formil-4-metansulfonilpiperazina. Este compuesto se trató con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de 1-metansulfonilpiperazina. Asimismo, se obtuvo clorhidrato de 1-(fenilsulfonil)piperazina de la misma forma como se mencionó anteriormente, pero usando el material de partida correspondiente.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-9

Se añadieron 0.84 mL de trietilamina y 0.37 mL de cloruro de metansulfonilo a 10 mL de una solución de tetrahydrofurano que contenía 0.99 g de 2-ter-butoxicarbonil-5-(hidroximetil)isoindolina bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento en hielo durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 20 mL de etanol y 1.02 mL de diisopropietilamina, y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron al

residuo acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico a 5%,
seguido de la extracción. Después de que el extracto se secó sobre sulfato de
sodio, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó
mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente hexano-acetato de etilo
= 4:1), para obtener un producto oleoso. Este producto oleoso se disolvió en 5
mL de dioxano, entonces se añadieron al mismo 8 mL de ácido clorhídrico a
4N-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los precipitados
que se precipitaron mediante la adición de 20 mL de éter, se recogieron
mediante filtración y se lavaron con éter, para obtener clorhidrato de 5-
(etoximetil)isoindolina.

Asimismo, los siguientes compuestos se obtuvieron de la misma
forma como se mencionó anteriormente:

Clorhidrato de 5-(metoximetil)isoindolina

Clorhidrato de 5-(isopropiloximetil)isoindolina

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-10

Se añadieron 0.85 mL de trietilamina y 0.35 mL de clorofomilato
de metilo a 8 mL de una solución de cloruro de metileno que contenía 0.72 g
de 5-amino-2-ter-butoxicarbonilisoindolina, y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la
mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que el extracto se secó
sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida.

20

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (solvente cloroformo-acetato de etilo = 2 1), para obtener un aceite. Este aceite se disolvió en 5 mL de dioxano, entonces se añadieron al mismo 8 mL de ácido clorhídrico a 4N-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los precipitados que se precipitaron mediante la adición de 20 mL de éter, se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter, para obtener clorhidrato de 5-(metoxycarbonilamino)isoindolina.

Asimismo, el siguiente compuesto se obtuvo de la misma forma como se mencionó anteriormente.

10 Clorhidrato de 5-(acetilamino)isoindolina

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-11

Se usaron 2-ter-butoxicarbonil-5-aminoisoindolina (el compuesto obtenido de la misma forma como en el documento WO 00/23428) y dimetilglicina como materiales de partida, y se hicieron reaccionar de la misma forma como en el ejemplo de referencia 11-1, para obtener 5-(dimetilaminometilcarbonilamino)isoindolina.

En los cuadros 1a a 1d y 2 a 8 siguientes, se muestran las estructuras químicas y propiedades físicas de los compuestos de los ejemplos y ejemplos de referencia anteriores (en los cuadros, "Me" representa un grupo metilo). Asimismo, en los cuadros, MS APCI (m/z) representa el valor

espectrométrico de masa (espectro de masa de ionización química a presión atmosférica)

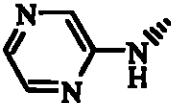
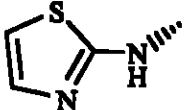
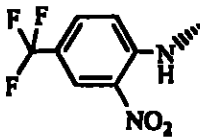
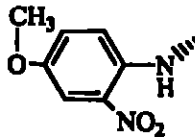
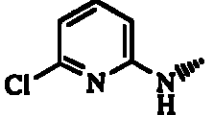
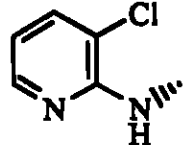
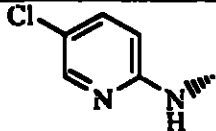
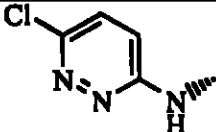
.

335

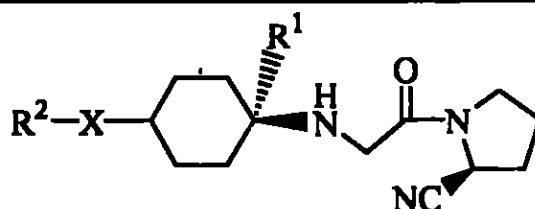
CUADRO 1A

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	· Sal	Propiedades físicas, etc
	1A-1		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 373 [M+H] ⁺
10	1A-2		H	2HCl	Polvo pardusco MS APCI (m/z) 328 [M+H] ⁺
	1A-3		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 353 [M+H] ⁺
	1A-4		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 396 [M+H] ⁺
15	1A-5		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 353 [M+H] ⁺
	1A-6		H	2HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 373 [M+H] ⁺
	1A-7		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 329 [M+H] ⁺
20	1A-8		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 407, 409 [M+H] ⁺
	1A-9		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 375 [M+H] ⁺
	1A-10		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 363 [M+H] ⁺

R2-X-C1CCCCC1[C@H](R1)NC(=O)N2CCCC2[C@H]2NCCN2

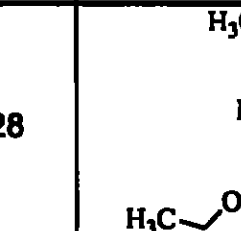
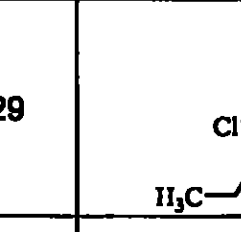
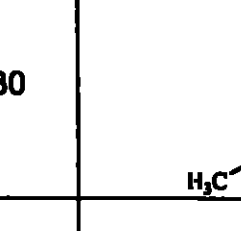
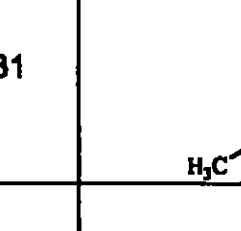
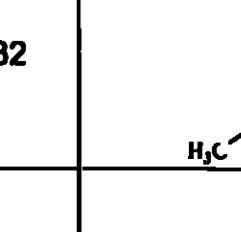
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-11		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 329 [M+H] ⁺
1A-12		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 334 [M+H] ⁺
1A-13		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 372 [M+H]
1A-14		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 440 [M+H]
1A-15		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 402 [M+H]
1A-16		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 364,362
1A-17		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 364,362
1A-18		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 364,362
1A-19		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 365,363

CUADRO 1A (C NTINUACION)



Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-20		H	2HCl	Polvero purificado MS APCI (m/z) 397
1A-21		H	2HCl	Polvero purificado MS APCI (m/z) 357
1A-22		H	2HCl	Polvero purificado MS APCI (m/z) 354
1A-23		H	2HCl	Polvero purificado MS APCI (m/z) 354
1A-24		H	2HCl	Polvero incoloro MS APCI (m/z) 378[M+H] ⁺
1A-25		H	2HCl	Polvero purificado MS APCI (m/z) 329
1A-26		H	HCl	Polvero pardusco MS APCI (m/z) 389[M+H]
1A-27		H	2HCl	Polvero incoloro MS APCI (m/z) 375[M+H] ⁺

CUADRO 1A (CONTINUACIÓN)

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-28		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 447[M+H] ⁺
1A-29		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 448[M+H] ⁺
1A-30		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 477[M+H] ⁺
1A-31		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 483[M+H] ⁺
1A-32		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 486[M+H] ⁺
1A-33		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 444[M+H] ⁺

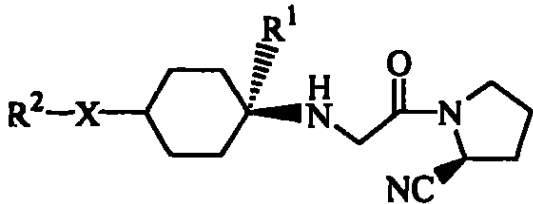
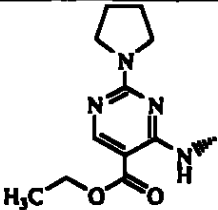
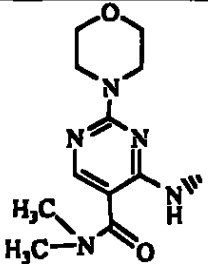
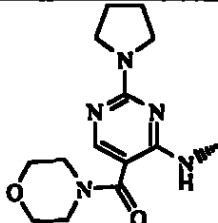
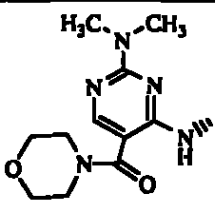
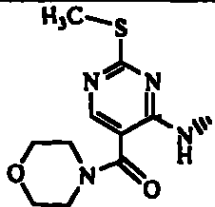
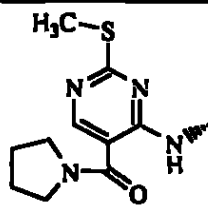
CUADR 1A (CONTINUACION)

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-34		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 470[M+H] ⁺
1A-35		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 485[M+H] ⁺
1A-36		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 511[M+H] ⁺
1A-37		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 485[M+H] ⁺
1A-38		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 488[M+H] ⁺
1A-39		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 472[M+H] ⁺

340

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

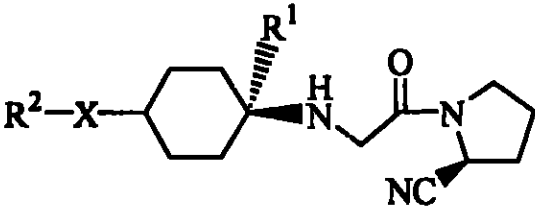
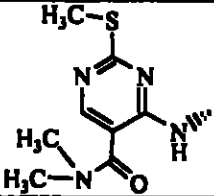
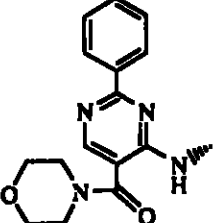
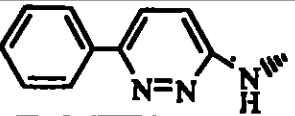
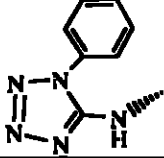
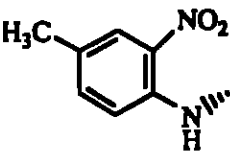
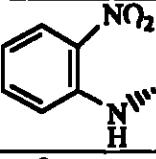
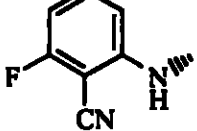
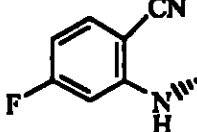
CUADRO 1A (CONTINUACION)

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-40		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 446[M+H] ⁺
1A-41		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 518[M+H] ⁺
1A-42		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 405
1A-43		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 395[M+H] ⁺
1A-44		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 386
1A-45		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 372
1A-46		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 370
1A-47		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 370

✓

10

15

20

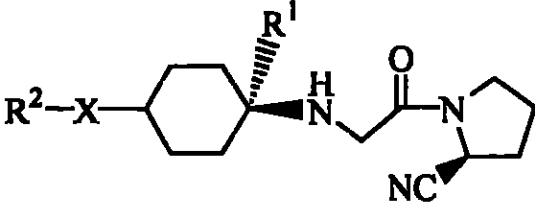
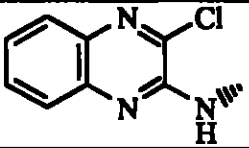
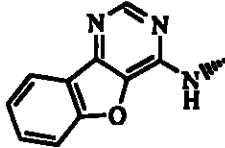
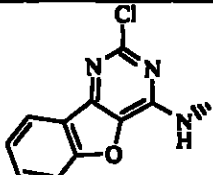
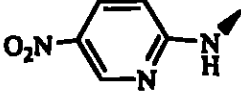
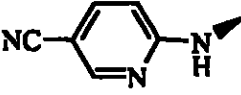
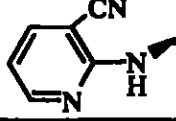
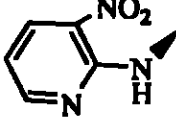
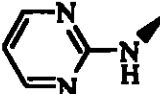
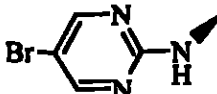
CUADR 1A (CONTINUACION)

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-57		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 413[M+H] ⁺
1A-58		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 419[M+H] ⁺
1A-59		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 453[M+H] ⁺
1A-60		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 373[M+H] ⁺
1A-61		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 353 [M+H] ⁺
1A-62		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 353 [M+H] ⁺
1A-63		H	2HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 373 [M+H] ⁺
1A-64		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 329 [M+H] ⁺
1A-65		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 409 [M+H] ⁺

343

[Handwritten signature]

CUADRO 1A (CONTINUACION)

5

10

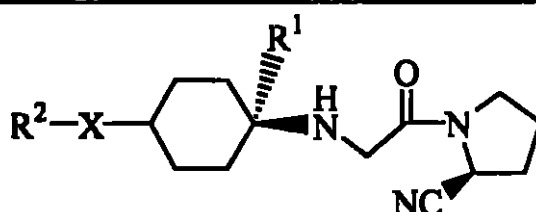
15

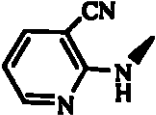
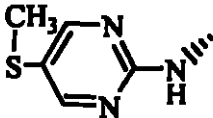
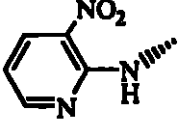
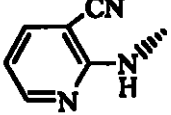
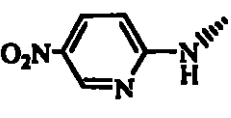
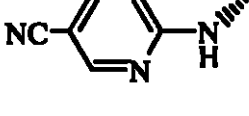
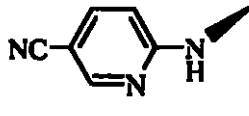
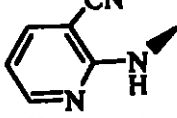
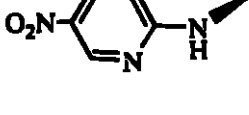
20

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-66		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 375 [M+H] ⁺
1A-67		Me	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 343 [M+H] ⁺
1A-68		Me	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 387[M+H] ⁺
1A-69		Me	2HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 387[M+H] ⁺
1A-70		Me	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H] ⁺
1A-71		Me	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H] ⁺
1A-72		Me	2HCl	Polvo pardusco MS APCI (m/z) 343 [M+H] ⁺
1A-73		Me	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 387[M+H] ⁺
1A-74		Me	2HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 387[M+H] ⁺
1A-75		Me	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H] ⁺

344

CUADR 1A (C NTINUACI N)



Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-76		Me	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H] ⁺
1A-77		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 405[M+H] ⁺
1A-78		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 403[M+H] ⁺
1A-79		CH ₂ OH	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 383[M+H] ⁺
1A-80		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 403[M+H] ⁺
1A-81		CH ₂ OH	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 383[M+H] ⁺
1A-82		CH ₂ OH	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 383[M+H] ⁺
1A-83		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 383[M+H] ⁺
1A-84		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 403[M+H] ⁺

CUADRO 1A (CONTINUACIÓN)

5

10

15

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1A-85		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 403[M+H] ⁺
1A-86		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 343 [M+H] ⁺
1A-87		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 421 [M+H] ⁺
1A-88		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 343 [M+H] ⁺
1A-89		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 367 [M+H] ⁺

346
28
/

CUADRO 1B

5

10

15

20

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-1		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 374[M+H] ⁺
1B-2		H	HCl	Cristal incoloro Descompuesto gradualmente alrededor del punto de fusión 233°C MS APCI (m/z) 354[M+H] ⁺
1B-3		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 397[M+H] ⁺
1B-4		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 374[M+H] ⁺
1B-5		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 344[M+H] ⁺
1B-6		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 410[M+H] ⁺
1B-7		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 364[M+H] ⁺
			Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 129-130°C (descomposición)
1B-8		LH	HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 376[M+H] ⁺
L1B-9		H	HCl	Incoloro MS APCI (m/z) 360[M+H] ⁺
1B-10		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 436[M+H] ⁺

