

509

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-028249- -00007-0000

Fecha: 2008-01-25 16:24:26 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 150

As. 90.515

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 028 249 – solicitud de patente de invención a favor
de TANABE SEIYAKU CO., LTD.

Respuesta a oficio No. 11647 del 21 de septiembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad TANABE SEIYAKU CO., LTD., según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1596 notificado por fijación en lista de fecha 21 de septiembre de 2007, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 11 de diciembre de 2007.

En atención a las objeciones presentadas por el señor examinador, relacionadas con la claridad de la solicitud, se anexa una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 7 reivindicaciones, el cual no adiciona materia ni extiende el alcance de la solicitud y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

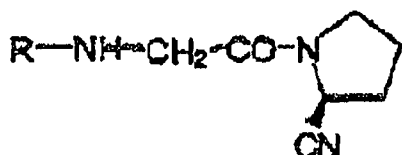
La nueva descripción corrige los errores de claridad mencionados por el señor examinador. En primer lugar se corrige la expresión “nitrógeno alifático” la cual corresponde a una traducción deficiente del texto original en inglés.

La traducción correcta corresponde a "compuesto novedoso que es un anillo alifático de 5 miembros que contiene nitrógeno", como se puede apreciar en el documento en inglés. La expresión "grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc." hace referencia a dichos grupos cuando se encuentran en una configuración saturada o parcialmente saturada. Se corrigen las expresiones f.1/25 y f2/25 las cuales correspondían a un error de traducción y hacían referencia a las figuras que se pueden encontrar en la página 25 del documento original en inglés, se han sustituido por las figuras. Por último, puesto que el señor examinador considera que la evidencia proporcionada no es suficiente para sustentar una mejora por sobre el arte previo, se anexa un reporte experimental en el cual se pueden apreciar las mejoras logradas por los compuestos de la presente solicitud.

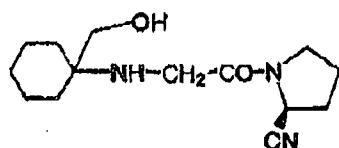
Por último el nuevo capítulo reivindicatorio anexo subsana todas las objeciones presentadas por el señor examinador, especificando el número de carbonos y corrigiendo los errores de concisión. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 a 11, 13 y 10 a 33, con lo cual se subsanan completamente las objeciones presentadas por el señor examinador.

Por otro lado, el señor examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades US 6.110.949 (en adelante D1) y WO 98/19998 (en adelante D2). Al respecto el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios.

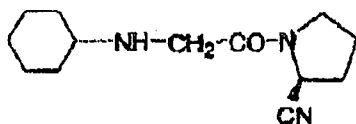
La presente invención como se define en la reivindicación 1 se relaciona con compuestos de fórmula I que tienen una mitad sustituida por $-\text{CO}-\text{R}^2$ en la posición 4 del anillo. La anterioridad D2 divulga compuestos de 2-cianopirrolidonas N-sustituidas representadas por la fórmula:



Específicamente, D2 divulga, como los compuestos donde R es una mitad de ciclohexilo, los compuestos de los ejemplos 15 y 28 que se muestran debajo:



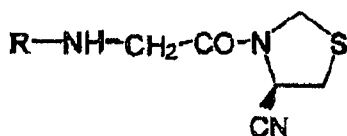
Ejemplo 15:



Ejemplo 28:

Como se ve arriba, en los compuestos donde R es una mitad de ciclohexilo, dicha mitad no esta sustituida por $-C_{1-3}$ alquil-OH en la posición 1 del anillo. Específicamente, D2 no divulga o sugiere una mitad de ciclohexilo sustituida por $-CO-R^2$ en la posición 4 del anillo como en la presente invención. Además, D2 divulga compuestos donde R es un grupo alquilo lineal tal como $R^1R^1aN(CH_2)_m-$, pero no divulga o sugiere que tal grupo alquilo lineal este circularizado. Más aun, los sustituyentes del grupo alquilo lineal de D2 son diferentes de los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto D2 no enseña o sugiere un compuesto que tiene una mitad de ciclohexilo sustituida con $-CO-R^2$ en la posición 4 del anillo como en la presente solicitud.

D1 por su parte divulga compuestos de 4-cianotiazolidina N-(glicil sustuida) representadas por la fórmula:

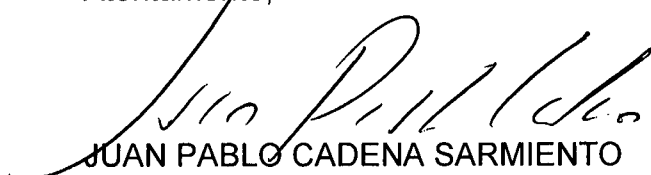


Sin embargo, D1 no enseña o sugiere compuestos de cianopirrolidinas N-sustituidas como se definen en la nueva reivindicación 1. Como en D2, en D1, cuando R es una mitad ciclohexilo, la mitad ciclohexilo no esta sustituida. D1 no divulga o sugiere un compuesto que tenga una mitad ciclohexilo sustituida en la posición 4 del anillo. Además D1 divulga compuestos donde R es un grupo alquilo lineal, pero no divulga o sugiere que tal grupo alquilo lineal se vuelva circular. Más aun, los sustituyentes para el grupo alquilo lineal de D1 son diferentes de los de las reivindicaciones.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Enero 25 de 2008

CH

anexos

**COMPUESTO DE ANILLO DE CINCO MIEMBROS QUE CONTIENE
NITROGENO ALIFATICO**

CAMPO TECNICO

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV) es un tipo de serina proteasa que hidroliza específicamente a un dipéptido 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 DPPIV (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 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

6 514

deteriorada a la glucosa (incluyendo hiperglicemia (tal como hiperglicemia postprandial), hiperinsulinemia, 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 inhibitoras. 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.

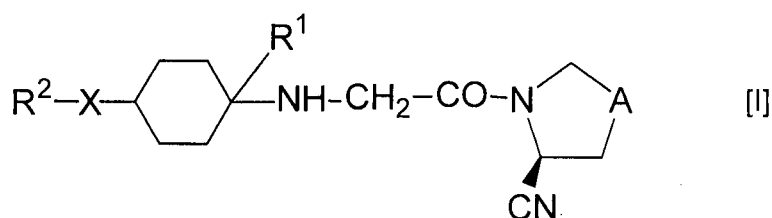
Por otro lado, como compuestos que tienen acción inhibitoria de DPPIV, se describen derivados de 2-cianopirrolidina que tienen acción inhibitoria de DPPIV, en las publicaciones de patente internacional abiertas al público Nos. WO98/19998 y WO00/34241.

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

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como resultado de investigaciones serias para resolver los problemas anteriores, los presentes inventores encontraron un compuesto 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 fórmula [I]:



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 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.

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, 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 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 átomos de carbono. Y, ejemplos de un grupo alcanilo inferior y un grupo alcanilamino 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 alquenilo inferior y grupo alquilenilo 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.

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.

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 antrilo, un grupo fenantrilo 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 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.

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 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 piridazinilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo dihidropiridazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo perhidrotiazepinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc.

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:

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 tienopiridilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo 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 naftiridinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos, etc.

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 benzoxolanopirimidilo, 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 piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, 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 benzofurilo, un grupo tienopiridilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo 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 naftiridinilo, 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 furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo benzotienilo, un grupo tienopiridilo, 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, 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 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, grupo 4-morfolinilo, grupo 4-tiomorfolinilo, grupo 2-piridilo, grupo 2-pirimidinilo, grupo 2-isoindolinilo, grupo 1-indolinilo, grupo 2,3-dihidro-1H-pirrolo[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

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 tiazolilo 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

sustituyentes:

un átomo de halógeno (Cl, F, Br, etc.); grupo ciano; grupo nitro; grupo oxo, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo oxidilo, grupo amino; grupo carbamoilo; 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;

un grupo alcoxi inferior sustituido con dialquilamino inferior;

un grupo dialquilaminocarboxilo inferior;

un grupo alquilo inferior sustituido por grupos seleccionados de grupo amino, grupo carbamoilo, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, 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);

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);

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,

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 alcoxycarbonilo inferior - fenilo sustituido o no sustituido,

un grupo cicloalquenilo 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 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 sustituido

(los sustituyentes en la porción de grupo cicloalquilo inferior sustituido, porción de grupo fenilo sustituido, porción de grupo cicloalquenilo inferior sustituido, porción de grupo heterocíclico bicíclico 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 y sustituyentes en los sustituyentes del grupo C mencionado más adelante, 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 específicos 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 isoindolinilo, un grupo indolinilo, etc.).

Sustituyentes del grupo A' (sustituyentes particularmente

preferidos del grupo A):

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 alcóxicarbonilo inferior; un grupo alquilo 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 carbamoilo sustituido con fenilo, etc.),

un -CO- cicloalquilo inferior,

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

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.),

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.).

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 pirimidinilo, un grupo tienilo, etc.

Sustituyentes del grupo B:

Como sustituyentes del grupo B, se mencionan los siguientes sustituyentes:

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 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 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 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 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 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 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.

Sustituyentes del grupo C:

Como sustituyentes del grupo C, se mencionan los siguientes sustituyentes:

un grupo alquilo inferior; un grupo hidroxialquilo inferior; un grupo 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,

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,

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.)

(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

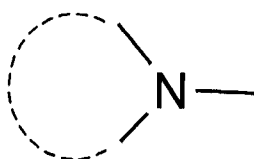
un átomo de halógeno (Cl, F, Br, etc.), grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcanilo inferior y un grupo alcóxicarbonilo inferior, etc.

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.

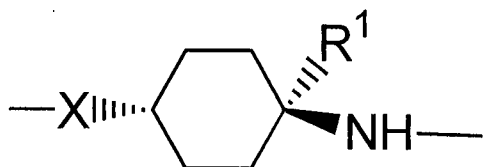
En el compuesto [I] objetivo de la presente invención, como R^2 cuando X es $-N(R^3)-$ u $-O-$, se puede mencionar como ejemplo preferido un grupo cíclico que puede ser sustituido.

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



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:



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 cuales 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, 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 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 el grupo de compuestos 1 mencionado anteriormente, se pueden mencionar los compuestos en donde R² 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 (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 piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, 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 benzofurilo, un grupo tienopiridilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo 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 naftiridinilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente saturados de los mismos; o

(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 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 piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo benzotienilo, un grupo tienopiridilo, 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 preferido, 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

un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo 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 preferido, se pueden mencionar los compuestos en donde 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

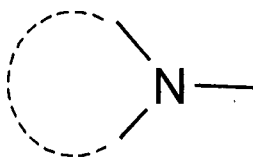
un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo dihidropirrolopiridilo, y grupos cíclicos parcialmente o completamente 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).

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).

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:



(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

un grupo de compuestos en donde X es -CO- u -O- y A es -CH₂-;

un grupo de compuestos en donde X es -CO- u -O-, A es -CH₂- y R¹ es átomo de hidrógeno;

un grupo de compuestos en donde X es -CO-, A es -CH₂- y R¹ 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-;

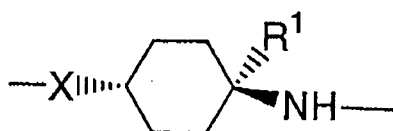
un grupo de compuestos en donde X es -CO- u -O-, A es -S- y R¹ es átomo de hidrógeno;

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 preferido, se puede mencionar un grupo de compuestos que tienen la siguiente estructura parcial:



Asimismo, entre los compuestos [I], los siguientes compuestos se

27

530

pueden mencionar como ejemplos de compuestos preferidos:

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-nitro-2-piridilamino)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(5-ciano-2-piridiloxi)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(dimetilaminocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)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-metoxietilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-etil-N-isopropilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(N-metil-N-butilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-[(S)-metoximetilpirrolidin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-carbamoilpiperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-nitro-2-piridilamino)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[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-piridilcarbonil)piperazin-1-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;

(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-ilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(1-indolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-[trans-4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[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-etoxicarbonilpiperazin-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-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.

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 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 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 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.

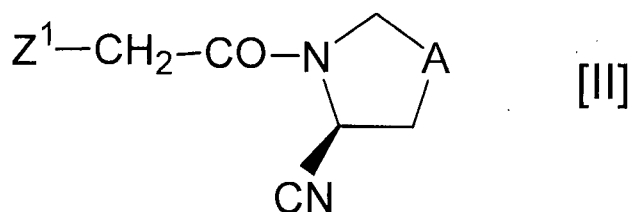
El compuesto [I] objetivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención, se puede administrar oralmente o parenteralmente, y se puede usar como se usan comúnmente preparaciones farmacéuticas tales como una tableta, gránulo, cápsula, polvo, solución inyectable e inhalante. Por 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.

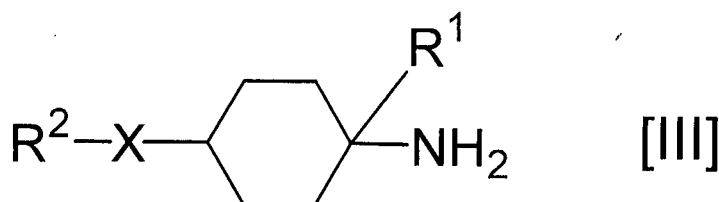
Procedimiento A

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



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

con un compuesto representado por la fórmula [III]:



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.

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.

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 arilsulfonilo, 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 presencia o ausencia de un aceptor de ácido.