347
10/1

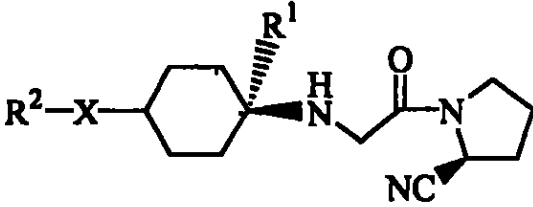
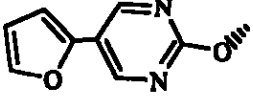
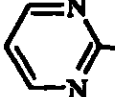
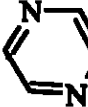
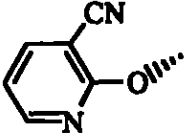
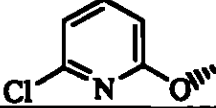
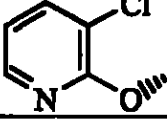
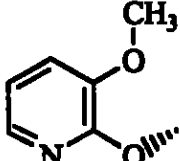
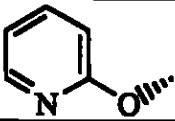
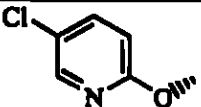
CUADRO 1B (CONTINUACION)

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-11		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 396[M+H] ⁺
1B-12		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 330 [M+H] ⁺
1B-13		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 373[M+H] ⁺
1B-14		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 330[M+H] ⁺
1B-15		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 354[M+H] ⁺
1B-16		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 365,363
1B-17		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 365,363
1B-18		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 359
1B-19		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 329
1B-20		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 365,363

Handwritten signature and number 1

CUADRO 1B (CONTINUACION)

5

10

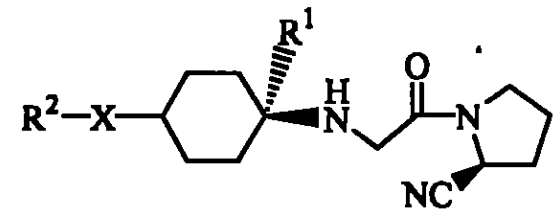
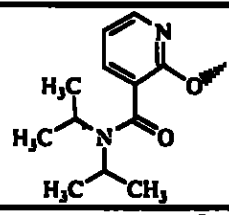
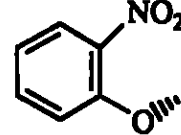
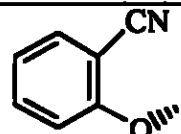
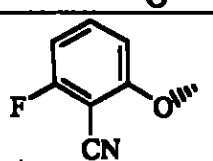
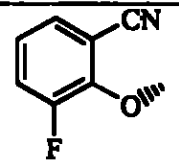
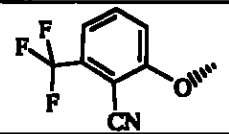
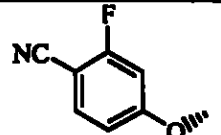
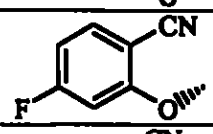
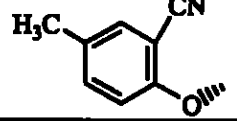
15

20

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-21		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 359
1B-22		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 330[M+H] ⁺
1B-23		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366,364
1B-24		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 355
1B-25		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 376[M+H] ⁺
1B-26		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 398
1B-27		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 358
1B-28		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366, 364
1B-29		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366, 364
1B-30		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 330

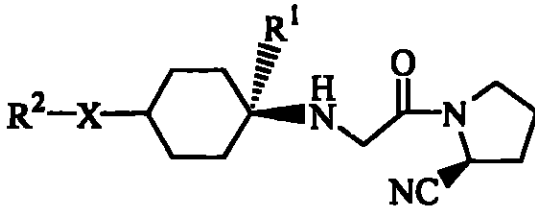
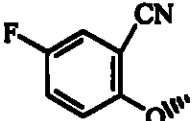
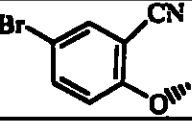
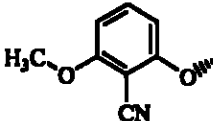
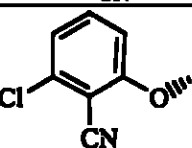
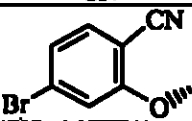
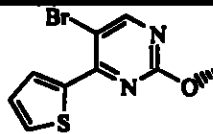
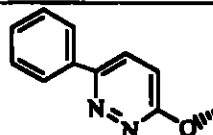
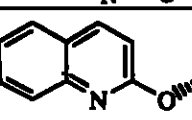
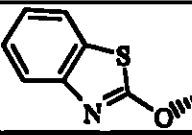
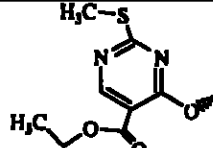
349
1

CUADRO 1B (CONTINUACION)

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-31		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 456
1B-32		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 373
1B-33		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 353[M+H]
1B-34		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 371[M+H]+
1B-35		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 371[M+H]+
1B-36		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 421[M+H]+
1B-37		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 371[M+H]+
1B-38		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 371[M+H]+
1B-39		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H]

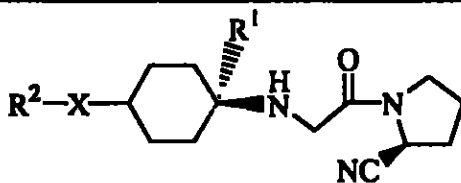
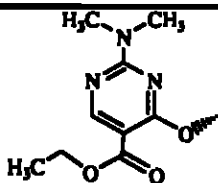
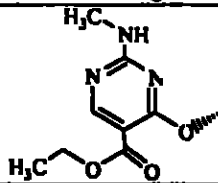
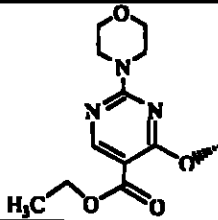
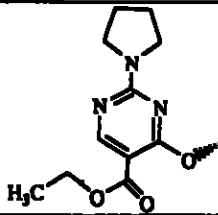
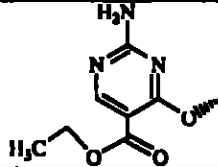
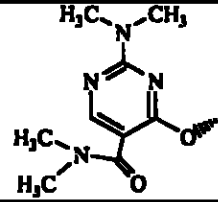
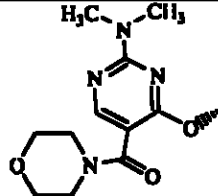
Handwritten signature or mark.

CUADRO 1B (CONTINUACION)

				
Ejemplo No	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-40		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 371[M+H]
1B-41		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 433,431[M+H]
1B-42		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 383[M+H]
1B-43		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 387[M+H]
1B-44		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 433, 431[M+H]
1B-45		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 492, 490
1B-46		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 406
1B-47		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 379
1B-48		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 385[M+H]+
1B-49		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 448

351

CUADRO 1B (CONTINUACION)

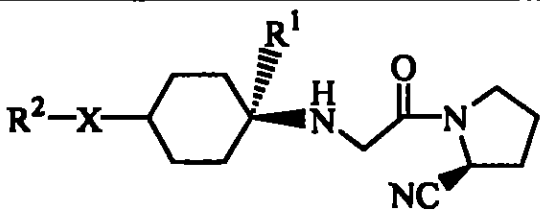
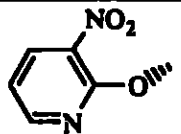
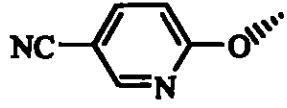
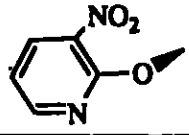
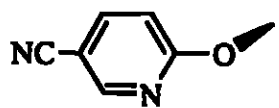
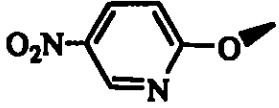
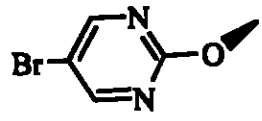
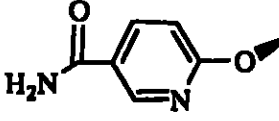
				
Ejemplo No	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-50		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 445
1B-51		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 431
1B-52		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 487
1B-53		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 471
1B-54		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 417
1B-55		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 444
1B-56		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 486

CUADRO 1B (C NTINUACION)

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
10	1B-57		H	2HCl	Poivo purificado MS APCI (m/z) 470
	1B-58		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 374 [M+H] ⁺
	1B-59		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 354 [M+H] ⁺
	1B-60		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 397 [M+H] ⁺
	1B-61		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 354 [M+H] ⁺
15	1B-62		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 408 [M+H] ⁺
	1B-63		H	HCl	Poivo amarillento MS APCI (m/z) 376 [M+H] ⁺
	1B-64		H	HCl	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 330 [M+H] ⁺
20					

CUADRO 1B (CONTINUACION)

5

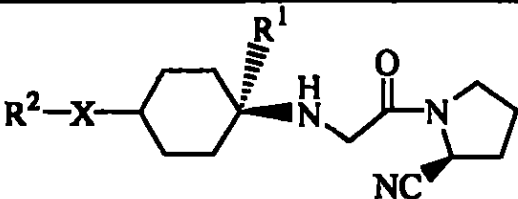
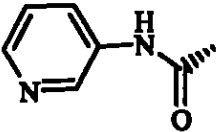
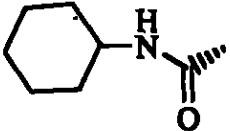
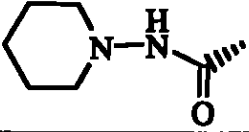
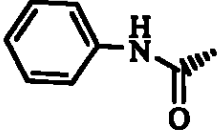
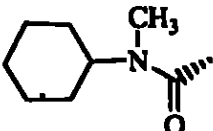
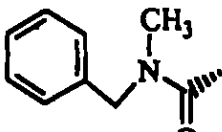
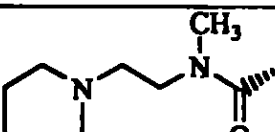
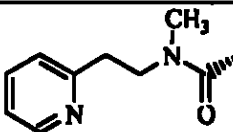
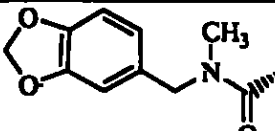
				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1B-65		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 388[M+H] ⁺
1B-66		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 368[M+H] ⁺
1B-67		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 388[M+H] ⁺
1B-68		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 368[M+H] ⁺
1B-69		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 388[M+H] ⁺
1B-70		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 424[M+H] ⁺
1B-71		Me	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 386[M+H] ⁺

10

15

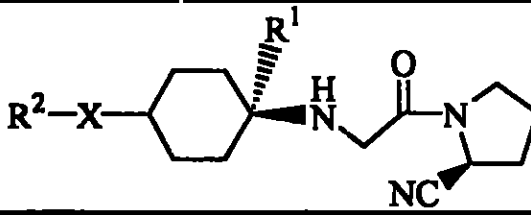
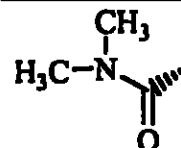
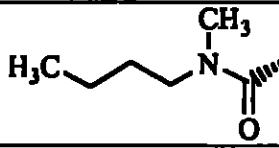
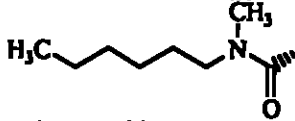
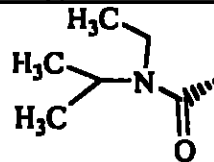
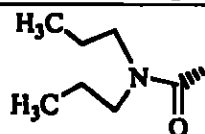
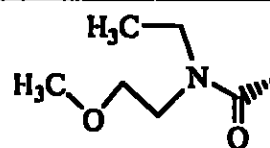
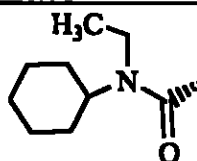
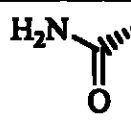
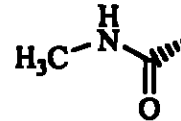
20

CUADRO 1C

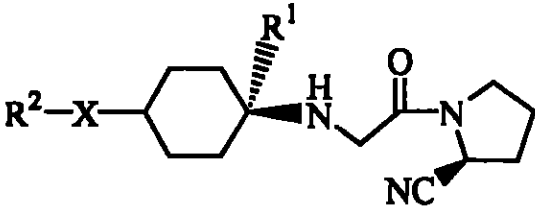
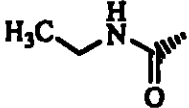
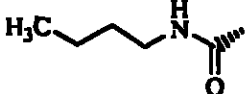
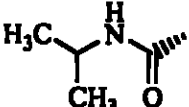
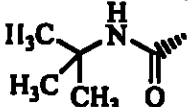
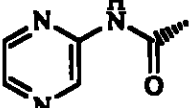
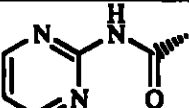
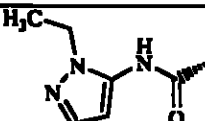
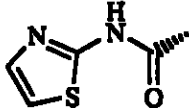
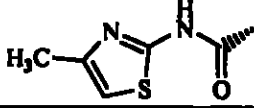
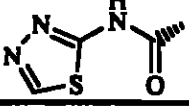
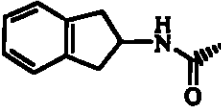
					
5	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
	1C-1		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 356[M+H] ⁺
	1C-2		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 361 [M+H]
10	1C-3		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 362
	1C-4		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 355[M+H] ⁺
15	1C-5		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 375 [M+H]
	1C-6		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 383[M+H] ⁺
	1C-7		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 404
20	1C-8		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 398 [M+H]
	1C-9		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 427

353
355

CUADR 1C (CONTINUACION)

				
Ejemplo No	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1C-10		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 211°C (descomposición) MS APCI (m/z) 307 [M+H]
1C-11		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 349
1C-12		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 377 [M+H]⁺
1C-13		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 349
1C-14		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 363[M+H]⁺
1C-15		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 385
1C-16		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 389 [M+H]⁺
1C-17		H	HCl	Estado de resina pardusca pálida purificada MS APCI (m/z) 279[M+H]⁺
1C-18		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 293[M+H]⁺

CUADRO 1C (C NTINUACI N)

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
10	1C-19		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 307[M+H] ⁺
	1C-20		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 335[M+H] ⁺
	1C-21		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 321[M+H] ⁺
	1C-22		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 335[M+H] ⁺
15	1C-23		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 357[M+H] ⁺
	1C-24		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 357[M+H] ⁺
	1C-25		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 373[M+H] ⁺
	1C-26		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 362[M+H] ⁺
20	1C-27		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 376[M+H] ⁺
	1C-28		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 363[M+H] ⁺
	1C-29		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 395 [M+H] ⁺

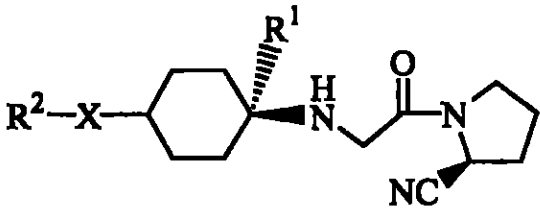
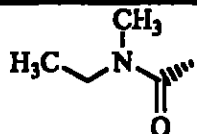
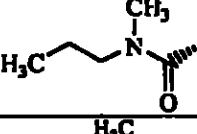
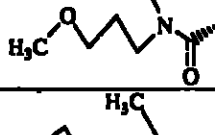
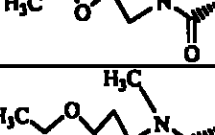
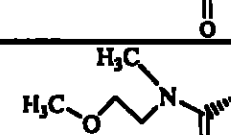
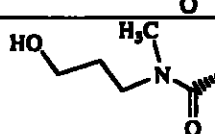
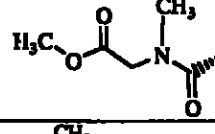
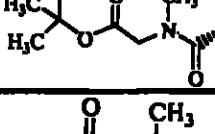
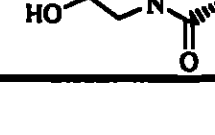
CUADRO 1C (CONTINUACION)

5

10

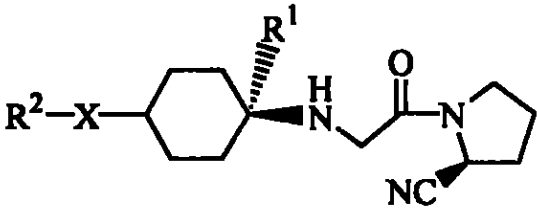
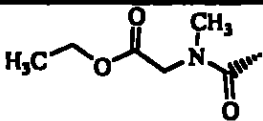
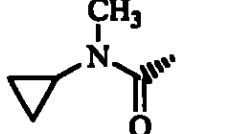
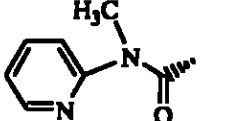
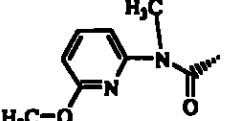
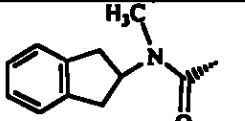
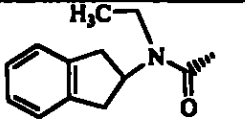
15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1C-30		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 321[M+H] ⁺
1C-31		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 335[M+H] ⁺
1C-32		H	HCl	Estado de resina pardusca purificada MS APCI (m/z) 365[M+H] ⁺
1C-33		H	HCl	Polvo pardusco pálido purificado MS APCI (m/z) 365[M+H] ⁺
1C-34		H	HCl	Estado de resina pardusca pálida purificada MS APCI (m/z) 379[M+H] ⁺
1C-35		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 351
1C-36		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 351
1C-37		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 365[M+H] ⁺
1C-38		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 407[M+H] ⁺
1C-39		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 351[M+H] ⁺

CUADRO 1C (CONTINUACION)

5

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1C-40		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 379[M+H] ⁺
1C-41		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 333[M+H] ⁺
1C-42		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 370 [M+H] ⁺
1C-43		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 400 [M+H] ⁺
1C-44		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 409 [M+H] ⁺
1C-45		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 423 [M+H] ⁺

10

15

CUADRO 1C (C NTINUACI N)

5

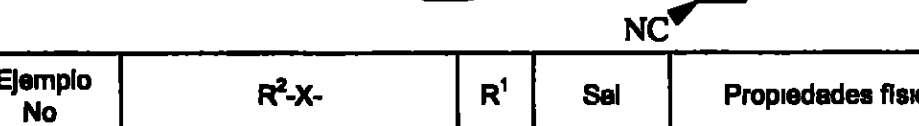
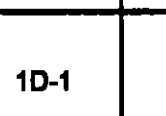
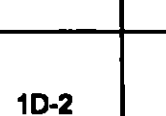
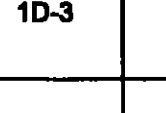
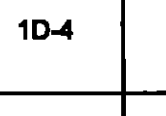
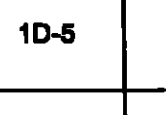
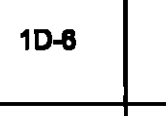
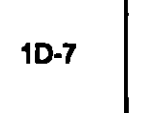
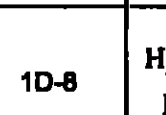
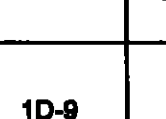
10

15

20

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1C-46		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 307[M+H] ⁺
1C-47		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 335 [M+H] ⁺
1C-48		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 479 [M+H] ⁺
1C-49		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 498 [M+H] ⁺
1C-50		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 492 [M+H] ⁺
1C-51		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 492 [M+H] ⁺
1C-52		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 452 [M+H] ⁺

CUADR 1D

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-1		H	HCl	Polvo Incoloro MS APCI (m/z) 333 [M+H] ⁺
1D-2		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 363
1D-3		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 377
1D-4		H	HCl	Polvo Incoloro MS APCI (m/z) 361 [M+H] ⁺
1D-5		H	HCl	Polvo Incoloro MS APCI (m/z) 347 [M+H] ⁺
1D-6		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 361 [M+H] ⁺
1D-7		H	HCl	Polvo Incoloro MS APCI (m/z) 375 [M+H] ⁺
1D-8		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 403[M+H] ⁺
1D-9		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 405[M+H] ⁺
1D-10		H	Forma libre	Polvo purificado MS APCI (m/z) 390

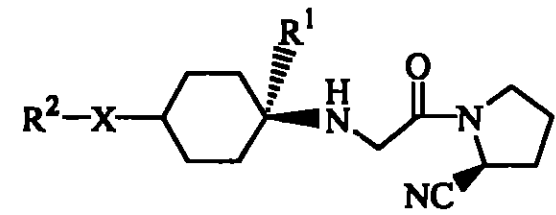
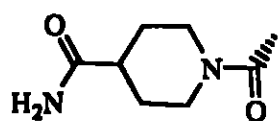
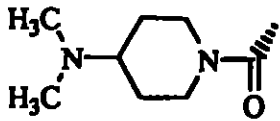
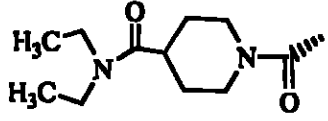
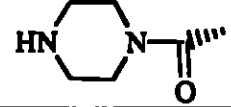
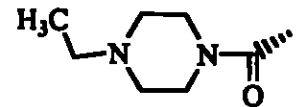
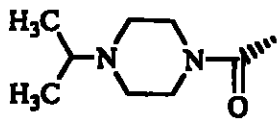
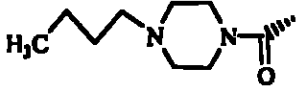
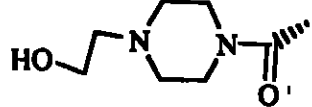
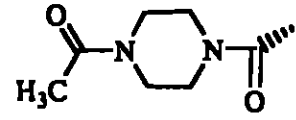
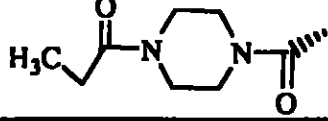
CUADR 1D (C NTINUACION)

5

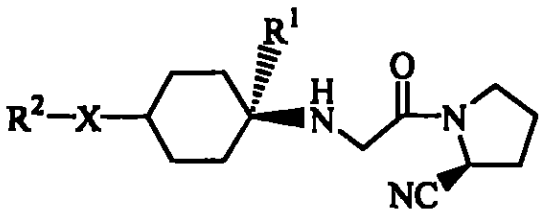
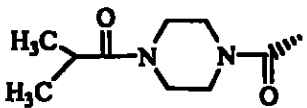
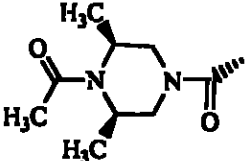
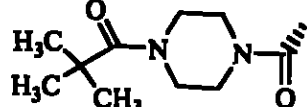
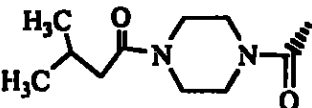
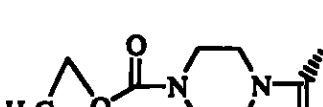
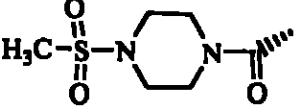
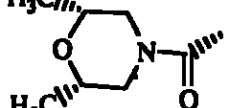
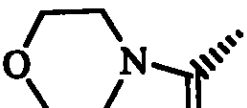
10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-11		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 390 [M+H] ⁺
1D-12		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 390[M+H] ⁺
1D-13		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 446 [M+H] ⁺
1D-14		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 348 [M+H] ⁺
1D-15		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 376
1D-16		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 390[M+H] ⁺
1D-17		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 404[M+H] ⁺
1D-18		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 392[M+H] ⁺
1D-19		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 390 [M+H]
1D-20		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 404

CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
10	1D-21		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 418
	1D-22		H	HCl	Polvo incoloro
	1D-23		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 432
	1D-24		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 432
15	1D-25		H	HCl	Cristal incoloro Descomposición gradual alrededor del punto de fusión 198°C MS APCI (m/z) 420 [M+H] ⁺
	1D-26		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 426[M+H] ⁺
	1D-27		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 207- 211°C MS APCI (m/z) 377 [M+H] ⁺
20	1D-28		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 219°C (descomposición) MS APCI (m/z) 349 [M+H] ⁺
				Acido metansul- fónico	Cristal incoloro Punto de fusión 217- 218°C (descomposición)

CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

5

10

15

20

Ejemplo No	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-37		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 423
1D-38		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 429 [M+H]⁺
1D-39		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 451 [M+H]⁺
1D-40		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 424
1D-41		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 438 [M+H]⁺
1D-42		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 458 [M+H]⁺
1D-43		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 454
1D-44		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 425
1D-45		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 426 [M+H]⁺

CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-72		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z) 467 [M+H] ⁺
1D-73		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 472 [M+H] ⁺
1D-74		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 514[M+H] ⁺
1D-75		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 377
1D-76		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 377
1D-77		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 484[M+H]
1D-78		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 376
1D-79		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 420[M+H] ⁺
1D-80		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 419 [M+H]

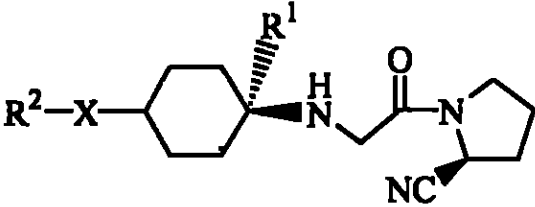
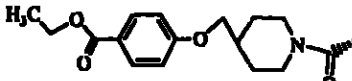
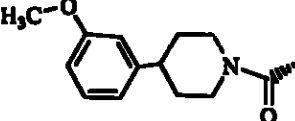
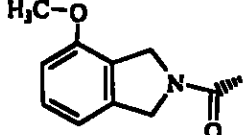
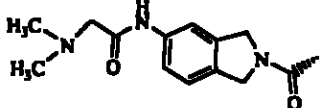
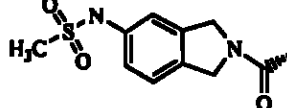
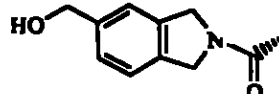
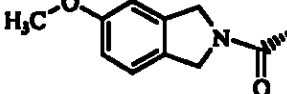
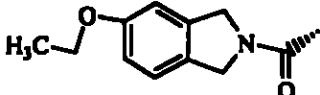
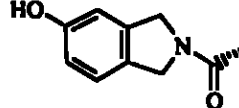
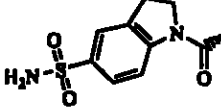
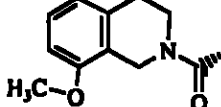
CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

5

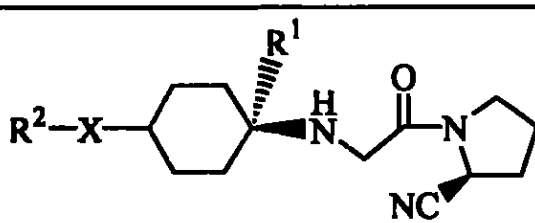
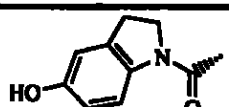
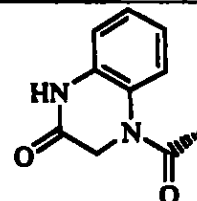
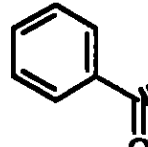
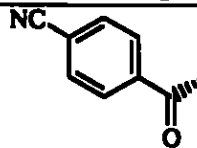
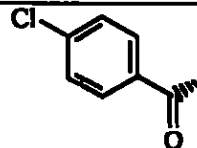
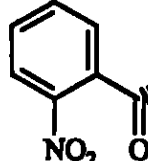
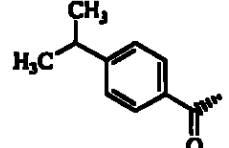
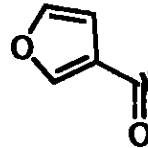
10

15

20

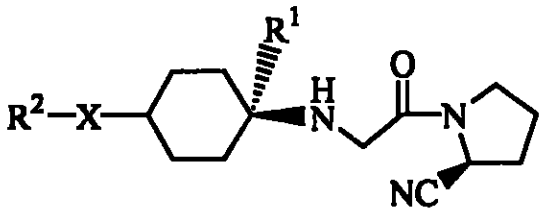
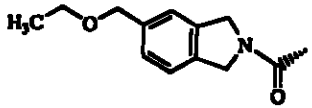
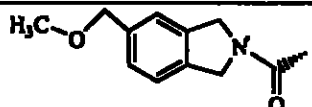
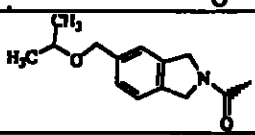
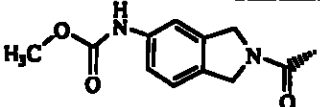
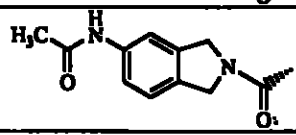
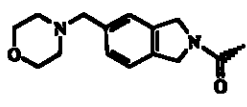
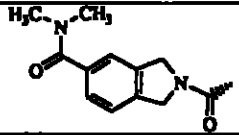
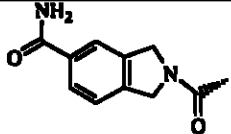
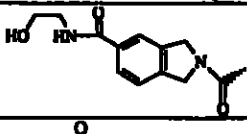
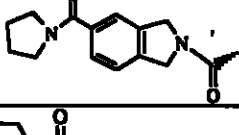
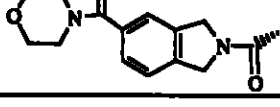
				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-81		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 524[M+H] ⁺
1D-82		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 453[M+H] ⁺
1D-83		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 411[M+H] ⁺
1D-84		H	2HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 481 [M+H] ⁺
1D-85		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 474 [M+H] ⁺
1D-86		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 411[M+H] ⁺
1D-87		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 411[M+H] ⁺
1D-88		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 425[M+H] ⁺
1D-89		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 397[M+H] ⁺
1D-90		H	Forma libre	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 460[M+H] ⁺
1D-91		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 425 [M+H] ⁺

CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-92		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 397 [M+H]
1D-93		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 410
1D-94		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 340 [M+H]
1D-95		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 365 [M+H]
1D-96		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 374[M+H]
1D-97		H	HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 385[M+H]
1D-98		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 382[M+H]
1D-99		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 330 [M+H]

CUADRO 1D (CONTINUACION)

372

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
10	1D-110		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 439 [M+H] ⁺
	1D-111		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 425 [M+H] ⁺
	1D-112		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 453 [M+H] ⁺
	1D-113		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 454 [M+H] ⁺
	1D-114		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 438 [M+H] ⁺
	1D-115		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 480 [M+H] ⁺
	1D-116		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 452 [M+H] ⁺
	1D-117		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 424 [M+H] ⁺
	1D-118		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 468 [M+H] ⁺
	1D-119		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 478 [M+H] ⁺
20	1D-120		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 494 [M+H] ⁺

CUADR 1D (CONTINUACION)