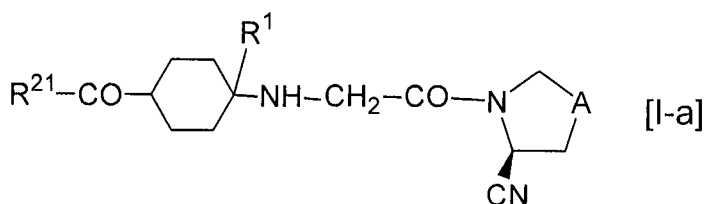
Como el solvente, cualquier solvente puede ser adecuado, en tanto no afecte adversamente la reacción y, por ejemplo, se pueden usar adecuadamente acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol propílico, acetona, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, éter, dioxano, 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 particular a temperatura ambiente hasta 80°C.

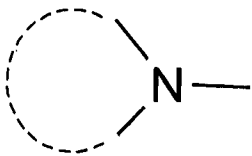
Como el aceptor de ácido, se puede usar adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, metal alcalino tal como sodio,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

Procedimiento B

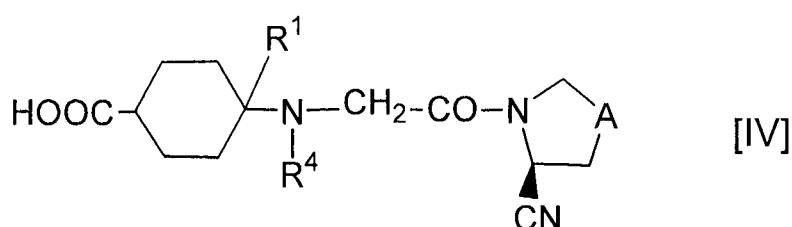
Además, entre el compuesto [I] objetivo de la presente invención, se puede preparar el compuesto representado por la fórmula [I-a]:



en donde R^{21} 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:



y R^1 y A tienen los mismos significados definidos anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [IV]:

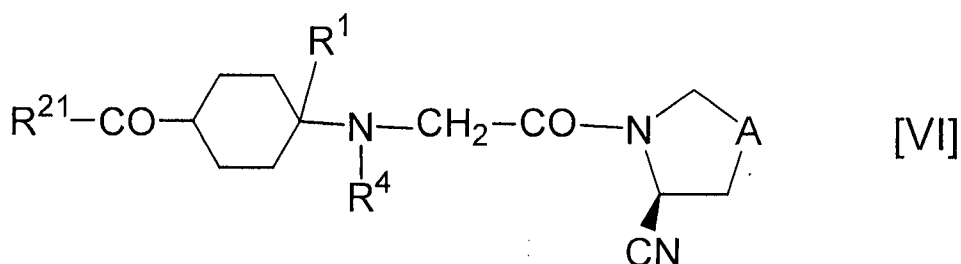


en donde R^4 representa un grupo protector de un grupo amino, y R^1 y A tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo, con el compuesto representado por la fórmula [V]:



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



en donde R^1 , R^4 , R^{21} y A tienen los mismos significados definidos anteriormente,

o una sal del mismo, y removiendo el grupo protector del grupo amino (R^4) 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 adecuadamente cualquiera de los grupos protectores usados comúnmente para el grupo amino, tales como grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo trifluoroacetilo, grupo cloroacetilo, grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, etc.

La reacción del compuesto [IV] o una sal del mismo con el 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

adecuadamente acetoniitrilo, 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 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 (díciclohexilcarbodiimida), EDC (1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida), cloroformatos (por ejemplo, cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo) y carbonildiimidazol.

También, para promover la reacción, se pueden añadir aditivos tales como base (carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, trietilamina, 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 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 adecuadamente metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol propílico, dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, éter, tetrahidrofurano, 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.

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.

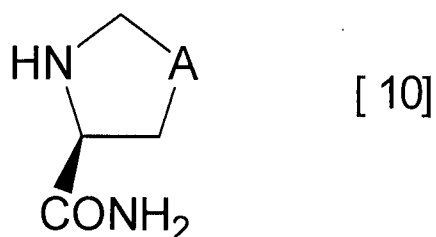
Como la base, se puede usar adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etc., carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etc., metal alcalino tal como 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, piridina, piperidina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, etc.).

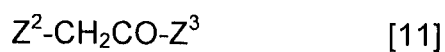
La reducción catalítica se puede llevar a cabo adecuadamente usando paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino o níquel de Raney bajo atmósfera de hidrógeno.

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 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]:

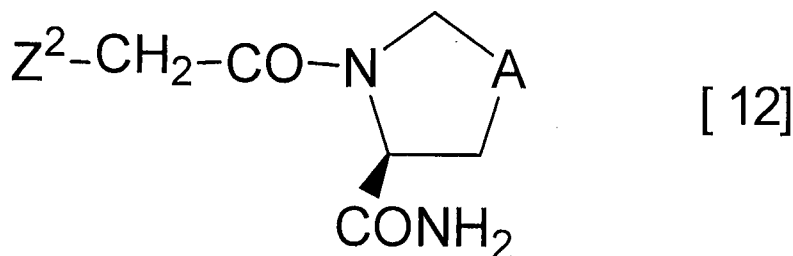


en donde A tiene el mismo significado definido anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula [11]:



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

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,

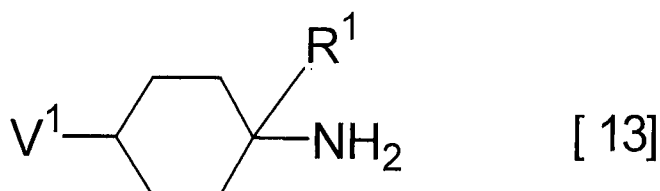
y tratando el producto con un agente deshidratante (por ejemplo, oxicloruro de fósforo, anhídrido trifluoroacético, etc.) de acuerdo al método convencional.

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.



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]:



en donde V^1 representa $-NH(R^3)-$ o grupo hidroxilo, 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]:



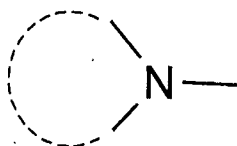
en donde Z^4 representa un residuo reactivo, y R^2 tiene el mismo significado definido anteriormente,

en presencia o ausencia de un aceptor de ácido (por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 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.

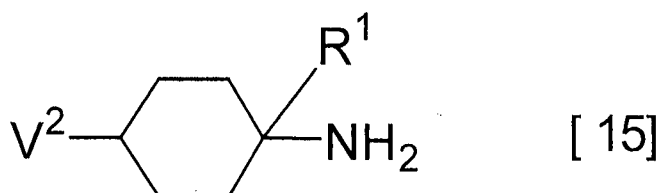
Como el grupo protector para el grupo amino, se puede usar adecuadamente cualquiera de los mismos grupos protectores usados comúnmente en el R^4 anterior.

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:



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

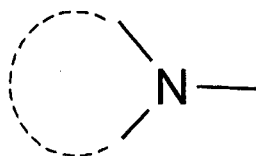


en donde V^2 representa $-\text{COOH}$, y R^1 tiene el mismo significado definido anteriormente,

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



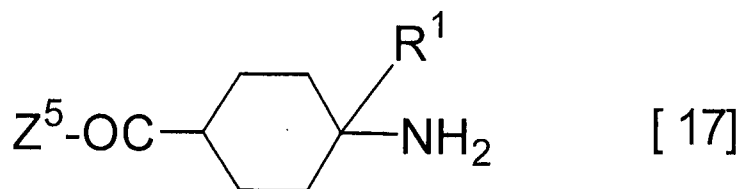
en donde R^{22} representa (1) un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene nitrógeno, el cual puede ser sustituido, o (2) un grupo amino, el cual puede ser sustituido, representado por la fórmula:



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 necesario, removiendo el grupo protector del grupo amino de acuerdo al método convencional.

O también, el compuesto [III], en donde X es $-\text{CO}-$, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [17]:



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]:



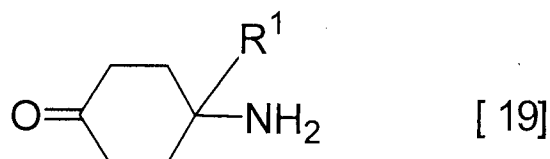
en donde R^5 representa un grupo alquilo inferior, y R^2 tiene el mismo significado definido anteriormente,

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

Como el grupo protector del grupo amino, se puede usar

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.

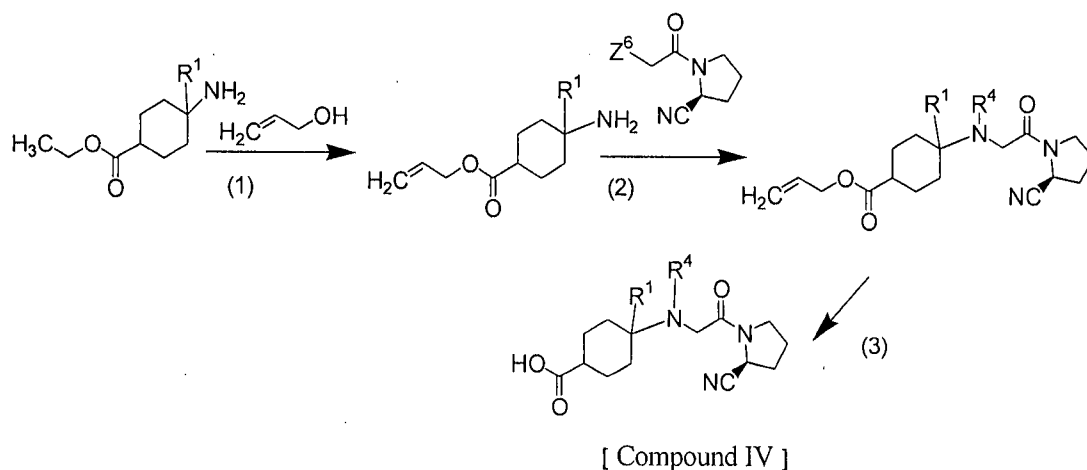
Como el grupo protector del grupo amino, se puede usar adecuadamente cualquiera de los mismos grupos protectores usados comúnmente como en el R^4 anterior.

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.

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 (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.



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.

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.

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, se pueden separar mezclas diastereoméricas de acuerdo al método convencional, por ejemplo, cristalización fraccional o mediante cromatografía.

EJEMPLOS

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.

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-piridil)-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: metal 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-piridilamino)ciclohexilamino]acetil-pirrolidina (ejemplo 1a-1 del cuadro 1a).

EJEMPLOS 1A-2 A 1D-152

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 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 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

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.

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 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.

(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 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 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).

(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-

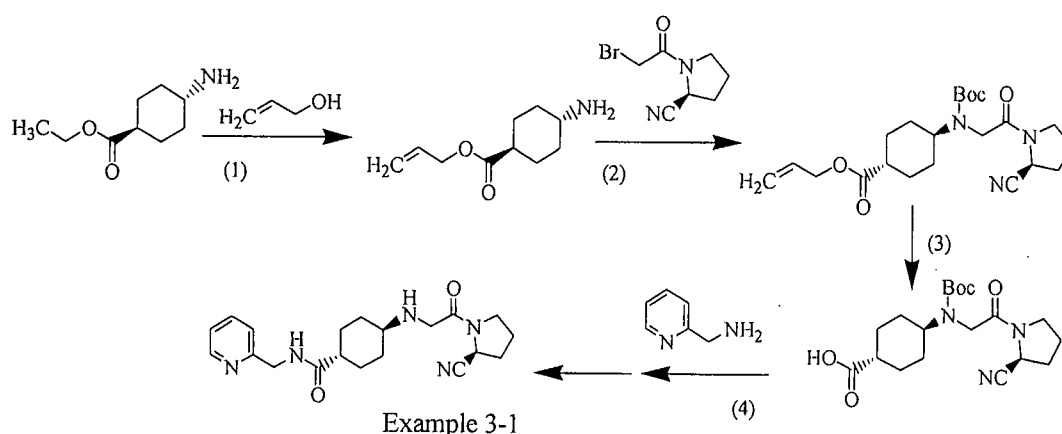


metil-c-4-(3-ciano-fenilamino)-r-1-ciclohexilamino]-acetilpirrolidina (ejemplo 2-2 del cuadro 2).

EJEMPLOS 2-3 A 2-8

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



(1) Se disolvieron en agua 5.0 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 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-bromoacetyl-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-propeniloxicarbonil)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-aminometilpiridina, 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-piridilmetilaminocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina (ejemplo 3-1 del cuadro 3).

EJEMPLOS 3-2 A 3-12

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-carboxiciclohexilamino)acetilpirrolidina (el compuesto del ejemplo 3-1 (3)) anterior) y los materiales de partida correspondientes.

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-piridil)-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 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 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).

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

De acuerdo al procedimiento descrito en la literatura (véase documento W0 98/19998), se obtuvo (S)-1-bromoacetil-2-cianopirrolidina haciendo reaccionar L-prolinamida (producto disponible comercialmente) y bromuro de bromoacetilo, seguido de deshidratación.

EJEMPLO 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) - tetrahidrofurano (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).

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

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).

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

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-nitropiridina y 700 mg de dimetilaminopiridina, se sometieron a reflujo bajo atmósfera de argón durante 2 horas.

Después de enfriamiento, la solución de reacción se concentró 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 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 de N-(3-nitropiridin-1-oxid-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

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-piridazinil)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 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. Después, el solvente se removió bajo presión reducida, para obtener 61 mg de trans-4-(piridazin-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), 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-pirimidincarboxilato 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 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 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 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 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 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-piridil)ciclohexilamina.

(3) Una solución que comprendía 10 mL de tetrahidrofurano - 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-piridil)-cis-1,4-ciclohexanodiamina (el compuesto del ejemplo de referencia 4 del cuadro 5).