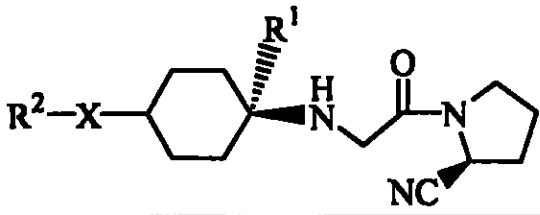
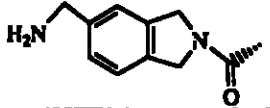
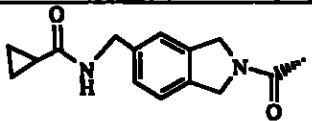
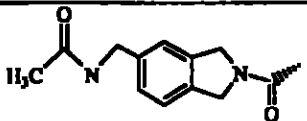
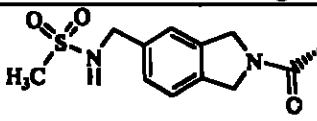
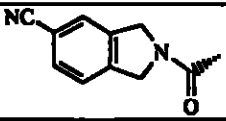
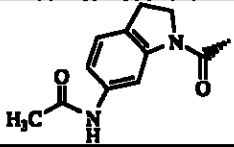
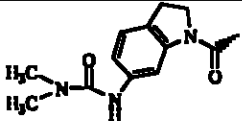
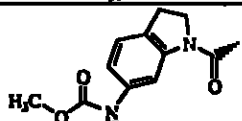
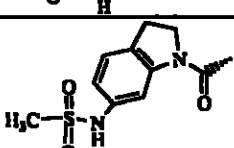
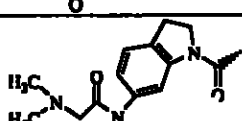
373

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-121		H	2HCl	Polvo Incoloro purificado MS APCI (m/z) 410
1D-122		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 478[M+H] ⁺
1D-123		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 452[M+H] ⁺
1D-124		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 488[M+H] ⁺
1D-125		H	HCl	Polvo Incoloro purificado MS APCI (m/z) 406 [M+H] ⁺
1D-126		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 438 [M+H] ⁺
1D-127		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 467 [M+H] ⁺
1D-128		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 454 [M+H] ⁺
1D-129		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 474 [M+H] ⁺
1D-130		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 481 [M+H] ⁺

CUADRO 1D (CONTINUACION)

5

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-131		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 424 [M+H]
1D-132		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 438 [M+H]
1D-133		H	HCl	Polvo amarillo pardusco MS APCI (m/z) 467 [M+H]
1D-134		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 454 [M+H]
1D-135		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 474 [M+H]
1D-136		H	2HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 481 [M+H]
1D-137		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 424 [M+H]
1D-138		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 468[M+H]+
1D-139		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 411[M+H]+
1D-140		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 468[M+H]+
1D-141		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 469 [M+H]

20

375

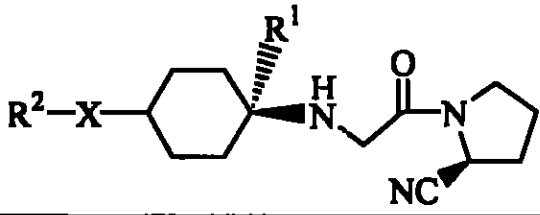
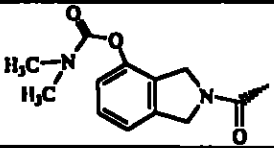
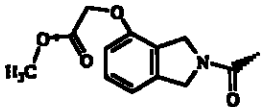
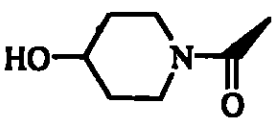
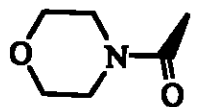
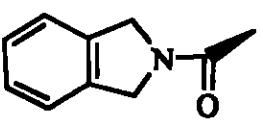
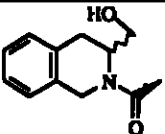
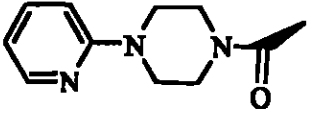
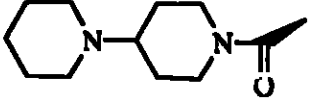
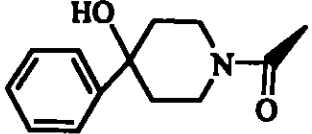
CUADR 1D (C NTINUACI N)

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-142		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 468[M+H] ⁺
1D-143		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 469[M+H] ⁺
1D-144		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 363 [M+H] ⁺
1D-145		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 349 [M+H] ⁺
1D-146		H	HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 381 [M+H] ⁺
1D-147		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 425 [M+H] ⁺
1D-148		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 425 [M+H] ⁺
1D-149		H	2HCl	Estado de resina incolora MS APCI (m/z) 430 [M+H] ⁺
1D-150		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 439 [M+H] ⁺

CUADRO 1D (CONTINUACIÓN)

5

Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
1D-151		H	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 438 [M+H] ⁺
1D-152		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 438 [M+H] ⁺

10

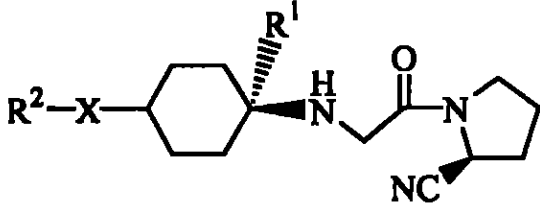
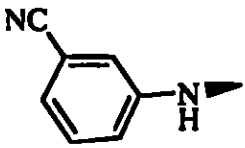
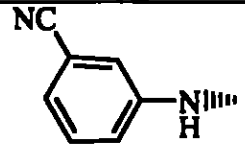
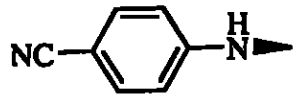
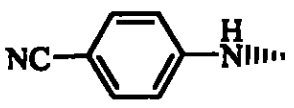
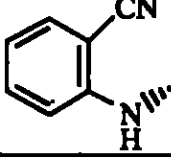
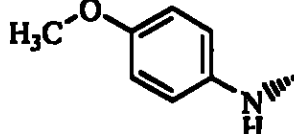
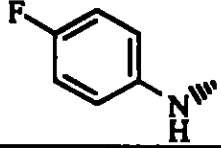
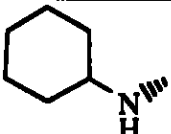
CUADRO 2

5

10

15

20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
2-1		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366
2-2		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366
2-3		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366
2-4		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366
2-5		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 366
2-6		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 371
2-7		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 359
2-8		Me	2HCl	Polvo purificado MS APCI (m/z) 347

CUADR 3

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
	3-1		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 370 [M+H] ⁺
10	3-2		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 370 [M+H] ⁺
	3-3		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 357 [M+H] ⁺
15	3-4		H	2HCl	Estado de resina MS APCI (m/z) 371 [M+H] ⁺
	3-5		H	2HCl	Estado de resina MS APCI (m/z) 371 [M+H] ⁺
20	3-6		H	2HCl	Estado de resina MS APCI (m/z) 400 [M+H] ⁺

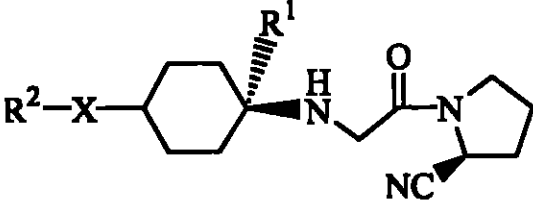
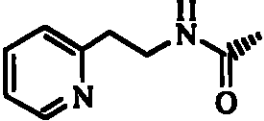
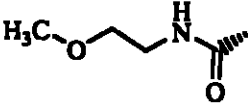
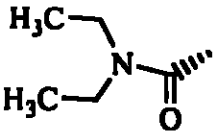
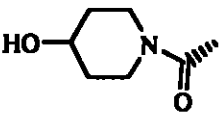
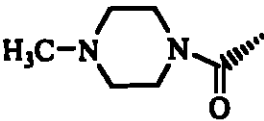
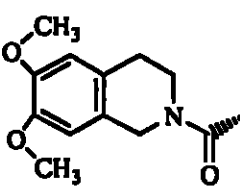
CUADRO 3 (CONTINUACIÓN)

5

10

15

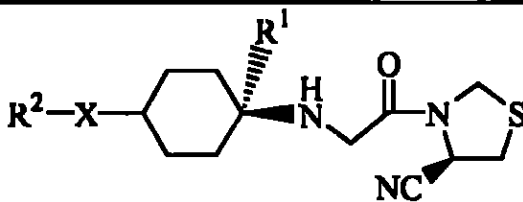
20

				
Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
3-7		H	2HCl	Estado de resina MS APCI (m/z) 384 [M+H] ⁺
3-8		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 337 [M+H] ⁺
3-9		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 335 [M+H] ⁺
3-10		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 363 [M+H] ⁺
3-11		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 362 [M+H] ⁺
3-12		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 455 [M+H] ⁺

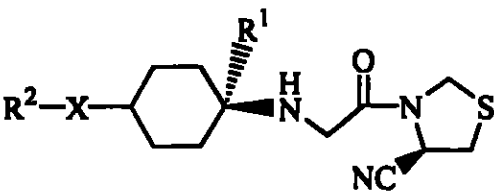
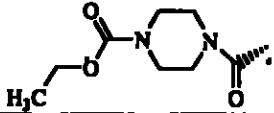
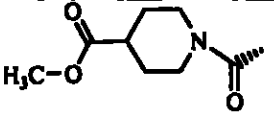
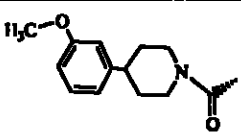
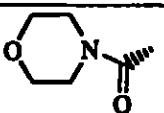
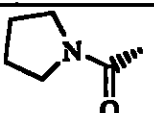
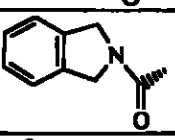
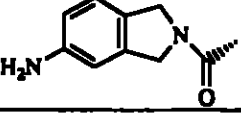
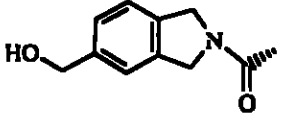
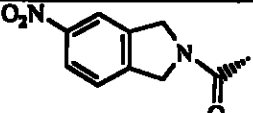
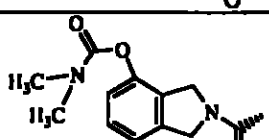
CUADR 4

5	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
	4-1		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 391 [M+H] ⁺
	4-2		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 346[M+H] ⁺
10	4-3		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 371 [M+H] ⁺
	4-4		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 414[M+H] ⁺
	4-5		H	HCl	Polvo incoloro Punto de fusión >300°C MS APCI (m/z) 347 [M+H] ⁺
	4-6		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 425 427 [M+H] ⁺
15	4-7		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 393 [M+H] ⁺
	4-8		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 381
	4-9		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 352 [M+H] ⁺
20	4-10		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 391 [M+H] ⁺
	4-11		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 392[M+H] ⁺

CUADRO 4 (C NTINUACION)

					
5 					

CUADRO 4 (CONTINUACION)

5					
	Ejemplo No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
10	4-23		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 438[M+H] ⁺
	4-24		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 423[M+H] ⁺
	4-25		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS APCI (m/z) 471[M+H] ⁺
	4-26		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 367[M+H] ⁺
	4-27		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 351[M+H] ⁺
15	4-28		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 399[M+H] ⁺
	4-29		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 414[M+H] ⁺
	4-30		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 429[M+H] ⁺
20	4-31		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 444[M+H] ⁺
	4-32		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 486[M+H] ⁺

CUADR 5

20

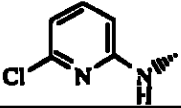
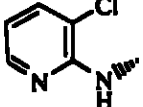
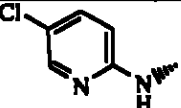
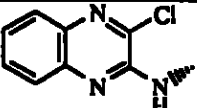
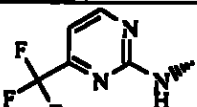
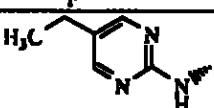
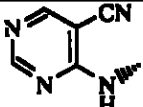
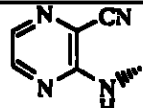
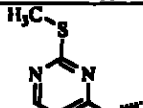
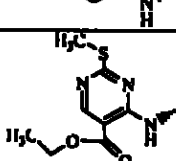
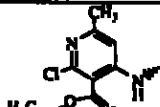
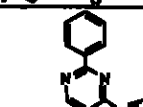
CUADRO 5 (CONTINUACION)

5

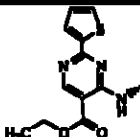
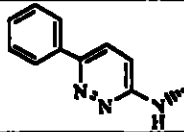
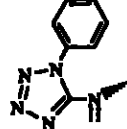
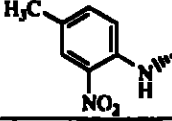
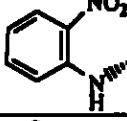
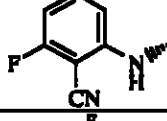
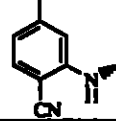
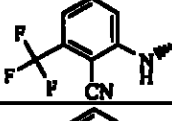
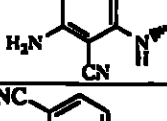
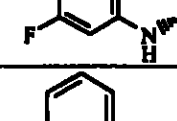
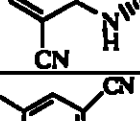
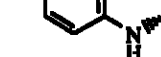
10

15

20

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
3-13		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 228,226
3-14		H	Forma libre	Acete MS APCI (m/z) 228,226
3-15		H	Forma libre	Acete MS APCI (m/z) 228,226
3-16		H	Forma libre	Acete
3-17		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 261
3-18		H	Forma libre	Acete MS APCI (m/z) 221
3-19		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 218
3-20		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 218
3-21		H	Forma libre	Acete amarillento MS APCI (m/z) 239[M+H] ⁺
3-22		H	Forma libre	Espuma amarillenta MS APCI (m/z) 311[M+H] ⁺
3-23		H	Forma libre	Acete amarillento MS APCI (m/z) 312[M+H] ⁺
3-24		H	Forma libre	Acete incoloro

CUADRO 5 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
3-25		H	Forma libre	Acelte incoloro
3-26		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 269
3-27		H	Forma libre	Acelte amarillento MS APCI (m/z) 259[M+H] ⁺
3-28		H	Forma libre	Acelte MS APCI (m/z) 250
3-29		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 236
3-30		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 234
3-31		H	Forma libre	Acelte MS APCI (m/z) 234
3-32		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 284
3-33		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 231
3-34		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 234
3-35		H	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión 99-102°C MS APCI (m/z) 216[M+H] ⁺
3-36		H	Forma libre	Resina amarillenta MS APCI (m/z) 234[M+H] ⁺

386

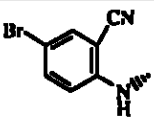
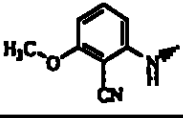
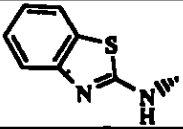
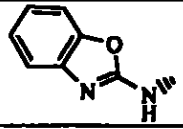
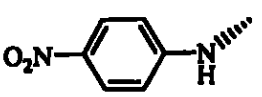
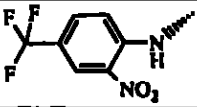
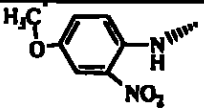
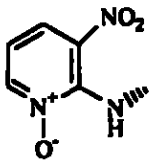
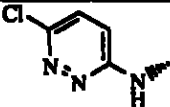
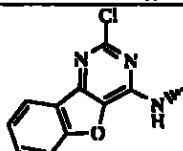
CUADR 5 (C NTINUACI N)

5

10

15

20

Ejemplo de referencia No	R ¹ -X-Y-	R ²	Sal	Propiedades físicas, etc
3-37		H	Forma libre	Polvo pardusco rojizo pálido MS APCI (m/z) 296, 294[M+H]
3-38		H	Forma libre	Polvo pardusco rojizo pálido MS APCI (m/z) 246[M+H]
3-39		H	Forma libre	Acete
3-40		H	Forma libre	Acete
3-41		H	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 135-136 5°C
3-42		H	Forma libre	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 242[M+H] ⁺
3-43		H	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 81 5-83 5°C
3-44		H	Forma libre	Líquido rojizo MS APCI (m/z) 266 [M+H]
3-45		H	Forma libre	Polvo rojizo oscuro MS APCI (m/z) 253[M+H]
3-46		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 229,227
3-47		H	Forma libre	Acete

287
16

CUADR 5 (C NTINUACI N)

5

10

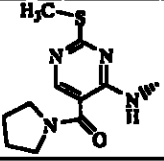
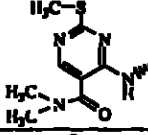
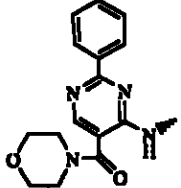
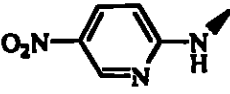
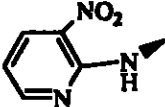
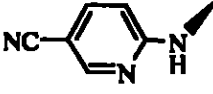
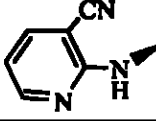
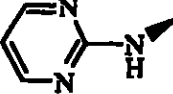
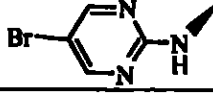
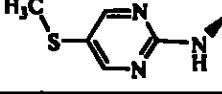
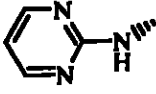
15

20

Ejemplo de referencia No	R ¹ -X-Y-	R ²	Sal	Propiedades físicas, etc
3-48		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 193
3-49		H	Forma libre	Aceite
3-50		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-51		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-52		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-53		H	Forma libre	Aceite amarillento
3-54		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-55		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-56		H	Forma libre	Aceite amarillento

CUADRO 5 (CONTINUACION)

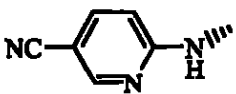
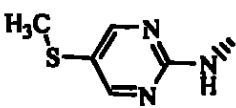
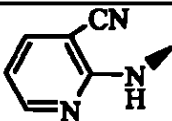
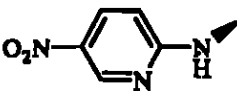
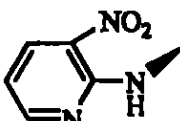
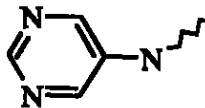
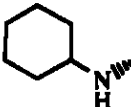
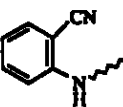
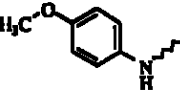
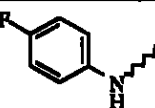
388

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	3-57		H	Forma libre	Espuma incolora
	3-58		H	Forma libre	Acete incoloro
	3-59		H	Forma libre	Acete incoloro
10	4		H	Forma libre	Sólido amarillento pálido Punto de fusión 153-155°C
	5-1		H	2HCl	Cristal amarillento Punto de fusión 219-222°C
	5-2		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 217 [M+H] ⁺
15	5-3		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 215-218°C
	5-4		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 245-250°C
	5-5		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 303°C
20	5-6		H	2HCl	Cristal amarillento Punto de fusión 234-237°C
	7-1		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 121-123°C

CUADRO 5 (CONTINUACIÓN)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
7-2		Me	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 164-166°C
7-3		Me	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 40-43°C
7-4		Me	Forma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 147-148°C
7-5		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 111-112°C
7-6		Me	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión 121-124°C
7-7		Me	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 58-59°C
7-8		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 182-184°C
7-9		Me	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión 76-79°C
7-10		CH ₂ OH	2HCl	Sólido amarillento pálido MS APCI (m/z) 267[M+H] ⁺
7-11		CH ₂ OH	2HCl	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 247[M+H] ⁺
7-12		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 267[M+H] ⁺

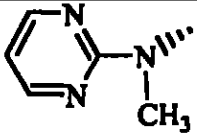
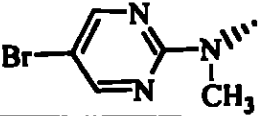
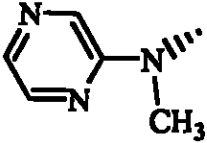
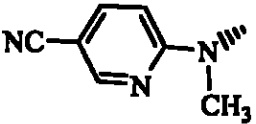
CUADRO 5 (CONTINUACION)

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	7-13		CH ₂ OH	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 247[M+H] ⁺
	7-14		CH ₂ OH	2HCl	Sólido amarillento pálido MS APCI (m/z) 269[M+H] ⁺
	7-15		CH ₂ OH	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 247[M+H] ⁺
10	7-16		CH ₂ OH	2HCl	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 247[M+H] ⁺
	7-17		CH ₂ OH	2HCl	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 267[M+H] ⁺
	7-18		CH ₂ OH	2HCl	Sólido amarillento pálido MS APCI (m/z) 267[M+H] ⁺
15	7-19		Me	2HCl	Estado de resina incolora MS APCI (m/z) 207 [M+H] ⁺
	7-20		Me	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 311
	7-21		Me		
20	7-22		Me		
	7-23		Me		

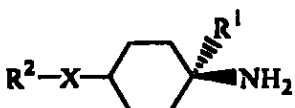
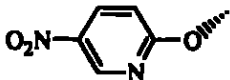
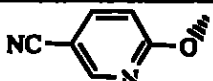
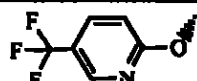
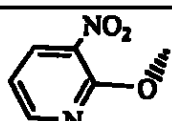
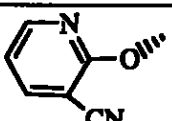
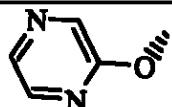
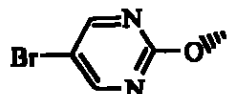
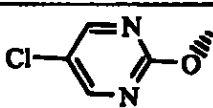
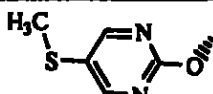
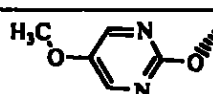
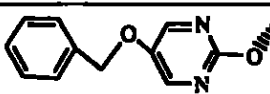
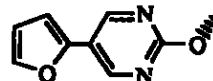
CUADRO 5 (CONTINUACION)

5

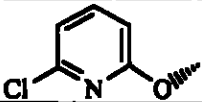
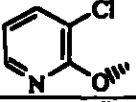
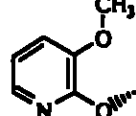
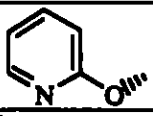
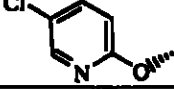
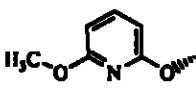
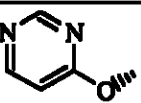
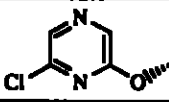
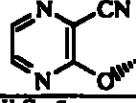
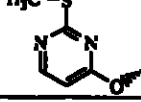
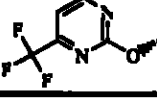
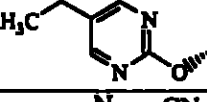
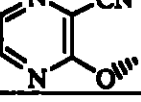
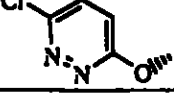
10

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
8-1		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 207 [M+H] ⁺
8-2		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 109-112°C
8-3		H	Forma libre	Resina pardusca pálida MS APCI (m/z) 207 [M+H] ⁺
8-4		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 85-87°C

CUADRO 6

				
Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
9-1		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 271°C
9-2		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 289°C
9-3		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 253-254°C
9-4		H	HCl	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 230°C
9-5		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 70-72°C
9-6		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 58-59°C
9-7		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 284°C (descomposición)
9-8		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 279-280°C (descomposición)
9-9		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 275°C (descomposición)
9-10		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 275-276°C (descomposición)
9-11		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 194°C
9-12		H	Forma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 222-223°C

CUADRO 6 (CONTINUACION)

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	9-13		H	Forma libre	Cristal Punto de fusión 91-94°C MS APCI (m/z) 229,227
	9-14		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 229,227
	9-15		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 223
10	9-16		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 193
	9-17		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 229,227
	9-18		H		
15	9-19		H	Forma libre	Aceite
	9-20		H		
	9-21		H		
20	9-22		H	Forma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 240 (M+H ⁺) ⁺
	9-23		H		
	9-24		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 222
	9-25		H	Forma libre	Aceite
	9-26		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 262,260

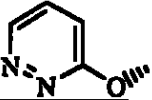
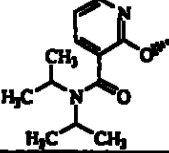
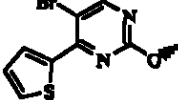
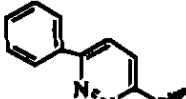
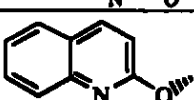
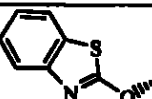
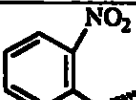
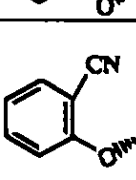
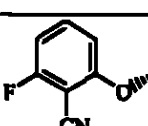
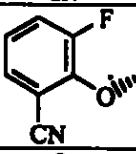
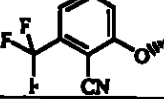
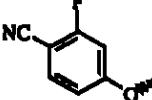
CUADR 6 (C NTINUACI N)

5

10

15

20

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
9-27		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 194
9-28		H	Forma libre	Acete MS APCI (m/z) 320
9-29		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 356,354
9-30		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 270
9-31		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 243
9-32		H	Forma libre	Acete
9-33		H	Forma libre	Polvo MS APCI (m/z) 237
9-34		H	HCl	Cstai incoloro Punto de fusión 215-218°C MS APCI (m/z) 217[M+H]
9-35		H	Forma libre	Acete amarillento
9-36		H	Forma libre	Acete amarillento
9-37		H	Forma libre	Acete amarillento
9-38		H	Forma libre	Acete incoloro

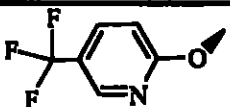
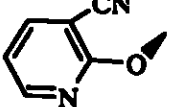
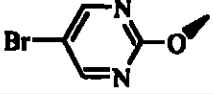
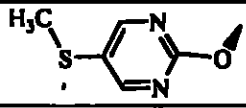
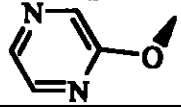
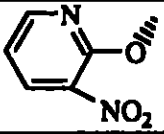
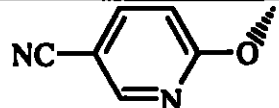
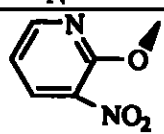
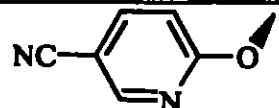
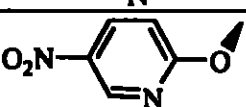
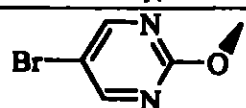
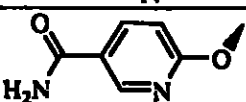
CUADR 6 (CONTINUACION)

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	9-39		H	Forma libre	Acetate incoloro
	9-40		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 253-254°C MS APCI (m/z) 231[M+H]
	9-41		H	HCl	Verde pálido Punto de fusión 270-285°C MS APCI (m/z) 235[M+H]
10	9-42		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 283-284°C MS APCI (m/z) 297, 295[M+H]
	9-43		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 246-247°C MS APCI (m/z) 247[M+H]
	9-44		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 285-294°C MS APCI (m/z) 251[M+H]
15	9-45		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión >300°C MS APCI (m/z) 297, 295[M+H]
	9-46		H	Forma libre	Semisólido pardusco pálido MS APCI (m/z) 194 [M+H] IR(cm-1) 3351
	9-47		H	HCl	Cristal amarillo pardusco Punto de fusión 238-240°C
20					

CUADRO 6 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
9-48		H	HCl	Cristal pardusco pálido Punto de fusión 180°C (descomposición)
9-49		H	Forma libre	
9-50		H	Forma libre	
9-51		H	Forma libre	
9-52		H	Forma libre	
9-53		H	Forma libre	
9-54		H	Forma libre	
9-55		H	Forma libre	
9-56		H	Forma libre	
9-57		H	Forma libre	
9-58		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 238 [M+H] ⁺
9-59		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 218 [M+H] ⁺

CUADR 6 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc	
5	9-60		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 234-235°C (descomposición)
	9-61		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 126°C
	9-62		H	HCl	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 206-207°C (descomposición)
	9-63		H	HCl	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 148-150°C (descomposición)
10	9-64		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 189-191°C (descomposición)
	10-2		Me	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 252[M+H] ⁺
	10-3		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 73-76°C
15	10-4		Me	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 252[M+H] ⁺
	10-5		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 88-89°C
	10-6		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 90-94°C
	10-7		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 97-100°C
20	10-8		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 150-154°C

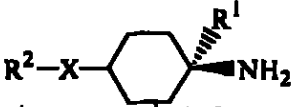
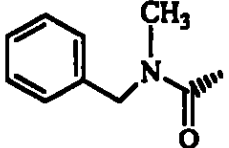
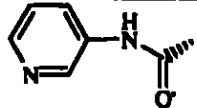
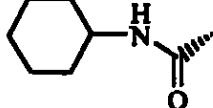
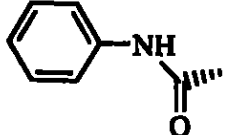
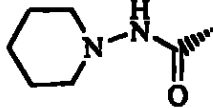
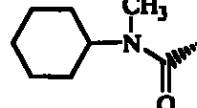
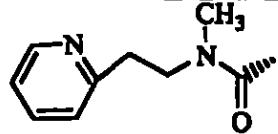
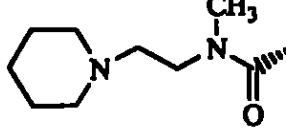
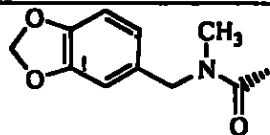
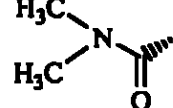
CUADRO 7

5

10

15

20

				
Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
11-1		H	HCl	Sólido incoloro Punto de fusión 150-153°C MS APCI (m/z) 247 [M+H] ⁺
11-2		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 294–295°C
11-3		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 185 5-186°C
11-4		H	HCl	Sólido incoloro Punto de fusión >300°C MS APCI (m/z) 219 [M+H] ⁺
11-5		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 163-166°C
11-6		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 239 [M+H]
11-7		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 262 [M+H]
11-8		H	Forma libre	Líquido incoloro
11-9		H	Forma libre	Líquido incoloro
11-10		H	Forma libre	Líquido MS APCI (m/z) 171 [M+H]

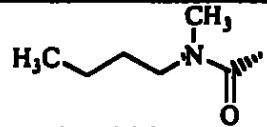
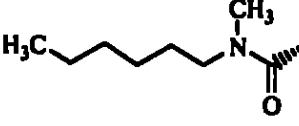
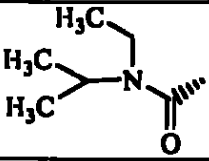
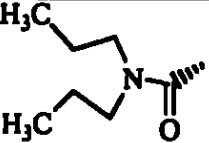
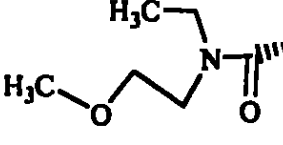
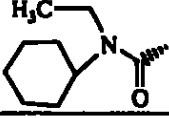
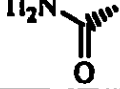
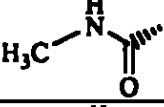
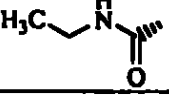
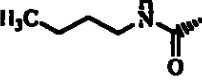
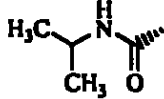
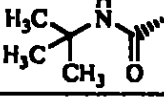
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