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.

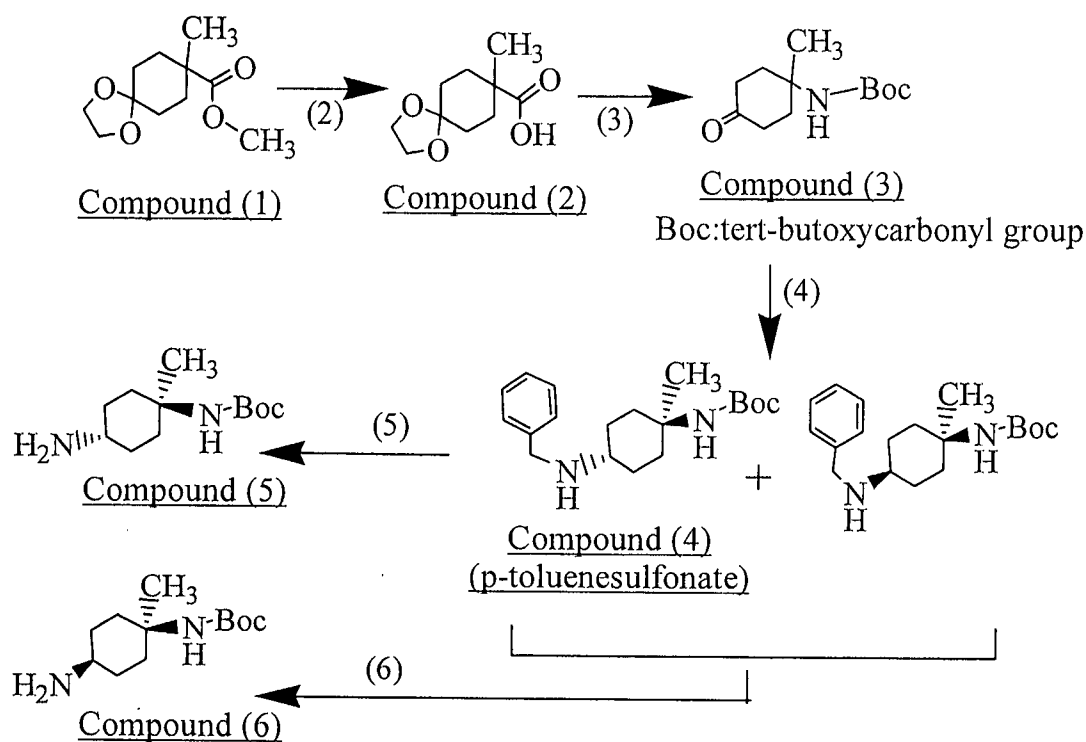
(2) En 8 mL de tetrahidrofurano, se suspendieron 500 mg del compuesto obtenido en el inciso (1) anterior y 100 mg de paladio-carbono (en húmedo), y la suspensión se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Durante el curso, se reemplazó dos veces el hidrógeno 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 diclorhidrato de N-(3-nitro-2-piridil)-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.

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 yoduro 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-butóxido 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 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 bencilamina 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%-carbono y 400 mL de metanol, se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 24 horas. Se removió mediante filtración paladio a 10%-carbono, 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

SSS

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 ejemplo de referencia 6-1 (5) anterior), 2.04 g de 2-cloropirimidina, 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 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 in 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 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-pirimidinilamino)-r-1-ciclohexilamina (ejemplo 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.

SS7
/

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.

(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 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

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-nitropiridina, y se añadieron adicionalmente a la misma 30 mL de sulfóxido de dimetilo, y

SS8
7

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 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-piridiloxi)-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-piridiloxi)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.

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 1.00 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-cloropirimidina, 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-pirimidiniloxi)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.

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-piridiloxi)-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-piridiloxi)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-piridiloxi)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-etoxycarbonil-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).

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-etoxycarbonil-2-metiltio-pirimidin-4-iloxi)ciclohexil-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 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.

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 9-54 del cuadro 6 se obtuvieron de la misma forma como se mencionó anteriormente.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 9-55 A 9-57

(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 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-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 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 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 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 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 de cis-4-ter-butoxicarbonilaminociclohexanol.

562 

(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.

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 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 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 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.

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).

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 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 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).

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 obtener trans-4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinilcarbonil)ciclohexilamina (ejemplo de referencia 12-97 del cuadro 8).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-1 A 13-7

A 50 mL de una suspensión de cloruro de metileno que contenía 5.07 g de ácido trans-4-(benciloxycarbonilamino)ciclohexancarboxílico, 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 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 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)carbonil]ciclohexilamina.

Este compuesto se aplicó al tratamiento de desprotección para obtener trans-4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]ciclohexilamina (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-aminopirimidina.

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-(benciloxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1.92 g de tributilfenilestaño, 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-benciloxicarbonil-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.

EJEMPLO 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 tetrahidrofurano 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-tetrahidrofurano (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 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-benciloxicarbonil-1-metil-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexilamina.

Este compuesto fue desprotegido mediante tratamiento con 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

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 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-metoxycarbonil-1-piperazinilcarbonil)-ciclohexilamina.

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-metoxycarbonil-1-piperazinilcarbonil)-ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-18 del cuadro 8).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 13-22

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 2.5 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (solvente: cloroformo-metanol (50:11)), 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

(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 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 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-

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-isoindolinil)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

(1) Se añadieron 20 g de dióxido de manganeso a 120 mL de una solución de cloroformo que contenía 4.0 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

571

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 3.35 g de nitrato de plata, se añadieron 2.75 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 2.61 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-benciloxicarbonil-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-benciloxicarbonil-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

572

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.

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-ciano-2-isoindolinil)carbonil]ciclohexilamina (ejemplo de referencia 13-34 del cuadro 8).

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-benciloxicarbonil-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-benciloxicarbonil-trans-4-[(6-amino-1-indolinil)carbonil]ciclohexilamina.

(2) Se añadieron 0.12 mL de piridina 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 piridina 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-indolinil)-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)-metilcarbonil-1-indolinil]carbonil}-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)carbonil]-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-benciloxicarbonil-trans-4-[(5-nitro-1-indolinil)carbonil]-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-hidroxipiperidina, 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-hidroxipiperidinocarbonil)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

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 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.

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)piperidona (1.0 g) y bajo enfriamiento en hielo, se añadieron adicionalmente a la misma 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-dimetilaminopiperidina. Este compuesto

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-3

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

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-hidroxipiperidina (0.900 g) y 2-cloropirimidina (0.666 g), y 2 horas después, se añadió a la misma sulfóxido 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-pirimidiniloxi)piperidina. Este compuesto se trató con ácido clorhídrico para obtener clorhidrato de 4-(2-pirimidiniloxi)piperidina.

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

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

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

Clorhidrato de 4-(p-nitrofenoxi)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.

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

Clorhidrato de 4-(2-dietilaminocarbonil)piperidina

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

Clorhidrato de 4-(p-clorofenilaminocarbonil)piperidina.

EJEMPLO 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)-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-(benzoilamino)piperidina.

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

Clorhidrato de 4-(2-piridilcarbonilamino)piperidina

Clorhidrato de 4-(ciclohexilcarbonilamino)piperidina.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-7

Una solución de acetonitrilo (7 mL) que contenía N-(ter-butoxicarbonil)piperazina (700 mg), cloruro de N-metil-N-fenil-carbamoilo (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 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

579

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 tetrahidrofurano 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 diisopropiletilamina, 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.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-10

Se añadieron 0.85 mL de trietilamina y 0.35 mL de cloroformiato 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

580

sulfato de sodio anhidro, el solvente se removió bajo presión reducida. 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.

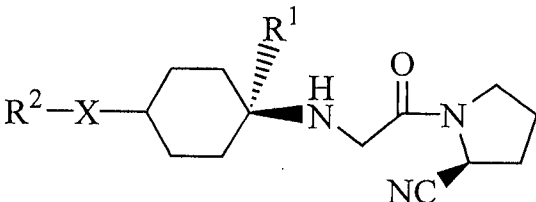
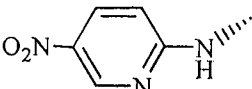
Clorhidrato de 5-(acetilamino)isoindolina.

EJEMPLO DE REFERENCIA 15-11

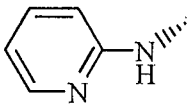
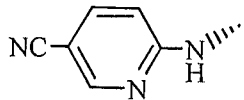
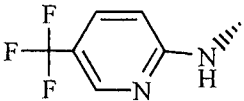
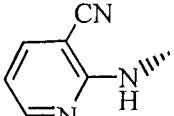
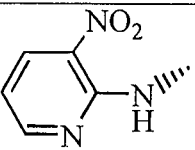
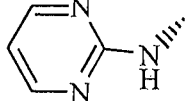
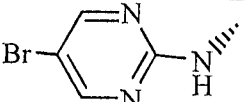
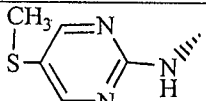
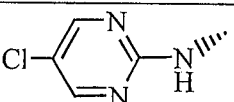
Se usaron 2-ter-butoxicarbonil-5-aminoisoindolina (el compuesto obtenido de la misma forma como en el documento WO 00/23428) y dimetilglicina como materiales de partida, y se hicieron reaccionar de la misma forma como en el ejemplo de referencia 11-1, para obtener 5-(dimetilaminometilcarbonilamino)isoindolina.

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).

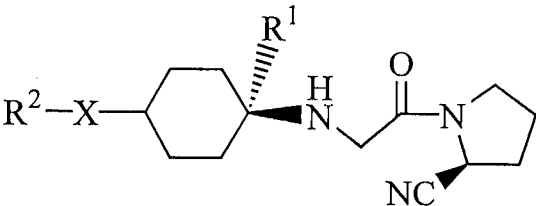
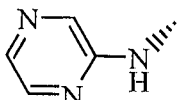
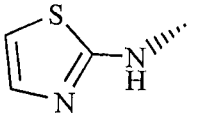
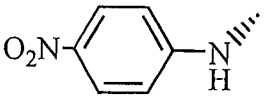
CUADRO 1A

				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1A-1		H	2HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 373 [M+H] ⁺

581
~~24~~

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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
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]

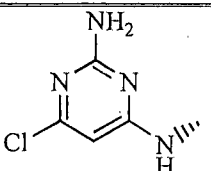
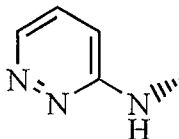
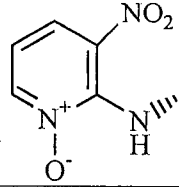
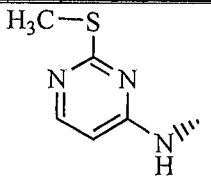
582

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

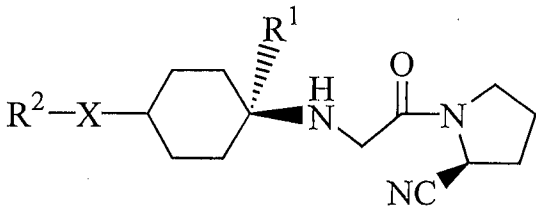
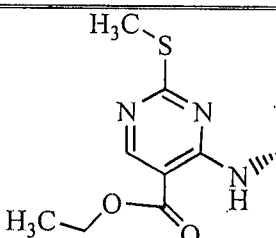
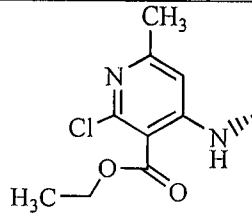
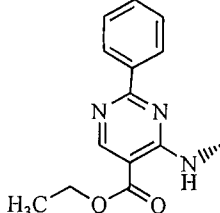
CUADRO 1A (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1A-20		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 397
1A-21		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 357
1A-22		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 354
1A-23		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 354

583 7/1

1A-24		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 378[M+H] ⁺
1A-25		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 329
1A-26		H	HCl	Polvo pardusco MS·APCI (m/z): 389[M+H] ⁺
1A-27		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 375[M+H] ⁺

CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
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] ⁺

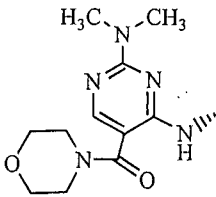
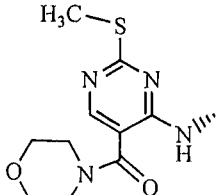
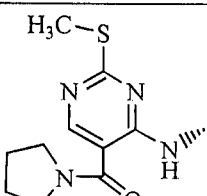
584

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] ⁺

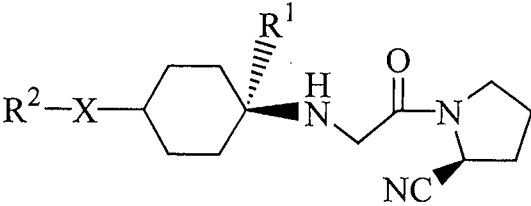
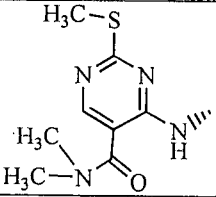
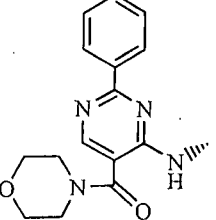
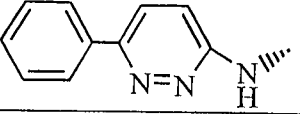
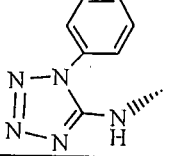
CUADRO 1A (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R²-X-	R¹	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] ⁺