5

10

15

20

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
11-11		H	Forma libre	Aceite amarillento pálido MS APCI (m/z) 213
11-12		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 241 [M+H] ⁺
11-13		H	Forma libre	Aceite amarillento pálido MS APCI (m/z) 213
11-14		H	HCl	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 227[M+H] ⁺
11-15		H	Forma libre	Aceite amarillento pálido MS APCI (m/z) 229
11-16		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 253 [M+H] ⁺
11-17		H	HI	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 143[M+H] ⁺
11-18		H	Forma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 157
11-19		H	Forma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 171
11-20		H	Forma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 199
11-21		H	Forma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 185
11-22		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 142°C (descomposición) MS APCI (m/z) 199[M+H] ⁺

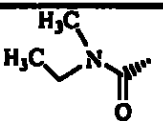
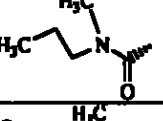
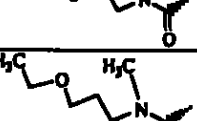
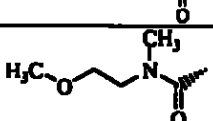
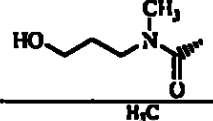
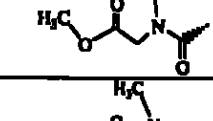
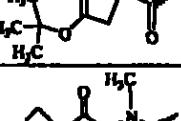
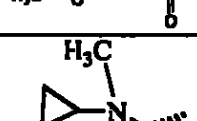
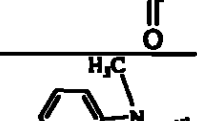
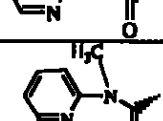
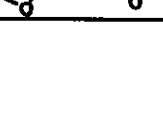
CUADR 7 (C NTINUACI N)

5

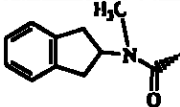
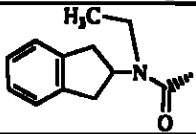
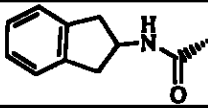
10

15

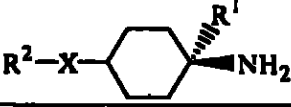
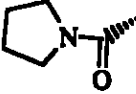
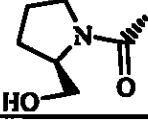
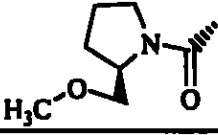
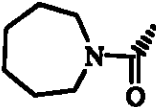
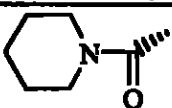
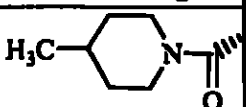
20

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
11-23		H	Forma libre	Acelte incoloro MS APCI (m/z) 185
11-24		H	Forma libre	Acelte incoloro MS APCI (m/z) 199
11-25		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 229[M+H] ⁺
11-26		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 229[M+H] ⁺
11-27		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 243[M+H] ⁺
11-28		H	Forma libre	Acelte incoloro MS APCI (m/z) 215
11-29		H	Forma libre	Acelte incoloro MS APCI (m/z) 215
11-30		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 229[M+H] ⁺
11-31		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 271[M+H] ⁺
11-32		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 243[M+H] ⁺
11-33		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 197[M+H] ⁺
11-34		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
11-35		H	Forma libre	Resina pardusca pálida

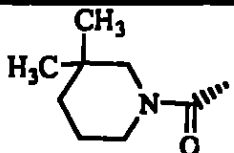
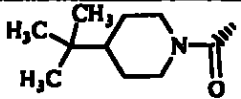
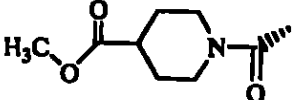
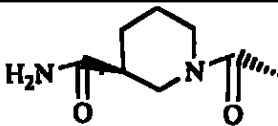
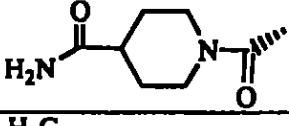
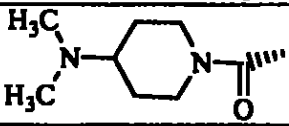
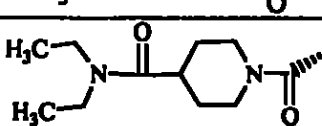
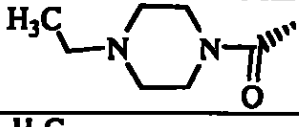
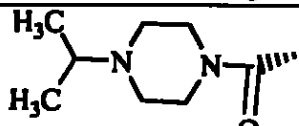
CUADRO 7 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
11-36		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
11-37		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
11-38		H	Forma libre	Resina pardusca pálida

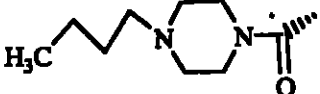
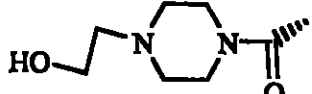
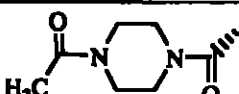
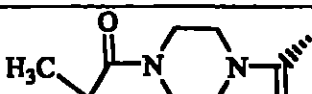
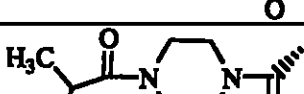
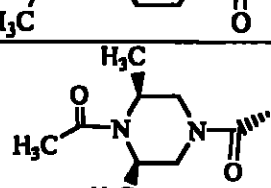
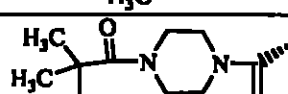
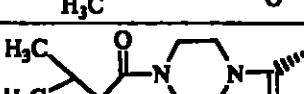
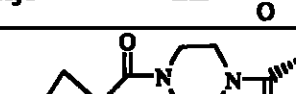
CUADRO 8

				
Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
12-1		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 197 [M+H] ⁺
12-2		H	Forma libre	Líquido incoloro
12-3		H	Forma libre	Aceite amarillento pálido MS APCI (m/z) 241
12-4		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 225 [M+H] ⁺
12-5		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 211 [M+H] ⁺
12-6		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 225 [M+H] ⁺

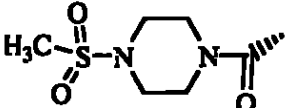
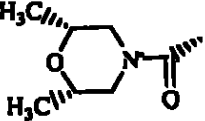
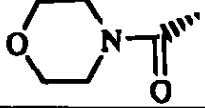
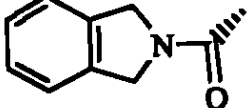
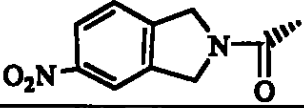
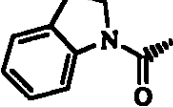
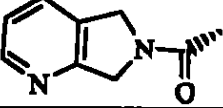
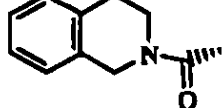
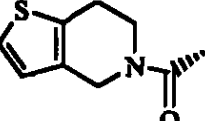
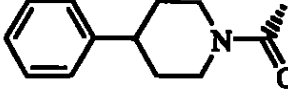
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
12-7		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 239 [M+H] ⁺
12-8		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 267 [M+H] ⁺
12-9		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 269 [M+H] ⁺
12-10		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 254
12-11		H	HCl	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 254 [M+H] ⁺
12-12		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 254 [M+H] ⁺
12-13		H	HCl	Resina incolora MS APCI (m/z) 310 [M+H] ⁺
12-14		H	Forma libre	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 240
12-15		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 254 [M+H] ⁺

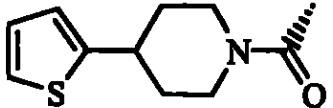
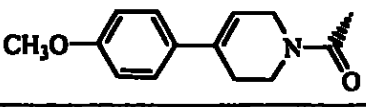
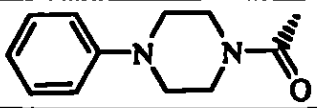
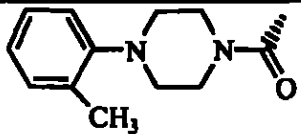
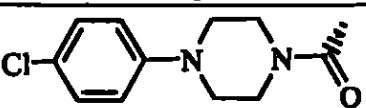
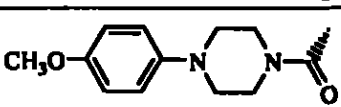
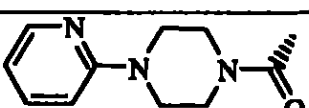
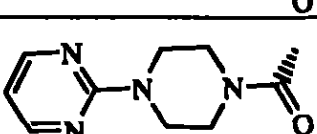
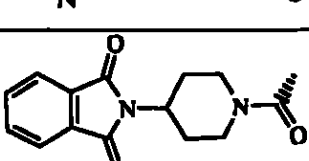
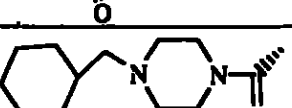
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
12-16		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 268[M+H] ⁺
12-17		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 256[M+H] ⁺
12-18		H	Forma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 254 [M+H]
12-19		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 93-96°C
12-20		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 242-245°C
12-21		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 282 [M+H]
12-22		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 173-176°C
12-23		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 135-137°C
12-24		H	Forma libre	Crstal incoloro Punto de fusión 90-92°C

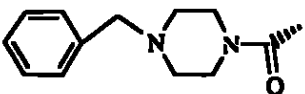
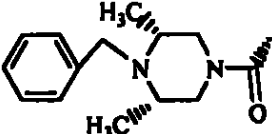
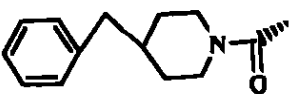
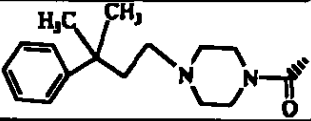
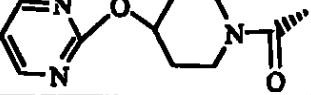
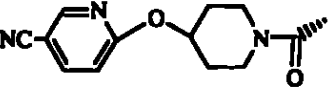
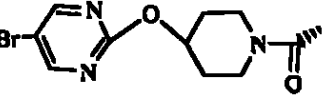
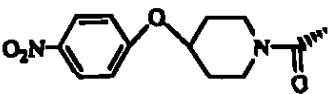
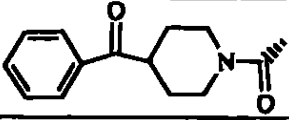
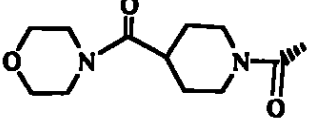
CUADR 8 (C NTINUACION)

Ejemplo de referencia	No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	12-25		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 152-153°C
	12-26		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 241 [M+H]
	12-27		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 75-80°C
10	12-28		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 170-173°C
	12-29		H	Forma libre	Acete incoloro MS APCI (m/z) 290 [M+H] ⁺
	12-30		H	HCl	Sólido pardusco pálido Punto de fusión 230-233°C
15	12-31		H	2HCl	Sólido amarillento pálido MS APCI (m/z) 246[M+H] ⁺
	12-32		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 150-155°C
	12-33		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 65-69°C
20	12-34		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 166-170°C

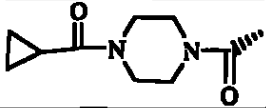
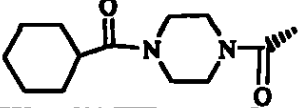
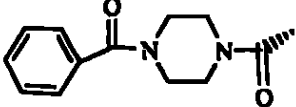
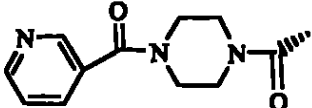
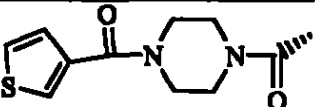
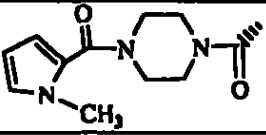
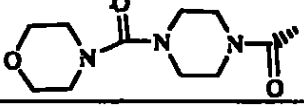
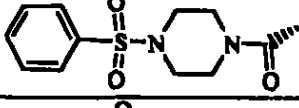
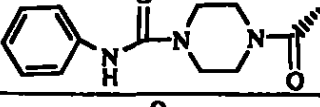
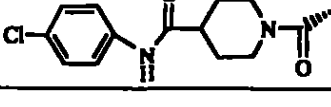
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5 12-35		H	For ma libre	Acete incoloro MS APCI (m/z) 293 [M+H] ⁺
12-36		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 315 [M+H] ⁺
12-37		H	For ma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 185-189°C
10 12-38		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 302 [M+H]
12-39		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 131-132°C
12-40		H	For ma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 81-83°C
12-41		H	For ma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 185-189°C
15 12-42		H	2HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 290[M+H] ⁺
12-43		H	HCl	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 356[M+H] ⁺
20 12-44		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 59-60°C

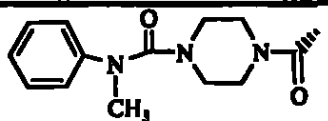
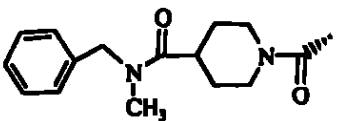
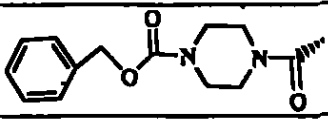
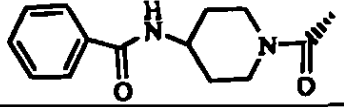
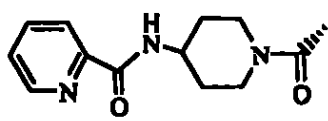
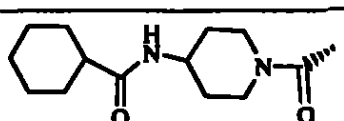
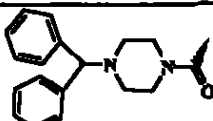
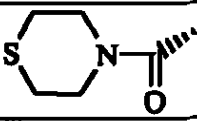
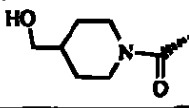
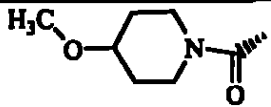
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5 12-45		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 302
12-46		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 330 [M+H]
12-47		H	For ma libre	Poivo incoloro MS APCI (m/z) 301
10 12-48		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 358
12-49		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 120-121°C
12-50		H	For ma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 119-120°C
15 12-51		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 144-145°C
12-52		H	For ma libre	Cristal amarillento Punto de fusión 140-141°C
12-53		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 110-111°C
20 12-54		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 97°C MS APCI (m/z) 324 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (C NTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5 12-55		H	For ma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 245-248°C
12-56		H	For ma libre	Sólido incoloro Punto de fusión 202-205°C
12-57		H	For ma libre	Crstal incoloro Punto de fusión 150-153°C
10 12-58		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 317 [M+H]
12-59		H	For ma libre	Crstal incoloro Punto de fusión. 158-162°C
12-60		H	For ma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 319 [M+H]
15 12-61		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 325 [M+H] ⁺
12-62		H	For ma libre	Crstal incoloro Punto de fusión 148-150°C
12-63		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 331 [M+H] ⁺
20 12-64		H	For ma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 364 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (CONTINUACIÓN)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5 12-65		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 345 [M+H] ⁺
12-66		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 358 [M+H] ⁺
12-67		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 70°C
10 12-68		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 188-190°C
12-69		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión 180°C (descomposición) MS APCI (m/z) 331 [M+H] ⁺
12-70		H	Forma libre	Cristal ligeramente pardusco Punto de fusión 214-216°C
15 12-71		H	Forma libre	Líquido incoloro MS APCI (m/z) 378[M+H] ⁺
12-72		H	HCl	Pólvo incoloro MS APCI (m/z) 229 [M+H] ⁺
12-73		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 241
20 12-74		H	Forma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 241