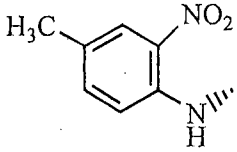
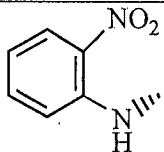
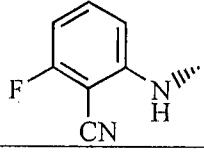
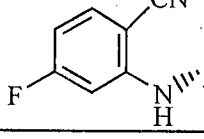
SBS

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] ⁺

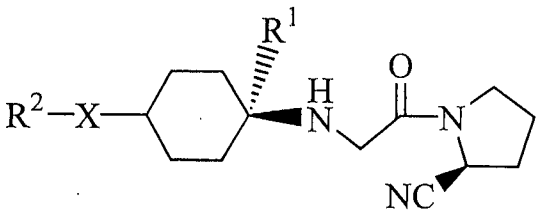
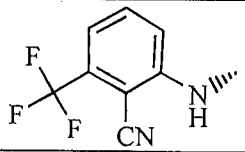
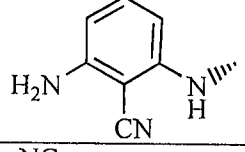
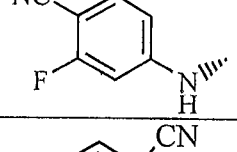
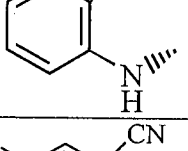
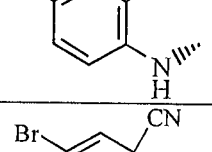
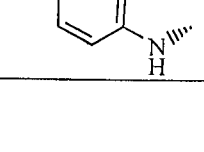
CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
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] ⁺

586

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

CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1A-48		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 420
1A-49		H	3HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 367
1A-50		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 370
1A-51		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 352[M+H]
1A-52		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 370[M+H]
1A-53		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 432,430[M+H]

587

1A-54		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 382[M+H]
1A-55		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 384[M+H]+
1A-56		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 368[M+H]+

CUADRO 1A (CONTINUACION)

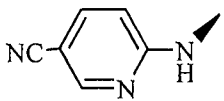
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1A-57		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 413[M+H]+
1A-58		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 419[M+H]+
1A-59		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 453[M+H]+
1A-60		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 373[M+H]+
1A-61		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (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]+



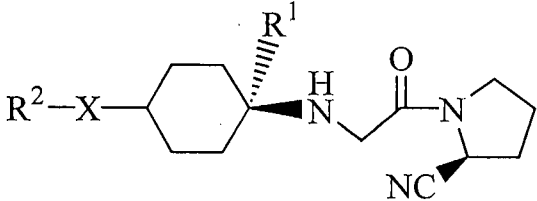
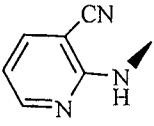
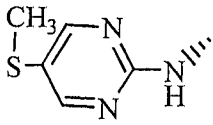
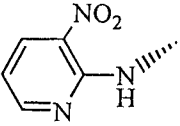
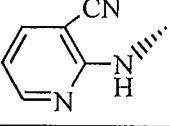
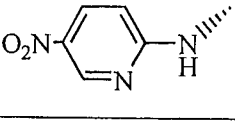
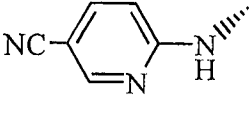
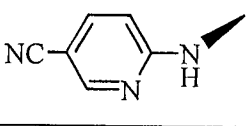
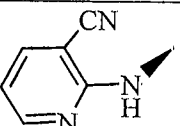
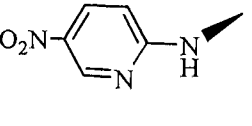
1A-64		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 329 [M+H] ⁺
1A-65		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 409 [M+H] ⁺

CUADRO 1A (CONTINUACION)

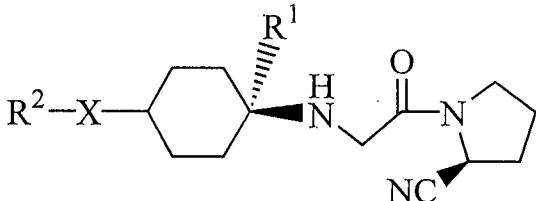
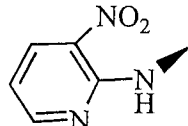
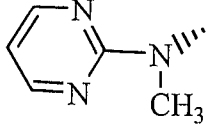
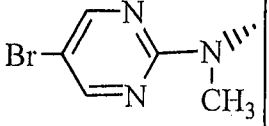
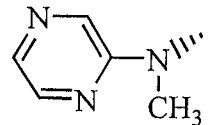
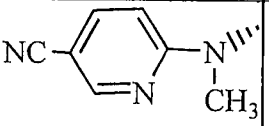
Ejemplo No.	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1A-66		H	2HCl	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 375 [M+H] ⁺
1A-67		Me	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 343 [M+H] ⁺
1A-68		Me	2HCl	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 387[M+H] ⁺
1A-69		Me	2HCl	Polvo amarillento MS·APCI (m/z): 387[M+H] ⁺
1A-70		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] ⁺
-------	---	----	------	--

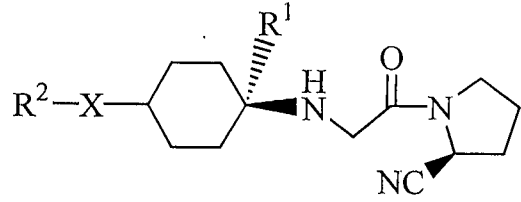
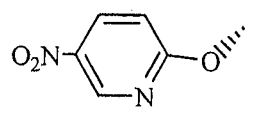
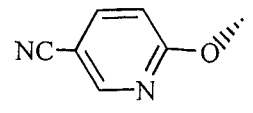
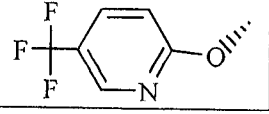
CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
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] ⁺

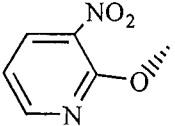
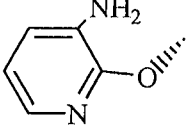
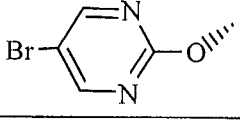
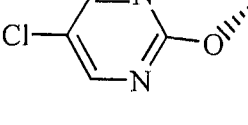
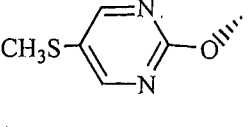
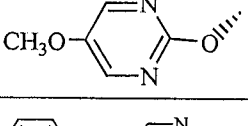
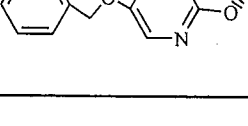
CUADRO 1A (CONTINUACION)

				
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] ⁺

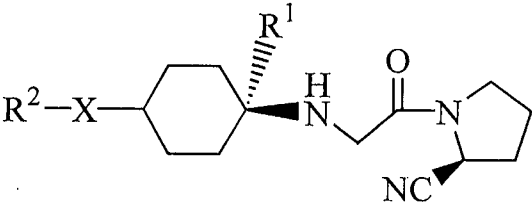
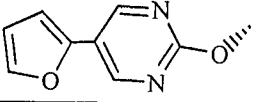
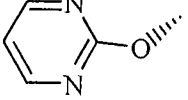
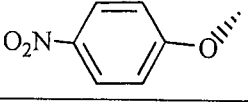
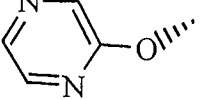
CUADRO 1B

				
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] ⁺

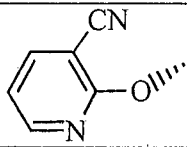
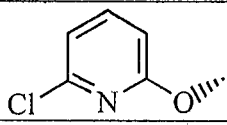
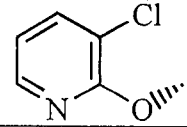
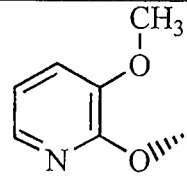
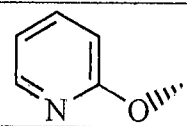
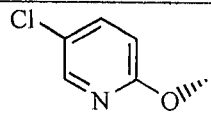
591 ~~16~~

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] ⁺

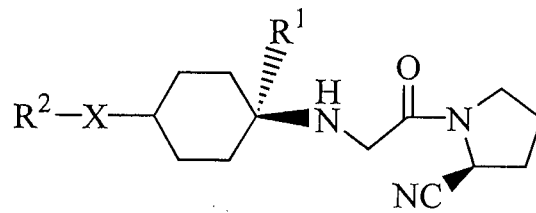
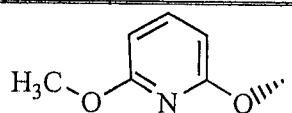
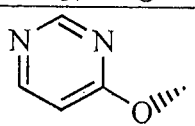
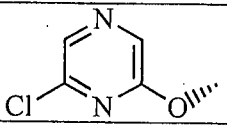
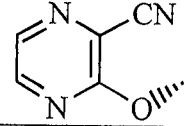
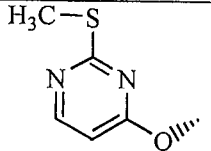
CUADRO 1B (CONTINUACION)

				
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] ⁺

592 

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

CUADRO 1B (CONTINUACION)

				
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

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]+

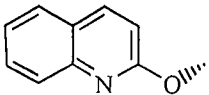
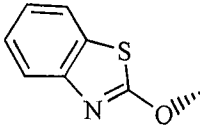
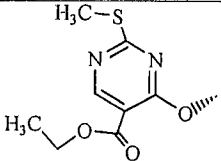
594 *[Handwritten signature]*

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]

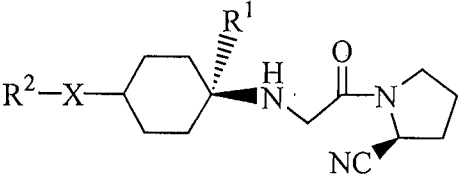
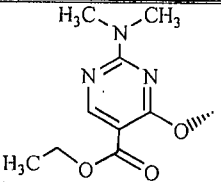
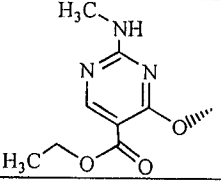
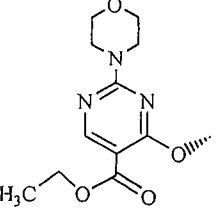
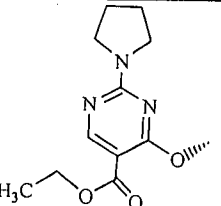
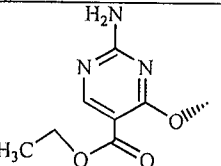
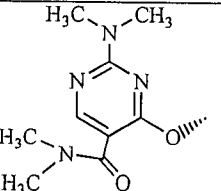
CUADRO 1B (CONTINUACION)

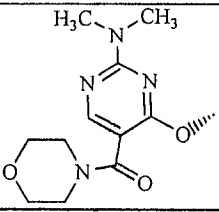
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1B-40		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS·APCI (m/z): 371[M+H]
1B-41		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 433, 431[M+H]
1B-42		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 383[M+H]
1B-43		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 387[M+H]
1B-44		H	HCl	Polvo incoloro 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

595 *[signature]*

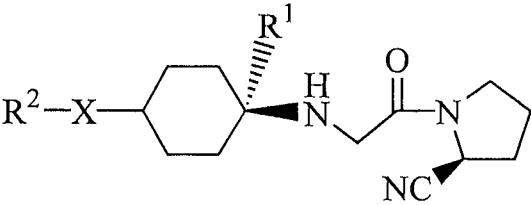
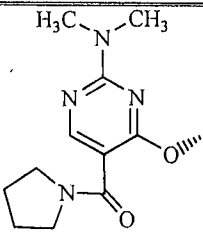
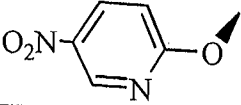
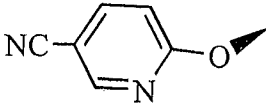
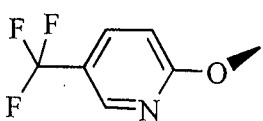
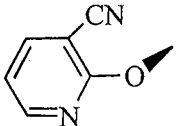
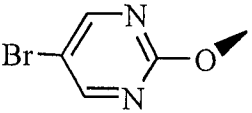
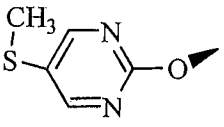
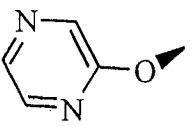
1B-47		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 379
1B-48		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 385[M+H] ⁺
1B-49		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 448

CUADRO 1B (CONTINUACION)

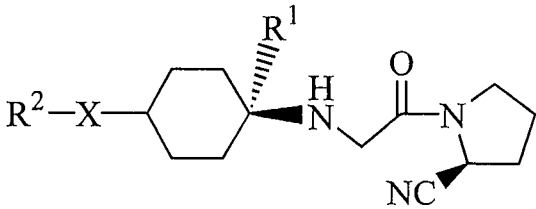
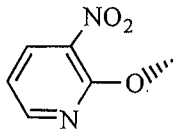
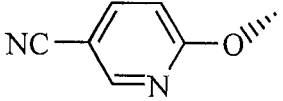
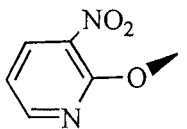
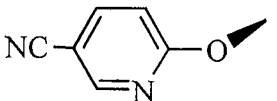
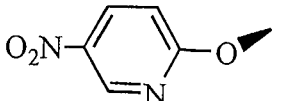
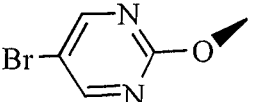
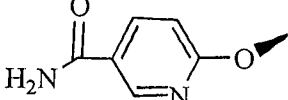
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1B-50		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 445
1B-51		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 431
1B-52		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 487
1B-53		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 471
1B-54		H	2HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 417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