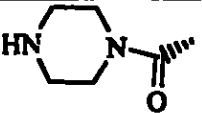
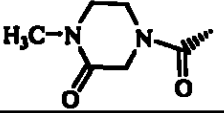
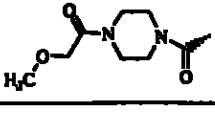
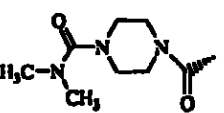
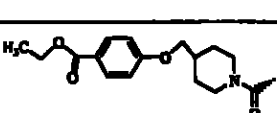
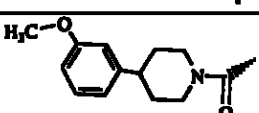
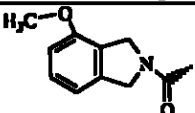
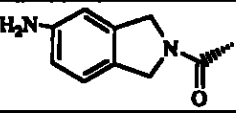
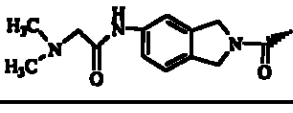
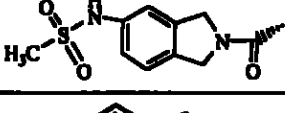
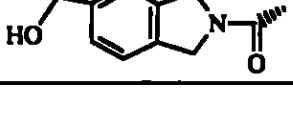
CUADRO 8 (CONTINUACIÓN)

5

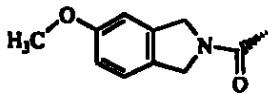
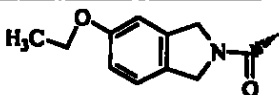
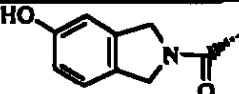
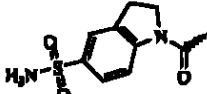
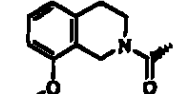
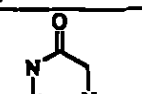
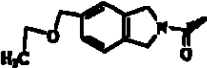
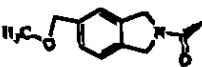
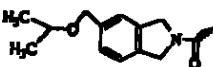
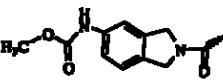
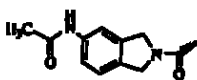
10

15

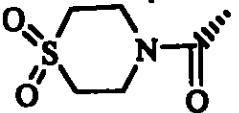
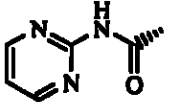
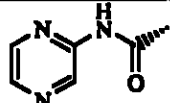
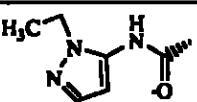
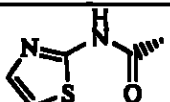
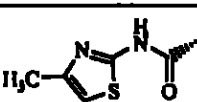
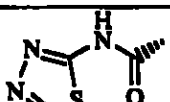
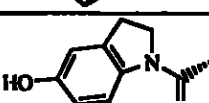
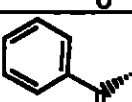
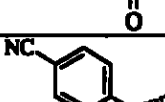
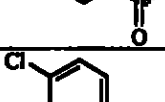
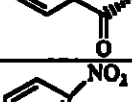
20

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
12-75		H	Forma libre	
12-76		H	Forma libre	Acetate incoloro MS APCI (m/z) 240
12-77		H	Forma libre	Pulvo incoloro MS APCI (m/z) 284[M+H] ⁺
12-78		H	Forma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión 99-104°C MS APCI (m/z) 283[M+H] ⁺
12-79		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 389[M+H] ⁺
12-80		H	Forma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 317[M+H] ⁺
12-81		H	Forma libre	Pulvo incoloro MS APCI (m/z) 275[M+H] ⁺
12-82		H	Forma libre	Espuma incolora
12-83		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
12-84		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
12-85		H	Forma libre	Resina pardusca pálida

CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
12-86		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 275[M+H] ⁺
12-87		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 289[M+H] ⁺
12-88		H	HCl	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 261 [M+H] ⁺
12-89		H	HCl	Sólido incoloro Punto de fusión 277-279°C MS APCI (m/z) 324 [M+H] ⁺
12-90		H	HCl	Sólido incoloro MS APCI (m/z) 289 [M+H] ⁺
12-91		H	For ma libre	Cristal incoloro MS APCI (m/z) 274
12-92		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
12-93		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
12-94		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
12-95		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
12-96		H	For ma libre	Resina pardusca pálida

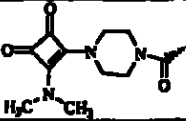
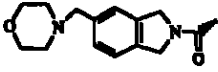
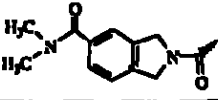
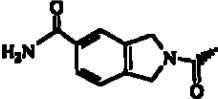
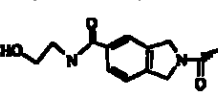
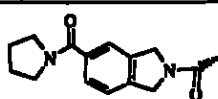
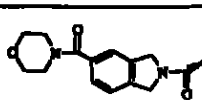
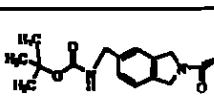
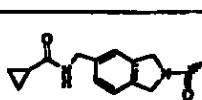
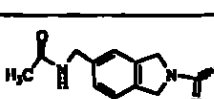
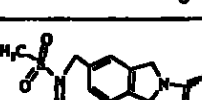
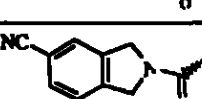
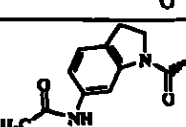
CUADR 8 (C NTINUACI N)

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	12-97		H	For ma libre	Cnstal incoloro Punto de fusión 152-153°C
	13-1		H	For ma libre	Aceite pardusco MS APCI (m/z) 221 [M+H] ⁺
	13-2		H	For ma libre	Polvo amarillento pálido MS APCI (m/z) 221 [M+H] ⁺
10	13-3		H	For ma libre	Aceite amarillento pálido MS APCI (m/z) 237 [M+H] ⁺
	13-4		H	For ma libre	Polvo pardusco MS APCI (m/z) 226 [M+H] ⁺
	13-5		H	For ma libre	Aceite pardusco MS APCI (m/z) 240 [M+H] ⁺
15	13-6		H	For ma libre	Aceite pardusco MS APCI (m/z) 227 [M+H] ⁺
	13-7		H	HBr	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 261 [M+H] ⁺
	13-8		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 204 [M+H]
20	13-9		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 229 [M+H]
	13-10		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 238 [M+H]
	13-11		H	For ma libre	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 249 [M+H]

CUADRO 8 (C NTINUACI N)

	Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	13-12		H	For ma libre	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 246 [M+H]
	13-13		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 194 [M+H]
	13-14		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 210 [M+H]
10	13-15		H	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 260 [M+H]
	13-16		H	2HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 205[M+H]
	13-17		M e	HI	Polvo amarillento MS APCI (m/z) 227 [M+H]
15	13-18		H	For ma libre	Semisólido incoloro MS APCI (m/z) 270 [M+H]
	13-19		H	For ma libre	Semisólido incoloro MS APCI (m/z) 312 [M+H]
	13-20		H	For ma libre	Resina incolora MS APCI (m/z) 298 [M+H]
20	13-21		H	For ma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 332 [M+H]
	13-22		H	HCl	Polvo incoloro Punto de fusión >300°C MS APCI (m/z) 336 [M+H]

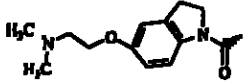
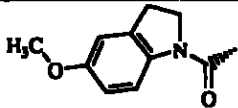
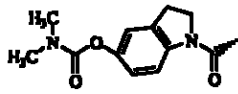
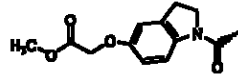
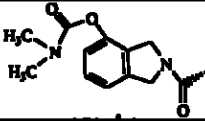
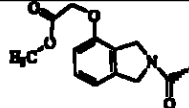
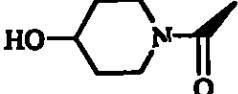
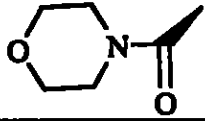
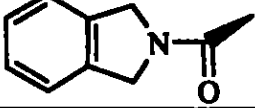
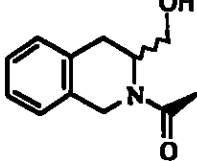
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5		H	HI	Polvo pardusco
		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
10		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
15		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 342 [M+H] ⁺
20		H	HI	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 315 [M+H] ⁺
		H	HI	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 352 [M+H] ⁺
		H	HI	Polvo pardusco pálido
		H	For ma libre	Aceite pardusco

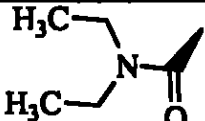
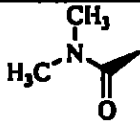
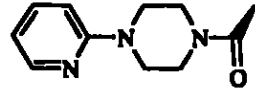
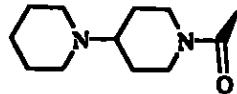
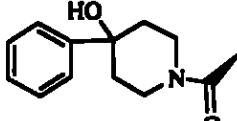
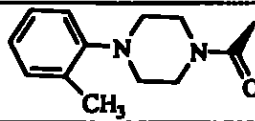
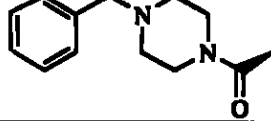
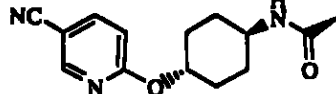
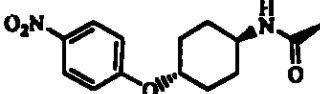
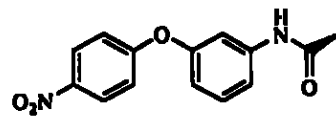
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia	No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5	13-36		H	For ma libre	Aceite pardusco
	13-37		H	For ma libre	Aceite pardusco
	13-38		H	For ma libre	Aceite pardusco
10	13-39		H	For ma libre	Aceite pardusco
	13-40		H	For ma libre	Aceite pardusco
	13-41		H	For ma libre	
15	13-42		H	HI	Polvo pardusco
	13-43		H	For ma libre	
	13-44		H	For ma libre	
20	13-45		H	HI	Polvo pardusco
	13-46		H	For ma libre	

CUADR 8 (CONTINUACIÓN)

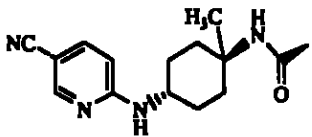
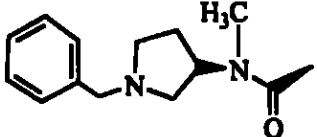
Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
13-47		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión 199-202°C MS APCI (m/z) 332 [M+H] ⁺
13-48		H	Forma libre	Polvo pardusco pálido MS APCI (m/z) 275 [M+H] ⁺
13-49		H	Forma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 332 [M+H] ⁺
13-50		H	Forma libre	Polvo incoloro
13-51		H	Forma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 332 [M+H] ⁺
13-52		H	Forma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 333 [M+H] ⁺
14-1		H	HCl	Resina incolora MS APCI (m/z) 227 [M+H] ⁺
14-2		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 213 [M+H] ⁺
14-3		H	Forma libre	Cristal rojizo pálido Punto de fusión 144-145°C
14-4		H	Forma libre	Aceite incoloro MS APCI (m/z) 289 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (CONTINUACIÓN)

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
5		H	HCl	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 199 [M+H] ⁺
		H	For ma libre	Acete amariiento pálido MS APCI (m/z) 171 [M+H] ⁺
		H	For ma libre	Acete incoloro MS APCI (m/z) 289 [M+H] ⁺
10		H	2HCl	Polvo pardusco MS APCI (m/z) 294 [M+H] ⁺
		H	For ma libre	Polvo incoloro MS APCI (m/z) 303 [M+H] ⁺
		H	For ma libre	Acete incoloro MS APCI (m/z) 302 [M+H] ⁺
15		H	For ma libre	Acete incoloro MS APCI (m/z)
		H	For ma libre	Crítal incoloro Punto de fusión 188-193°C
		H	For ma libre	Crítal amariiento pálido Punto de fusión 194-196°C
20		H	For ma libre	Resina ligeramente amariienta MS APCI (m/z) 356 [M+H] ⁺

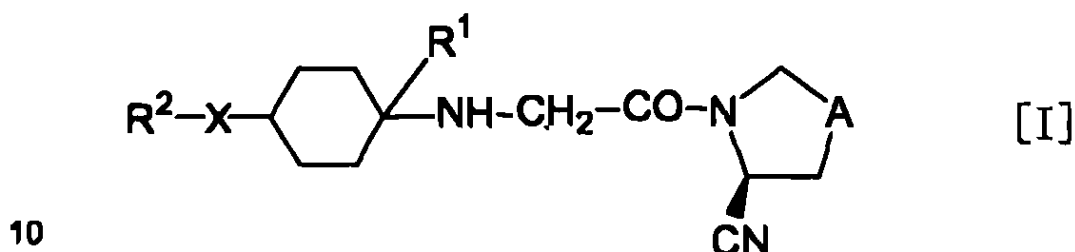
CUADR 8 (CONTINUACION)

5

Ejemplo de referencia No	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc
14-15		H	For ma libre	Resina ligeramente amarillenta MS APCI (m/z) 356 [M+H] ⁺
14-16		H	For ma libre	Acetate pardusco MS APCI (m/z) 316 [M+H] ⁺

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1 - Un compuesto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, representado por la fórmula [I]



- caracterizado porque A representa -CH₂- o -S-, R¹ representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior, X representa -N(R³)-, -O- o -CO-, en donde R³ representa
- 15 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R² representa (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tncíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tncíclico, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 20 2 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R² es (1) un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, y se seleccionan de los sustituyentes del grupo A mencionados más adelante, en donde la porción de

grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, o trícíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o trícíclico, o (2) un grupo amino que puede tener 1 ó 2 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de los sustituyentes del grupo B mencionados más adelante,

5 siendo los sustituyentes del grupo A un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo oxidilo, grupo amino, grupo carbamilo, grupo aminosulfonilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo alcanilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo

10 alcoxi inferior sustituido con alcoxycarbonilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior sustituido con alcoxycarbonilo inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alcoxi inferior sustituido con dialquilamino inferior, un grupo dialquilaminocarboxilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido por grupos seleccionados de grupo amino, grupo

15 carbamilo, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo amino mono- o di-sustituido, un grupo amino mono- o di-sustituido, un grupo carbamilo mono- o di-sustituido, un grupo cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, un -CO- cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - cicloalquilo inferior sustituido o no

20 sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un -O- fenilo sustituido o no sustituido, un -CO- fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior -O- fenilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilsulfonilo sustituido o no sustituido, un grupo

alcoxi inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alcóxicarbonilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, 5 un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y un grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no 10 sustituido, y siendo los sustituyentes del grupo B un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior; un grupo alquilo inferior sustituido con alcóxicarbonilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo carboxialquilo inferior; un grupo cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, un 15 grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo bicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y un grupo alquilo inferior - grupo 20 heterocíclico bicíclico sustituido o no sustituido

3 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque cuando el "sustituyente seleccionado de los sustituyentes del grupo A" es un grupo aminoalquilo inferior mono- o di-

sustituido, un grupo amino mono- o di-sustituido o un grupo carbamilo mono- o di-sustituido, entonces el sustituyente tiene sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo C mencionado más adelante, cuando el "sustituyente seleccionado de los sustituyentes del grupo A" es un grupo

5 cicloalquilo inferior sustituido, un -CO- cicloalquilo inferior sustituido, un grupo alquilo inferior - cicloalquilo inferior sustituido, un grupo fenilo sustituido, un -O- fenilo sustituido, un -CO- fenilo sustituido, un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido, un grupo alquilo inferior -O- fenilo sustituido, un grupo fenilsulfonilo sustituido, un grupo alcoxi inferior - fenilo sustituido, un grupo alcóxicarbonilo

10 inferior - fenilo sustituido, un grupo cicloalqueno sustituido, un grupo heterocíclico bicíclico sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, un grupo alquilo inferior -CO- grupo heterocíclico

15 monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, o un grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, entonces el sustituyente tiene sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, grupo clavo, grupo nitró, grupo oxo y los sustituyentes del grupo C mencionado más adelante; y cuando el "sustituyente seleccionado de los