1B-56		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 486
-------	---	---	------	--

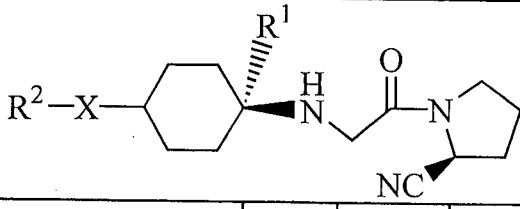
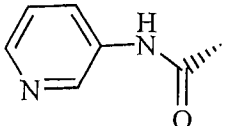
CUADRO 1B (CONTINUACION)

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

CUADRO 1B (CONTINUACION)

				
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] ⁺

CUADRO 1C

				
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]
1C-3		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 362
1C-4		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 355[M+H] ⁺
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
1C-8		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 398 [M+H]
1C-9		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 427

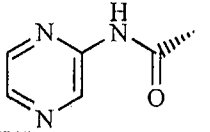
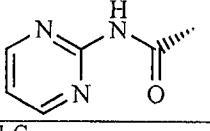
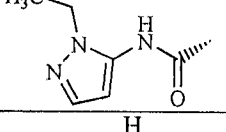
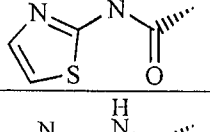
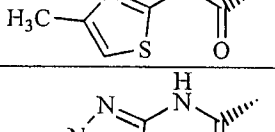
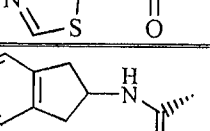
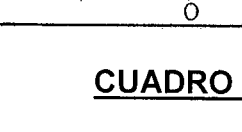
CUADRO 1C (CONTINUACION)

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

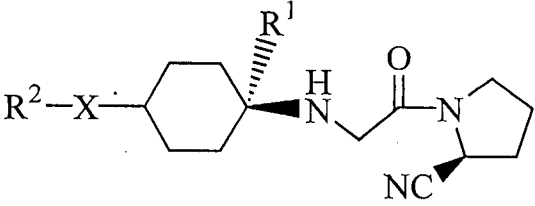
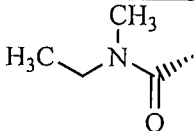
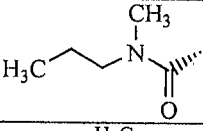
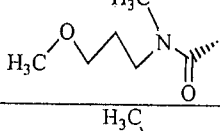
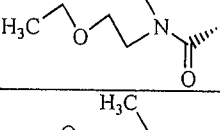
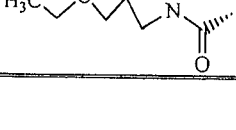
1C-12		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 377 [M+H] ⁺
1C-13		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 349
1C-14		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 363[M+H] ⁺
1C-15		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 365
1C-16		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 389 [M+H] ⁺
1C-17		H	HCl	Estado de resina pardusca pálida purificada MS·APCI (m/z): 279[M+H] ⁺
1C-18		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 293[M+H] ⁺

CUADRO 1C (CONTINUACION)

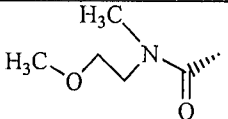
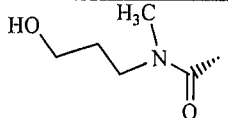
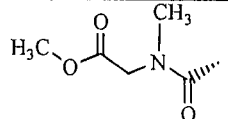
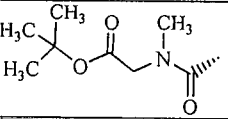
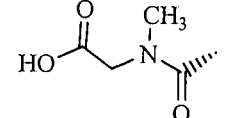
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1C-19		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 307[M+H] ⁺
1C-20		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 335[M+H] ⁺
1C-21		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 321[M+H] ⁺
1C-22		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 335[M+H] ⁺

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] ⁺
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] ⁺

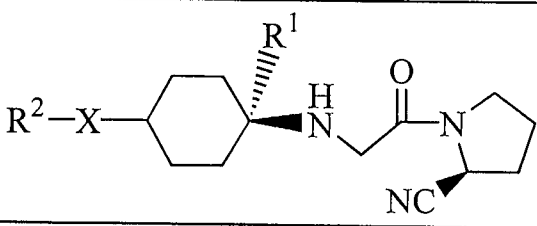
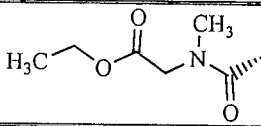
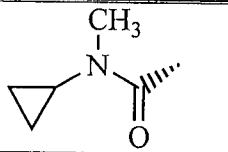
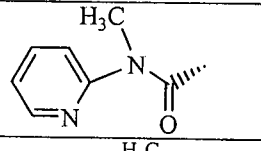
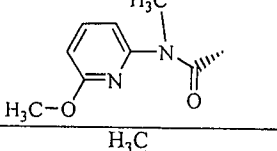
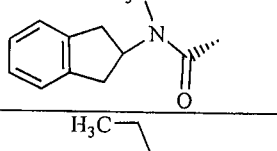
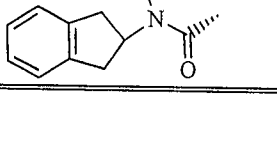
CUADRO 1C (CONTINUACION)

				
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] ⁺

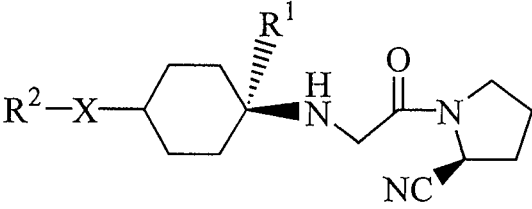
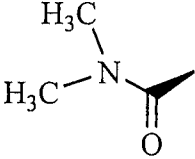
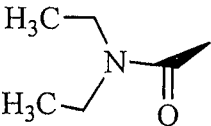
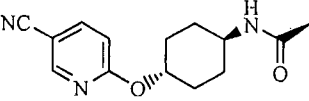
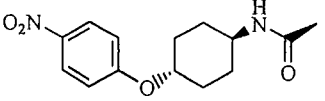
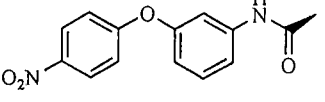
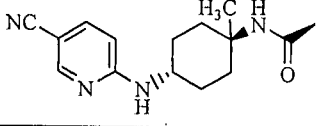
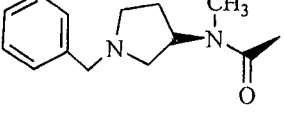
601

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] ⁺

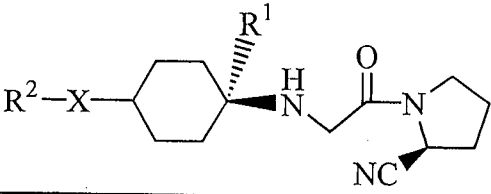
CUADRO 1C (CONTINUACION)

				
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] ⁺

CUADRO 1C (CONTINUACION)

				
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] ⁺

CUADRO 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

CUADRO 1D (CONTINUACION)

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 (CONTINUACION)

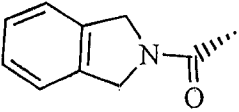
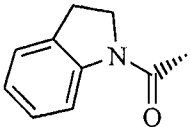
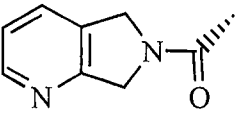
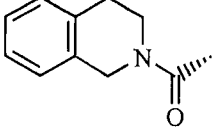
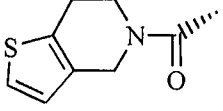
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-21		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 418
1D-22		H	HCl	Polvo incoloro

605 *g*

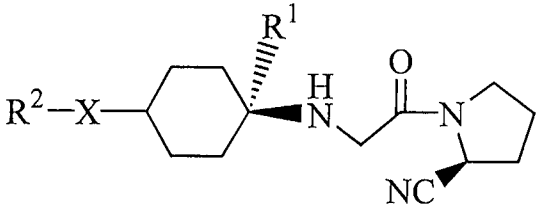
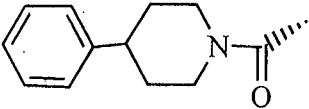
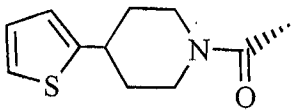
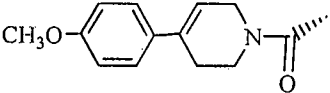
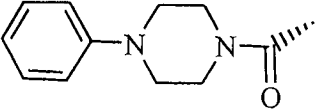
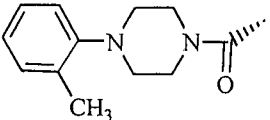
1D-23		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 432
1D-24		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 432
1D-25		H	HCl	Cristal incoloro Descomposición gradual alrededor del punto de fusión: 198°C MS·APCI (m/z): 420 [M+H] ⁺
1D-26		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 426[M+H] ⁺
1D-27		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 207- 211°C MS·APCI (m/z): 377 [M+H] ⁺
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 (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-29		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 365 [M+H] ⁺
1D-30		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 397 [M+H] ⁺
1D-31		H	HCl	Polvo pardusco pálido MS·APCI (m/z): 426 [M+H] ⁺

1D-32		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 198-200°C (descomposición) MS-APCI (m/z): 381 [M+H]
1D-33		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS-APCI (m/z): 381[M+H]+
1D-34		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: > 300°C MS-APCI (m/z): 382[M+H]+
1D-35		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 395
1D-36		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 401

CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	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]

607

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 (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-46		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 492[M+H] ⁺
1D-47		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 444[M+H] ⁺
1D-48		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 438
1D-49		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 466 [M+H]
1D-50		H	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 494
1D-51		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 437

1D-52		H	Acido maleico	Polvo purificado Punto de fusión: 180-183°C
1D-53		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 465
1D-54		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 521, 519

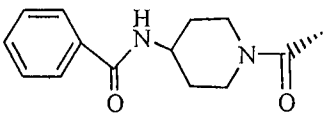
CUADRO 1D (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-55		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 484
1D-56		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 451
1D-57		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 460 [M+H] ⁺
1D-58		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 416
1D-59		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 458
1D-60		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 452 [M+H]

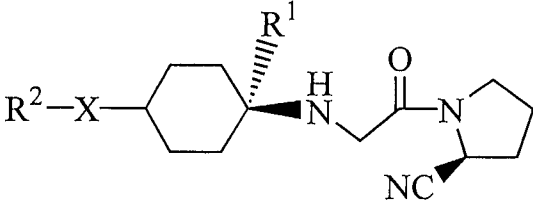
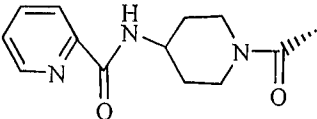
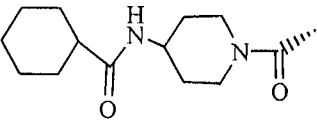
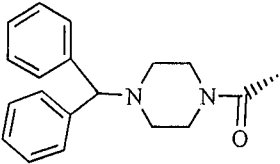
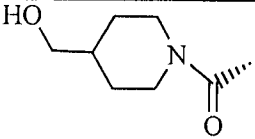
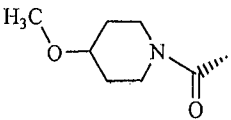
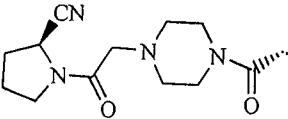
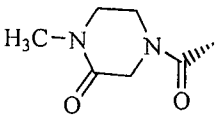
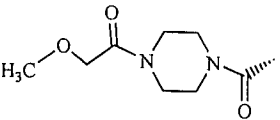
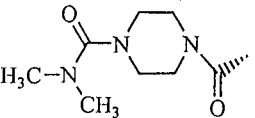
1D-61		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 453 [M+H]
1D-62		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 458 [M+H]

CUADRO 1D (CONTINUACION)

Ejemplo No.	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-63		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 455 [M+H]
1D-64		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 461 [M+H]⁺
1D-65		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 488[M+H]⁺
1D-66		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 467 [M+H]⁺
1D-67		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 500 [M+H]⁺
1D-68		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 481 [M+H]⁺
1D-69		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 494 [M+H]⁺
1D-70		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 482 [M+H]⁺

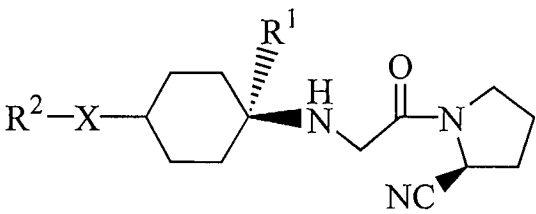
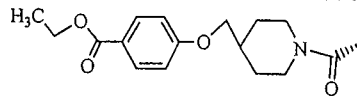
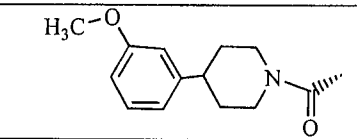
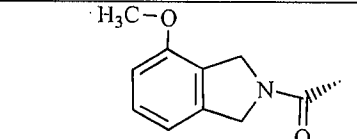
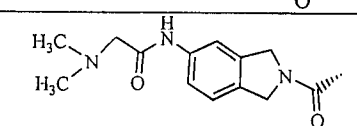
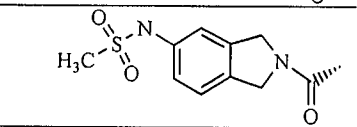
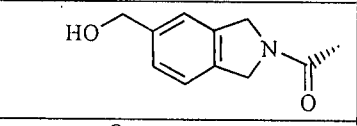
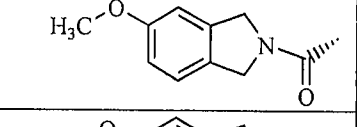
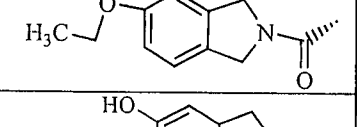
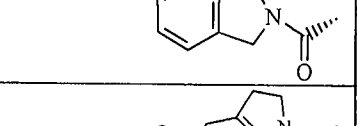
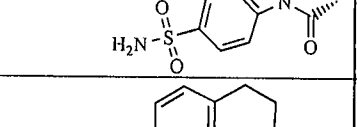
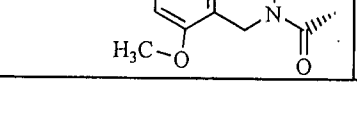
1D-71		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 466 [M+H] ⁺
-------	---	---	-----	--

CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
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] ⁺

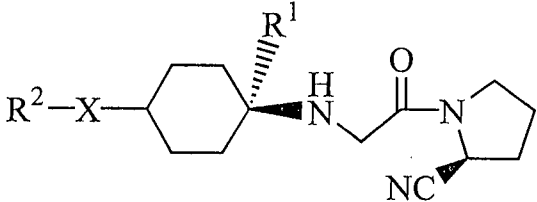
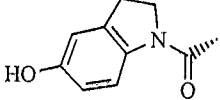
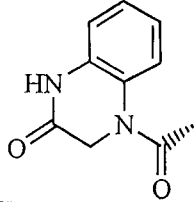
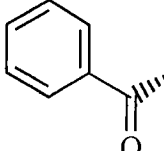
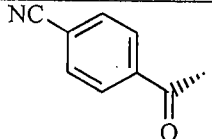
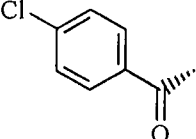
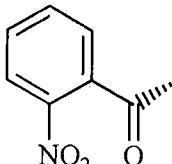
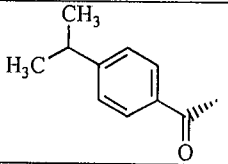
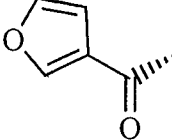
611 104

CUADRO 1D (CONTINUACION)

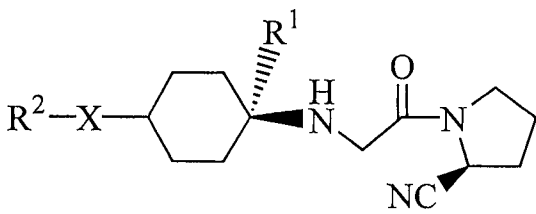
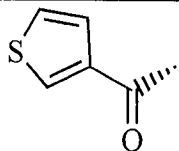
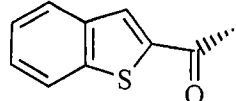
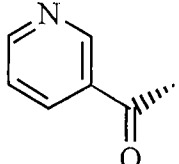
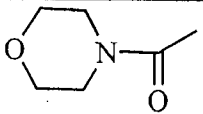
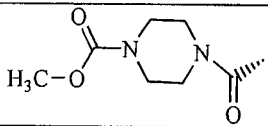
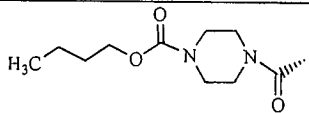
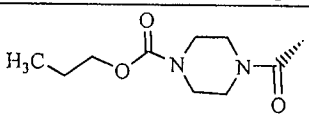
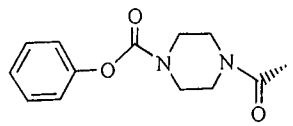
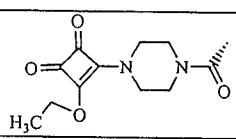
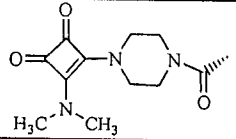
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-81		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 524[M+H] ⁺
1D-82		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 453[M+H] ⁺
1D-83		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 411[M+H] ⁺
1D-84		H	2HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 481 [M+H] ⁺
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] ⁺

16

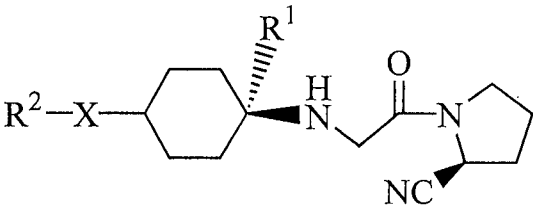
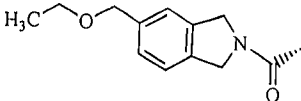
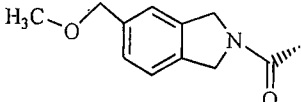
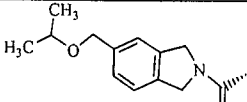
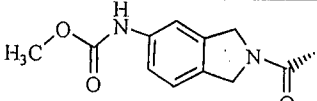
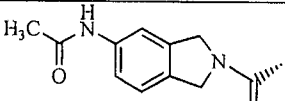
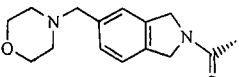
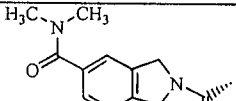
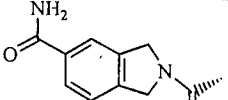
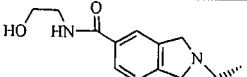
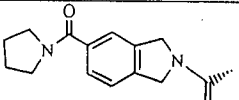
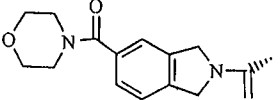
CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
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)

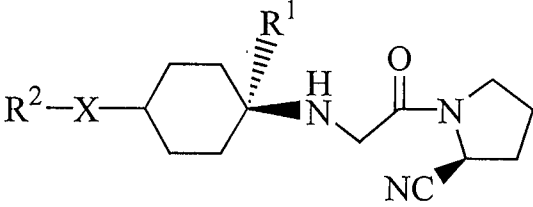
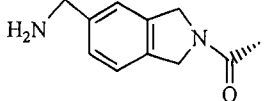
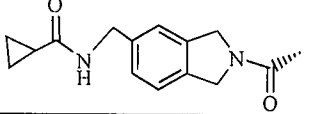
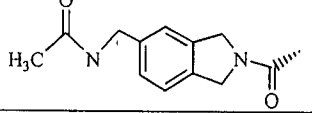
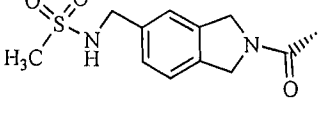
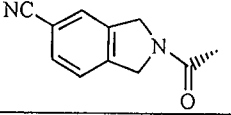
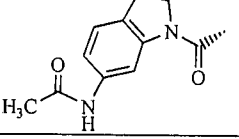
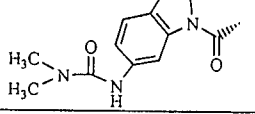
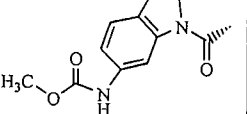
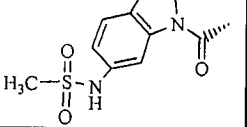
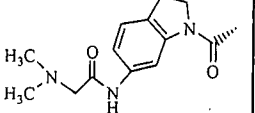
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-100		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 346 [M+H]
1D-101		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 396[M+H]
1D-102		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 341[M+H]
1D-103		Me	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 363 [M+H]
1D-104		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 406[M+H]
1D-105		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 448[M+H]
1D-106		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 434[M+H]
1D-107		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 468[M+H]
1D-108		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 472 [M+H]
1D-109		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 471 [M+H]

CUADRO 1D (CONTINUACION)

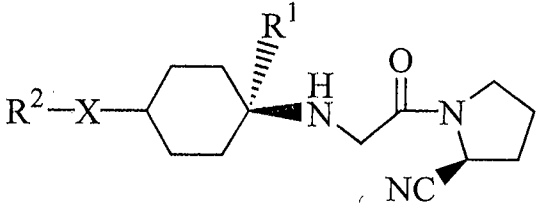
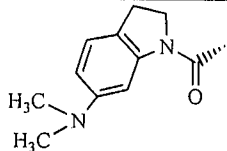
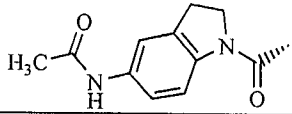
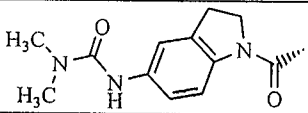
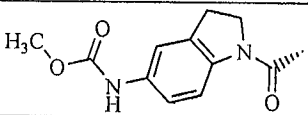
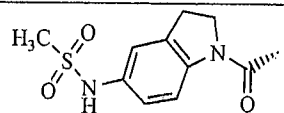
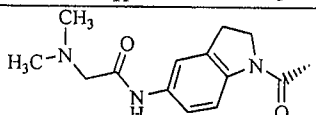
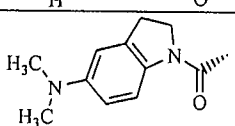
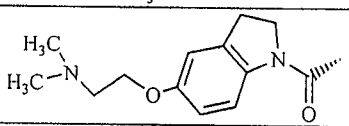
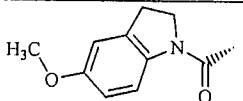
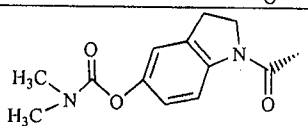
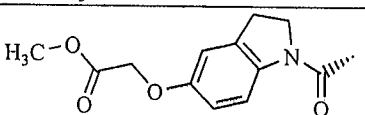
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
1D-110		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 439 [M+H] ⁺
1D-111		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS·APCI (m/z): 425 [M+H] ⁺
1D-112		H	HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 453 [M+H] ⁺
1D-113		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS·APCI (m/z): 454 [M+H] ⁺
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] ⁺
1D-120		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS·APCI (m/z): 494 [M+H] ⁺

105

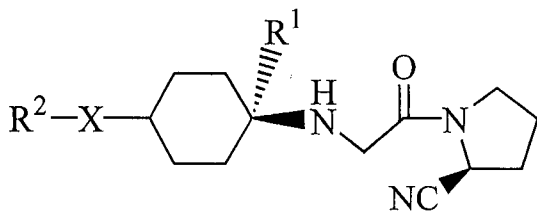
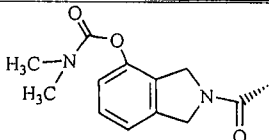
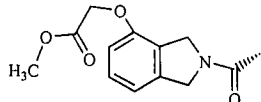
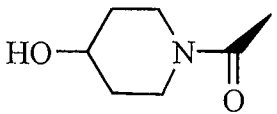
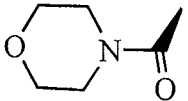
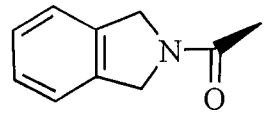
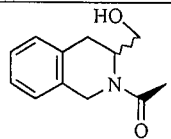
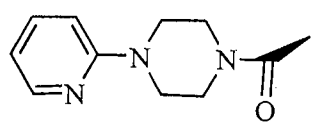
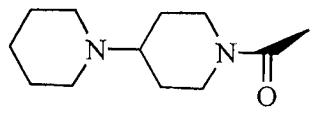
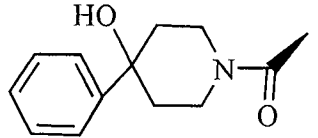
CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
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]

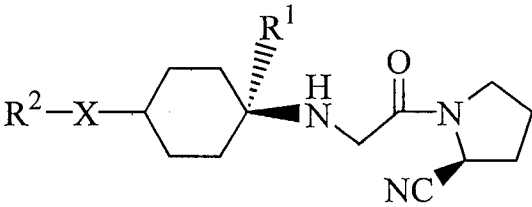
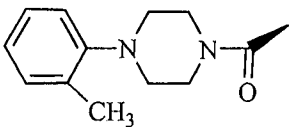
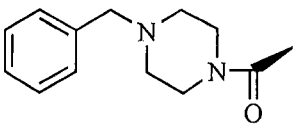
CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
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]

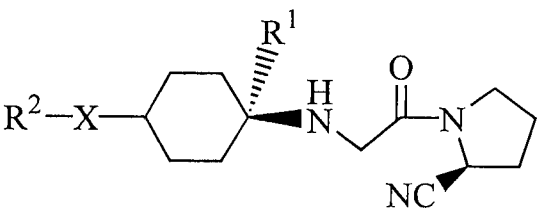
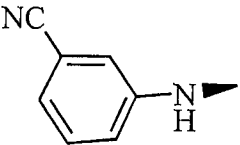
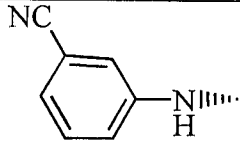
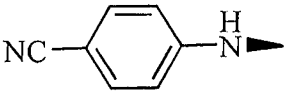
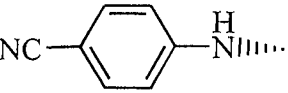
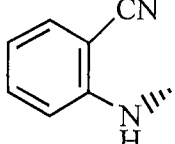
CUADRO 1D (CONTINUACION)

				
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 (CONTINUACION)