20 sustituyentes del grupo B" es un grupo cicloalquilo inferior sustituido, un grupo alquilo inferior - cicloalquilo inferior sustituido, un grupo fenilo sustituido, un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido, un grupo hidrocarburo bicíclico sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, un

grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, o un grupo alquilo inferior - grupo heterocíclico bicíclico sustituido, entonces el sustituyente tiene sustituyentes seleccionados de los sustituyentes del grupo C mencionado más adelante, siendo los sustituyentes

5 del grupo C un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo alcanolio inferior, un grupo cicloalquilcarbonilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo alcoxicarbonilo inferior; un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo carbamilo sustituido con dialquilo inferior, un grupo alcanolio inferior sustituido con dialquilamino inferior, un grupo fenilo sustituido o no sustituido,

10 un -O- fenilo sustituido o no sustituido, un -CO- fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanolio inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi inferior - fenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un -O- grupo heterocíclico monocíclico de

15 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y un grupo amino sustituido - grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, (en los sustituyentes del grupo C, un sustituyente en la porción de grupo fenilo sustituido, o la porción de grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó

20 6 miembros sustituido, se selecciona de un átomo de halógeno, grupo clano, grupo nitro, grupo oxo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanolio inferior y un grupo alcoxicarbonilo inferior)

4 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico se selecciona de los incisos (i) a (iv) siguientes (i) un grupo hidrocarburo monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, (ii) un grupo hidrocarburo bicíclico que tiene de 9 a 11 átomos de carbono, (iii) un grupo heterocíclico monocíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y (iv) un grupo heterocíclico bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y que comprende dos anillos de 5 a 7 miembros que están fusionados, o (2) un grupo amino sustituido

5 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es un grupo seleccionado de grupo fenilo, grupo ciclohexilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopropilo, un grupo indanilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxolanilo, un grupo trolanilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo funilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pipendilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un

grupo pindazinilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahidropindilo, un grupo dihidropindazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo perhidrotiazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo isoindolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzodioxolanilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofurilo, un grupo tienopindilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo pirrolopindilo, un grupo dihidropirrolopindilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo cinolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo naftindinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc , o (2) un grupo amino sustituido

6 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es un grupo seleccionado del grupo que consiste de grupo fenilo, grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo pipendilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirídilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pindazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo benzotienilo, un grupo tienopindilo, un grupo pirrolopindilo, un grupo dihidrópirrolopindilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo, y grupos cíclicos parcialmente o

completamente saturados de los mismos, etc , o (2) un grupo amino sustituido

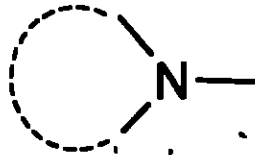
7 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo cíclico que puede ser
5 sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopinidilo, un grupo dihidropirrolopinidilo, y grupos cíclicos parcialmente o
10 completamente saturados de los mismos, etc , o (2) un grupo amino sustituido

8 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^2 es (1) un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes, y se
15 seleccionan de los sustituyentes del grupo A' mencionado más adelante, en donde la porción de grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste de un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tomorfolinilo, un grupo pindilo, un grupo pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopinidilo, un grupo dihidropirrolopinidilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente
20 saturados de los mismos, etc , o (2) un grupo amino sustituido por 1 ó 2 sustituyentes que son iguales o diferentes, y se seleccionan de los sustituyentes del grupo B' mencionado más adelante, siendo los sustituyentes

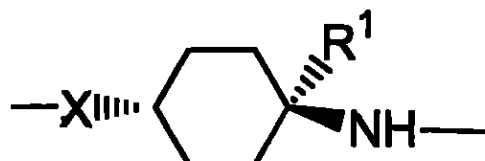
del grupo A' un átomo de halógeno, grupo clavo, grupo nitro, grupo oxo, grupo carbamilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanollo inferior, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo amino mono- o di-sustituido, un grupo 5 carbamilo mono- o di-sustituido, un -CO- cicloalquilo inferior, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo inferior – fenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, un -O- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido, y un -CO- grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 10 miembros sustituido o no sustituido, y siendo los sustituyentes del grupo B' un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo pirimidinilo, un grupo tiazolilo y un grupo triadiazolilo

9 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las 15 reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -N(R³)- u -O-, y R² es un grupo cíclico que puede ser sustituido

10 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO-, y R² es (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o trícíclico que contiene nitrógeno, el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, y representado por la fórmula



- 5 11 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO- u -O-, y A es -CH₂-
- 12 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO- u -O-, A es -CH₂-, y R¹ es átomo de hidrógeno
- 10 13 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO-, A es -CH₂- y R¹ es átomo de hidrógeno
- 14 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO-, A es -CH₂-, R¹ es átomo de hidrógeno, y R² es un grupo cíclico que puede ser sustituido
- 15 15 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque X es -CO-, A es -CH₂-, R¹ es átomo de hidrógeno, y R² es un grupo amino sustituido
- 20 16 - El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque tiene la estructura parcial siguiente



- 5 17 - Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de. (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-nitro-2-pindilamino)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-ciano-2-pindiloxi)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina; (S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)-
- 10 ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-bromo-2-pirimidiniloxi)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-pirimidinilaminocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-etil-N-metoxietilamino-carbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-etil-N-isopropilamino-carbonil)ciclohexilamino]-
- 15 acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-metil-N-butilamino-carbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[(S)-metoximetilpirrolidin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-carbamoylpiperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-nitro-2-pindilamino)ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-
- 20 [trans-4-(4-acetilpiperazin-1-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2-isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-pindilcarbonil)piperazin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]-acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-tenoil)piperazin-1-ilcarbonil]-

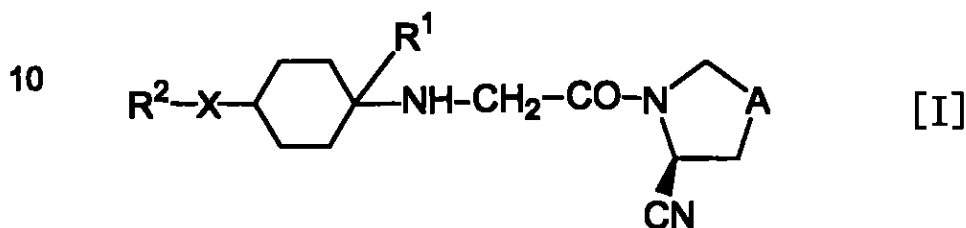
429

- ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(4-clorofenil)-piperazin-1-ilcarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino-carbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinil-carbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(piperidinocarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-carbamoilpiperidinocarbonil)-ciclohexilamino]-acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-pirrolidinilcarbonil)-ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclopropilcarbonil-piperazin-1-ilcarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-propionilpiperazin-1-il-carbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-indolinilcarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-b]piridin-2-ilcarbonil]}ciclohexilamino]-acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(2-pirimidiniloxi)-piperidinocarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(5-bromo-2-pirimidiniloxi)-piperidinocarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimetil-4-bencil-piperazin-1-ilcarbonil]}ciclohexilamino]-acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-ciclohexilcarbonilamino-piperidinocarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(N-fenilcarbamoil)-piperazin-1-ilcarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilcarbonil]}ciclohexilamino]-acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(2-tienil)piperidinocarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (S)-2-ciano-1-[trans-4-(1,1-dioxoperhidro-1,4-tiazin-4-ilcarbonil]}ciclohexilamino}acetilpirrolidina, (R)-4-ciano-3-[trans-4-(5-

430
2

nitro-2-piridilamino)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, (R)-4-ciano-3-[trans-4-(5-ciano-2-piridiloxi)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, (R)-4-ciano-3-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, (R)-4-ciano-3-[trans-4-(2-isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, (R)-4-ciano-3-[trans-4-(morfolinocarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina, y (R)-4-ciano-3-[trans-4-(pirrolidinilcarbonil)ciclohexilamino]acetiltiazolidina

18 - Un método para preparar un compuesto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, representado por la fórmula [I]

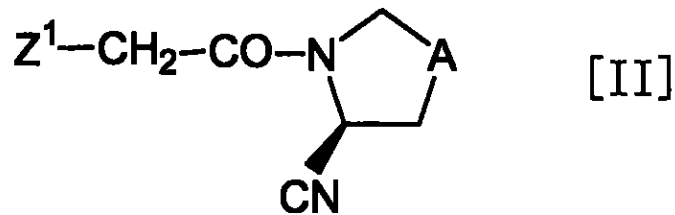


en donde A representa $-CH_2-$ o $-S-$, R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior, X representa $-N(R^3)-$, $-O-$ o $-CO-$, en donde R^3 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y R^2 representa (1) un grupo cíclico que puede ser sustituido, en donde la porción de grupo cíclico es (i) un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o trícíclico, o (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o trícíclico, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula [II]

15

20

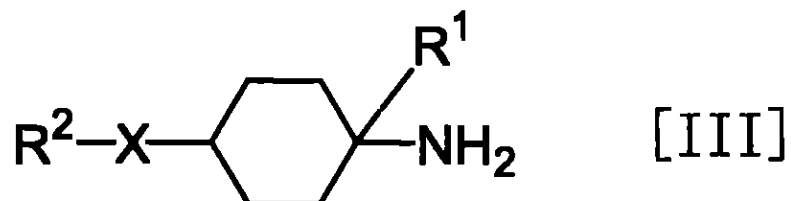
702



5

en donde Z^1 representa un residuo reactivo, y A tiene el mismo significado definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula [III]

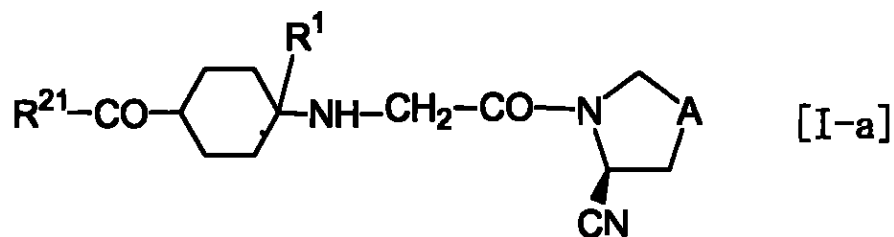
10



en donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados definidos anteriormente, o una sal del mismo y, opcionalmente, obteniendo el producto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15

19 - Un método para preparar un compuesto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno alifático, representado por la fórmula [I-a]

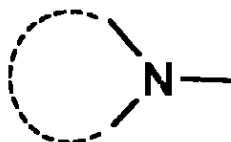


20

en donde A representa $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior, y R^{21} representa (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o

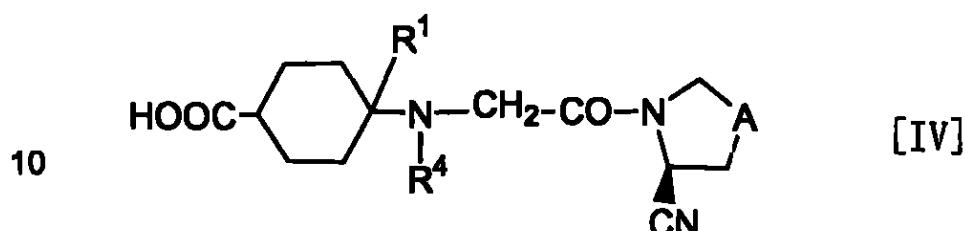
0/2

tricclico que contiene nitrógeno el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino que puede ser sustituido, y representado por la fórmula



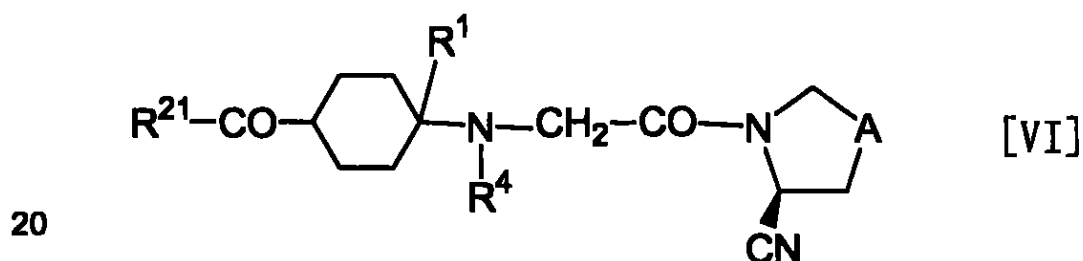
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula [IV]



en donde R^4 representa un grupo protector de un grupo amino, y R^1 y A tienen los mismos significados definidos anteriormente, o una sal del mismo, con el compuesto representado por la fórmula [V] R^{21} -H, en donde R^{21} tiene el mismo significado definido anteriormente, o una sal del mismo, para obtener un compuesto representado por la fórmula [VI]

15



en donde R^1 , R^4 , R^{21} y A tienen los mismos significados definidos anteriormente, o una sal del mismo, y después removiendo el grupo protector

del grupo amino (R^4) y, opcionalmente, obteniendo el producto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

20 - Un método para inhibir la actividad de dipeptidilpeptidasa IV mediante el uso del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17

21 - Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar a un paciente una dosis efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17

22 - El método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque se espera que la enfermedad sea aliviada inhibiendo la actividad de dipeptidilpeptidasa IV

23 - El método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad es diabetes

24 - El método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque la enfermedad es diabetes tipo 2

25 - El uso del compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, como un inhibidor de actividad de dipeptidilpeptidasa IV

434
2/2

26 - El uso del compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, como un ingrediente farmacéuticamente efectivo de un medicamento

27 - El uso del compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la preparación de un medicamento

28 - El uso como se reclama en las reivindicaciones 26 ó 27, en donde el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad que se espera sea mejorada, inhibiendo la actividad de dipeptidilpeptidasa IV

29 - El uso como se reclama en las reivindicaciones 26 ó 27, en donde el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de diabetes

30 - El uso como se reclama en las reivindicaciones 26 ó 27, en donde el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de diabetes tipo 2

31 - Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, como un ingrediente efectivo

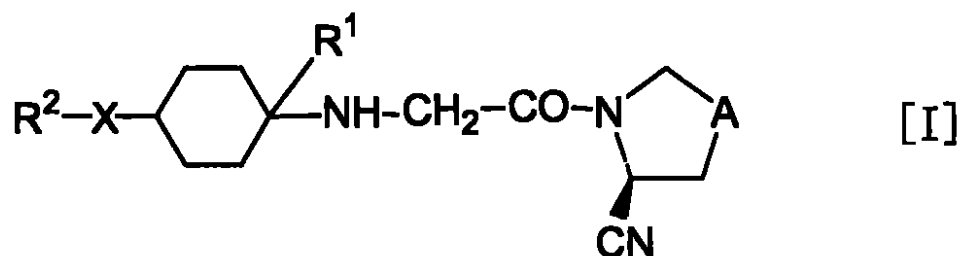
32 - La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque la composición farmacéutica es un inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV

432 435
2/2

RESUMEN DE LA INVENCI N

Se describen compuestos de anillo de 5 miembros que contienen nitrógeno alifático de la fórmula general [I]

5



- 10 o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, se describe además un procedimiento para la preparación de los compuestos o las sales, y composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos o las sales como el ingrediente activo [I], en donde A es CH₂ o S-, R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo inferior, X es N(R³)-, -O- o
- 15 CO-, R³ es hidrógeno o alquilo inferior, y R² es un grupo cíclico opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido

18B

P03/332F

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° 03-028249

Folio 34

Concepto Técnico N° 487

Clasificación Internacional de Patentes

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art 26-b)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☐ NO ☒ Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO 2020

Bogotá D C, 19 de Julio de 2004

2020
Bogotá D C

Doctor(a)

RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-028249
	Solicitud internacional	PCT/JP01/08803
	Fecha inicio fase nacional	2003-05-06
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1169
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

11 27 2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

2020