				
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] ⁺

CUADRO 2

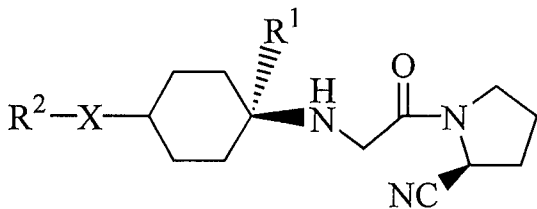
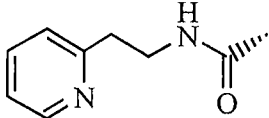
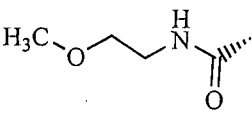
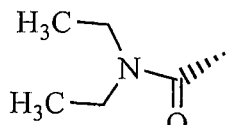
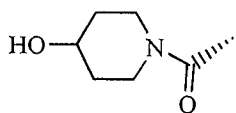
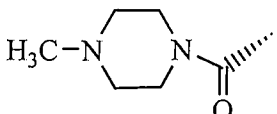
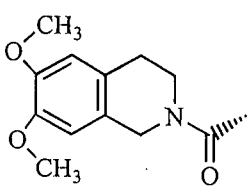
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
2-1		Me	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 366
2-2		Me	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 366
2-3		Me	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 366
2-4		Me	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 366
2-5		Me	2HCl	Polvo purificado MS·APCI (m/z): 366

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

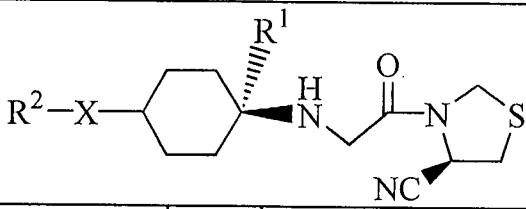
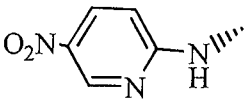
CUADRO 3

Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
3-1		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 370 [M+H] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
3-6		H	2HCl	Estado de resina MS·APCI (m/z): 400 [M+H] ⁺

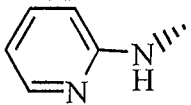
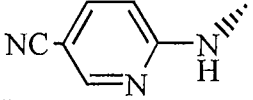
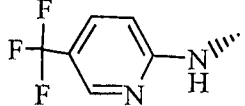
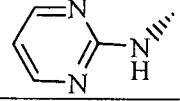
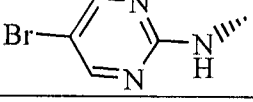
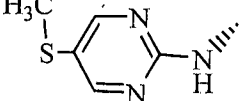
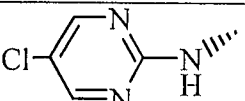
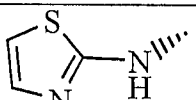
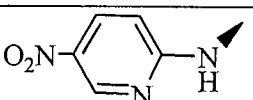
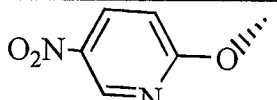
**CUADRO 3 (CONTINUACION)**

				
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] ⁺

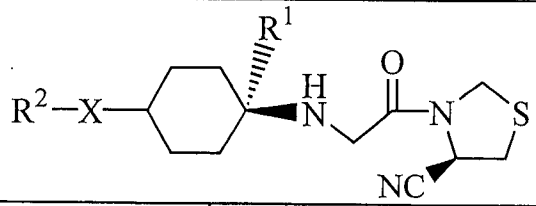
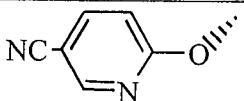
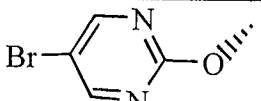
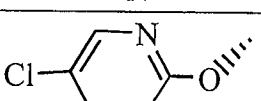
CUADRO 4

				
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] ⁺

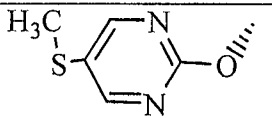
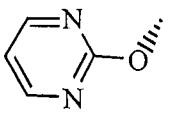
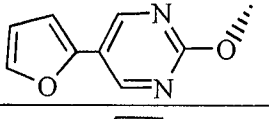
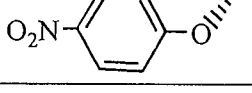
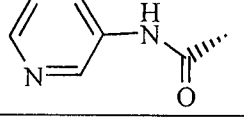
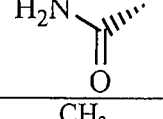
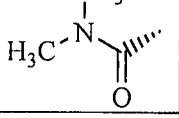
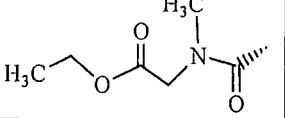
621 ~~144~~

4-2		H	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 346[M+H] ⁺
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] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

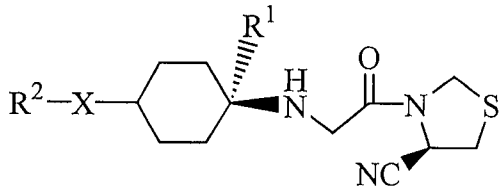
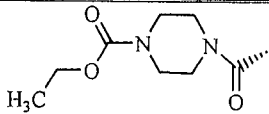
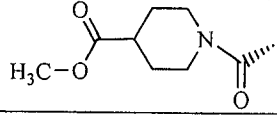
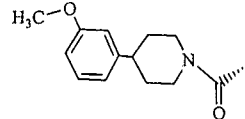
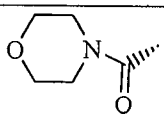
CUADRO 4 (CONTINUACION)

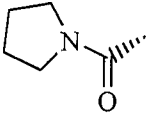
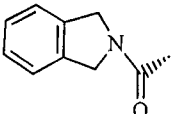
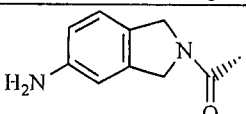
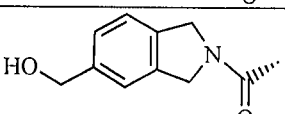
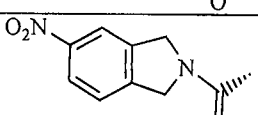
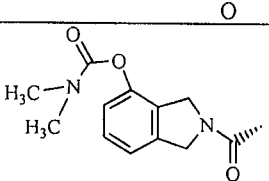
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
4-12		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 372[M+H] ⁺
4-13		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 426[M+H] ⁺
4-14		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 382[M+H] ⁺

622

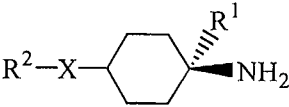
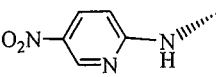
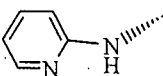
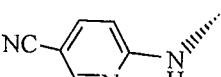
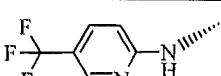
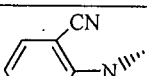
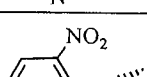
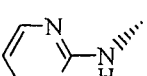
4-15		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 394[M+H] ⁺
4-16		H	HCl	Polvo incoloro Punto de fusión: 80°C- (descomposición) MS-APCI (m/z): 348 [M+H] ⁺
4-17		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 414 [M+H] ⁺
4-18		H	HCl	Polvo amarillento pálido MS-APCI (m/z): 391[M+H] ⁺
4-19		H	2HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 374 [M+H] ⁺
4-20		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 297[M+H] ⁺
4-21		H	HCl	Polvo purificado MS-APCI (m/z): 325[M+H] ⁺
4-22		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 397[M+H] ⁺

CUADRO 4 (CONTINUACION)

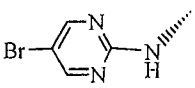
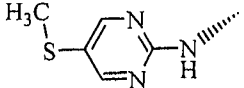
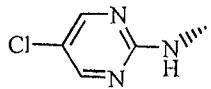
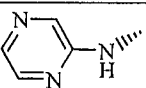
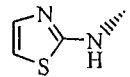
				
Ejemplo No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
4-23		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 438[M+H] ⁺
4-24		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 423[M+H] ⁺
4-25		H	HCl	Polvo incoloro purificado MS-APCI (m/z): 471[M+H] ⁺
4-26		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 367[M+H] ⁺

4-27		H	HCl	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 351[M+H] ⁺
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] ⁺
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] ⁺

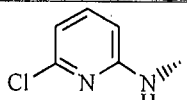
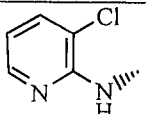
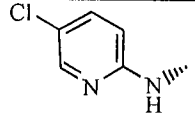
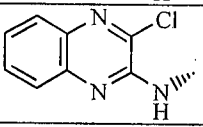
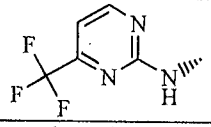
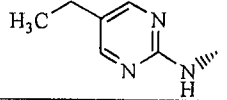
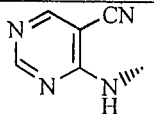
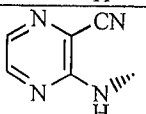
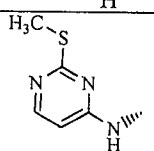
CUADRO 5

				
Ejemplo de referencia No.	R²-X-	R¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
3-1		H	Forma libre	Cristal amarillento Punto de fusión: 156-158°C
3-2		H	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión: 110-122°C
3-3		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 152-154°C
3-4		H	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión: 77-80°C
3-5		H	Forma libre	Cristal amarillento pálido tipo aguja Punto de fusión: 107-108°C
3-6		H	Forma libre	Cristal amarillento tipo aguja Punto de fusión: 84°C-
3-7		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 128-129°C

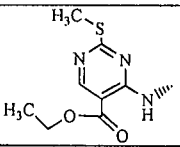
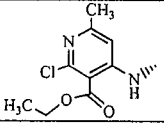
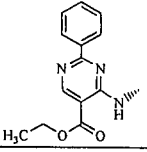
624

3-8		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 140-141°C
3-9		H	Forma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión: 116-118°C
3-10		H	2HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: >300°C
3-11		H	Forma libre	Cristal amarillento pálido tipo aguja Punto de fusión: 92-94°C
3-12		H	Forma libre	Cristal pardusco Punto de fusión: 120-123°C

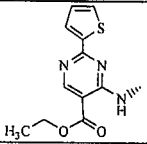
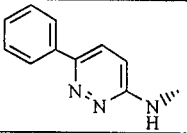
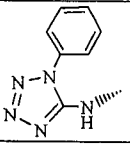
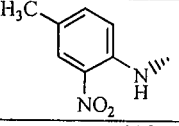
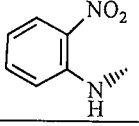
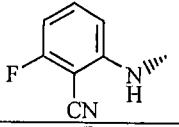
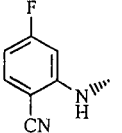
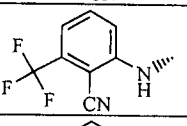
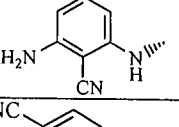
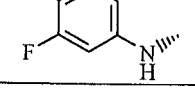
CUADRO 5 (CONTINUACION)

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	Aceite MS-APCI (m/z): 228,226
3-15		H	Forma libre	Aceite MS-APCI (m/z): 228,226
3-16		H	Forma libre	Aceite
3-17		H	Forma libre	Polvo MS-APCI (m/z): 261
3-18		H	Forma libre	Aceite 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	Aceite amarillento MS-APCI (m/z): 239[M+H] ⁺

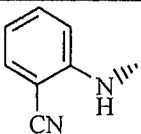
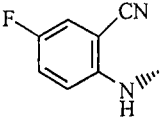
625 40

3-22		H	Forma libre	Espuma amarillenta MS·APCI (m/z): 311[M+H] ⁺
3-23		H	Forma libre	Aceite amarillento MS·APCI (m/z): 312[M+H] ⁺
3-24		H	Forma libre	Aceite incoloro

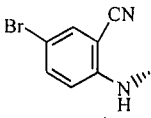
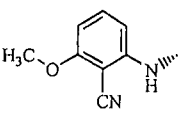
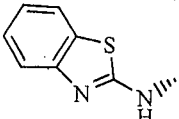
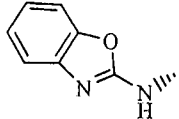
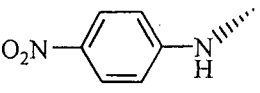
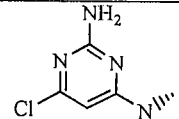
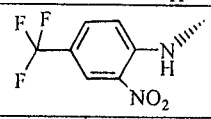
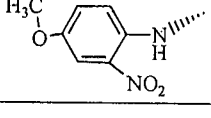
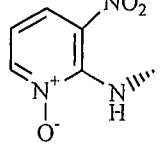
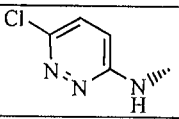
CUADRO 5 (CONTINUACION)

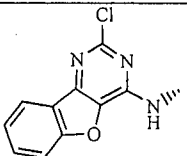
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
3-25		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-26		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 269
3-27		H	Forma libre	Aceite amarillento MS·APCI (m/z): 259[M+H] ⁺
3-28		H	Forma libre	Aceite MS·APCI (m/z): 250
3-29		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 236
3-30		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 234
3-31		H	Forma libre	Aceite 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

622 

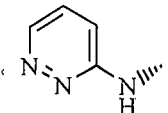
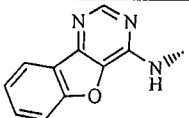
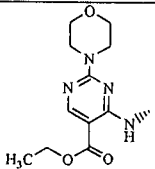
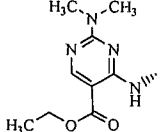
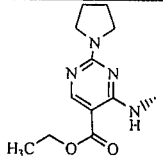
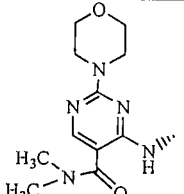
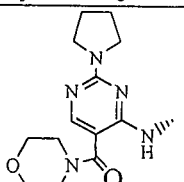
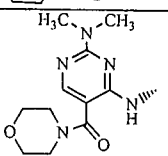
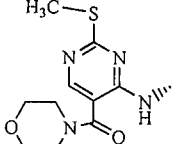
3-35		H	Forma libre	Cristal pardusco pálido Punto de fusión: 99-102°C MS·APCI (m/z): 216[M+H]
3-36		H	Forma libre	Resina amarillenta MS·APCI (m/z): 234[M+H]

CUADRO 5 (CONTINUACION)

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	Aceite
3-40		H	Forma libre	Aceite
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

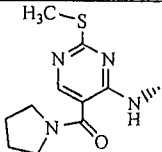
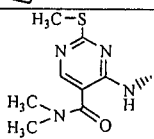
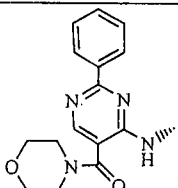
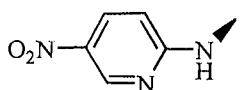
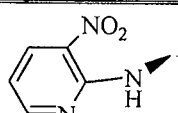
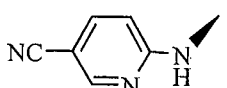
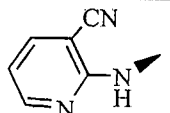
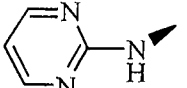
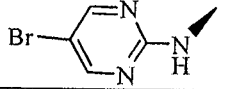
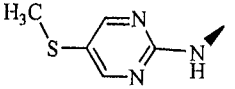
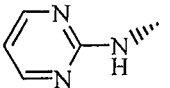
3-47		H	Forma libre	Aceite
------	---	---	-------------	--------

CUADRO 5 (CONTINUACION)

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

628

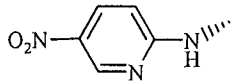
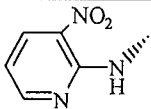
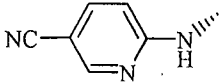
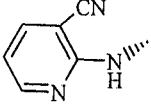
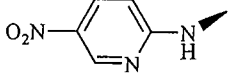
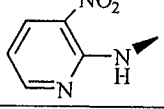
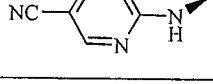
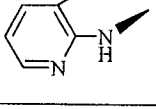
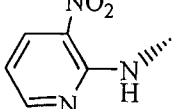
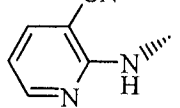
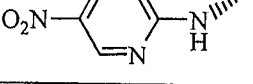
CUADRO 5 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
3-57		H	Forma libre	Espuma incolora
3-58		H	Forma libre	Aceite incoloro
3-59		H	Forma libre	Aceite incoloro
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] ⁺
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
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

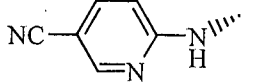
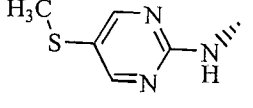
CUADRO 5 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
---------------------------	--------------------	----------------	-----	---------------------------

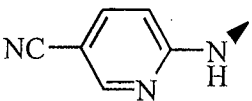
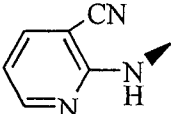
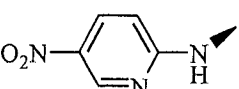
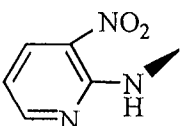
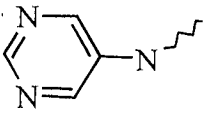
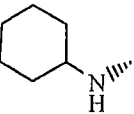
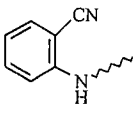
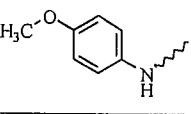
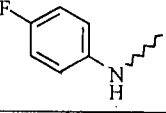
629 

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] ⁺

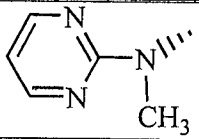
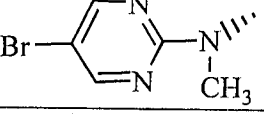
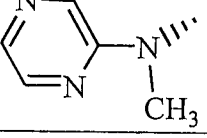
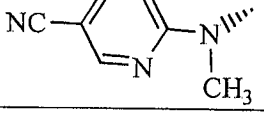
CUADRO 5 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
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] ⁺

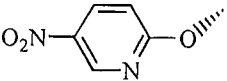
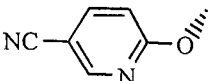
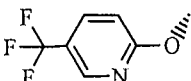
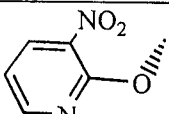
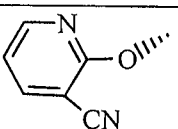
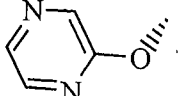
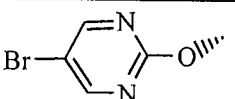
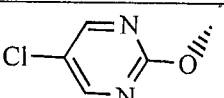
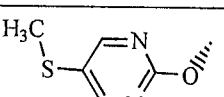
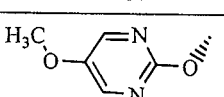
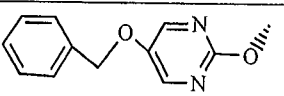
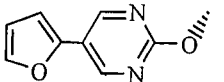
630 

7-15		CH ₂ OH	2HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 247[M+H] ⁺
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] ⁺
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		
7-22		Me		
7-23		Me		

CUADRO 5 (CONTINUACION)

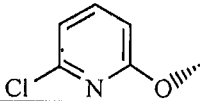
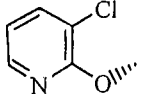
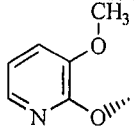
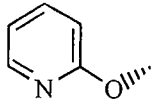
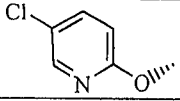
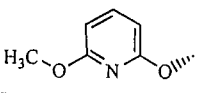
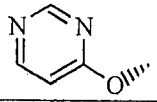
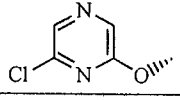
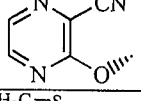
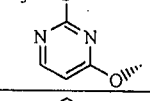
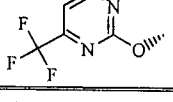
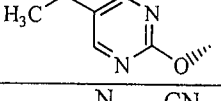
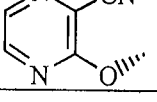
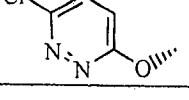
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
8-1		H	Forma libre	Resina incolora MS·APCI (m/z): 207 [M+H] ⁺
8-2		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 109-112°C
8-3		H	Forma libre	Resina pardusca pálida MS·APCI (m/z): 207 [M+H] ⁺
8-4		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto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

CUADRO 6

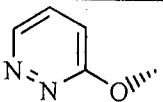
$R^2-X-\text{Cyclohexyl}-\text{NH}_2$				
Ejemplo de referencia No.	R^2-X-	R^1	Sal	Propiedades físicas, etc.
9-1		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 271°C
9-2		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 289°C
9-3		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 253-254°C
9-4		H	HCl	Cristal amarillento pálido 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

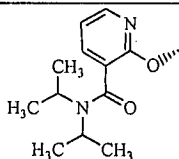
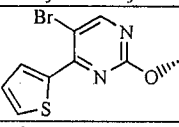
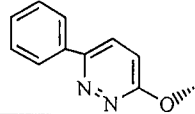
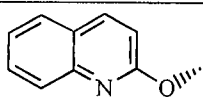
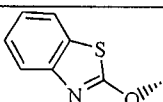
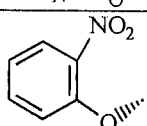
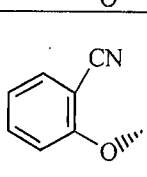
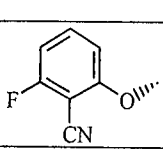
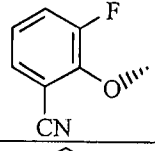
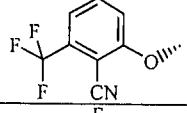
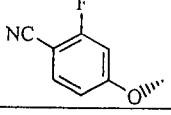
CUADRO 6 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R^2-X-	R^1	Sal	Propiedades físicas, etc.
---------------------------	----------	-------	-----	---------------------------

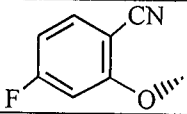
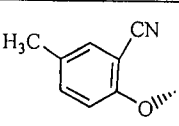
9-13		H	Forma libre	Cristal Punto de fusión: 91-94°C MS·APCI (m/z): 229,227
9-14		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 229,227
9-15		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 223
9-16		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 193
9-17		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 229,227
9-18		H		
9-19		H	Forma libre	Aceite
9-20		H		
9-21		H		
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

CUADRO 6 (CONTINUACION)

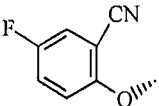
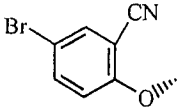
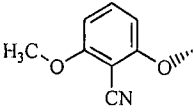
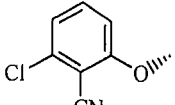
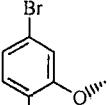
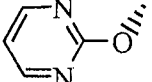
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
9-27		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 194

9-28		H	Forma libre	Aceite 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	Aceite
9-33		H	Forma libre	Polvo MS·APCI (m/z): 237
9-34		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 215-218°C MS·APCI (m/z): 217[M+H]
9-35		H	Forma libre	Aceite amarillento
9-36		H	Forma libre	Aceite amarillento
9-37		H	Forma libre	Aceite amarillento
9-38		H	Forma libre	Aceite incoloro

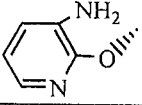
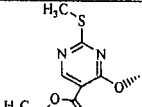
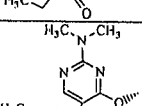
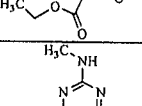
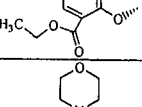
CUADRO 6 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
9-39		H	Forma libre	Aceite incoloro
9-40		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 253-254°C MS·APCI (m/z): 231[M+H]

634 127

9-41		H	HCl	Verde pálido Punto de fusión: 270-285°C MS·APCI (m/z): 235[M+H]
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]
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

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	

635

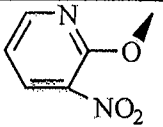
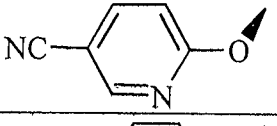
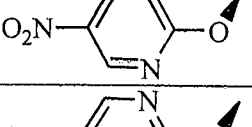
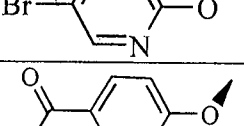
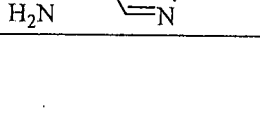
70

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] ⁺

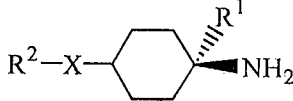
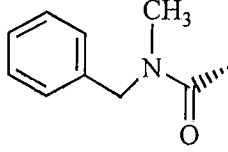
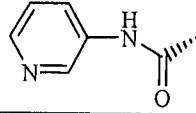
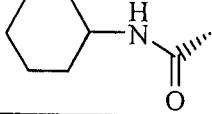
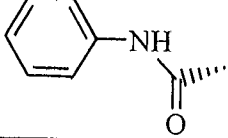
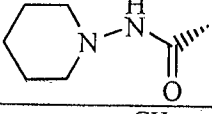
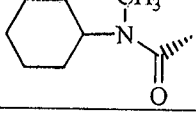
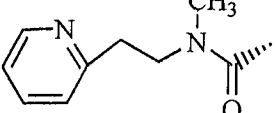
CUADRO 6 (CONTINUACION)

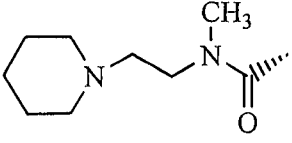
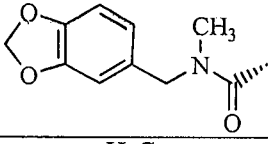
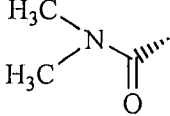
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
9-60		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 234-235°C (descomposición)
9-61		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 126°C
9-62		H	HCl	Cristal amarillento pálido Punto de fusión: 206-207°C (descomposición)
9-63		H	HCl	Cristal amarillento pálido Punto de fusión: 148-150°C (descomposición)
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

636 ~~125~~

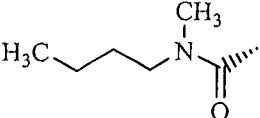
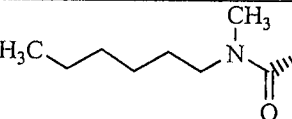
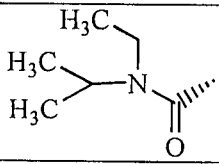
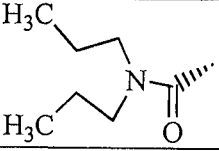
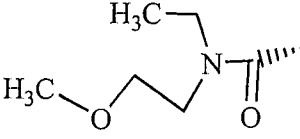
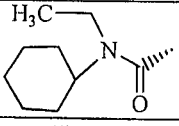
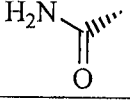
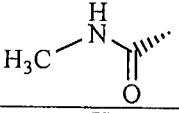
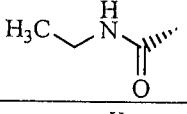
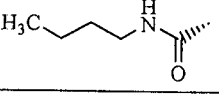
10-4		Me	Forma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 252[M+H] ⁺
10-5		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 88-89°C
10-6		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 90-94°C
10-7		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 97-100°C
10-8		Me	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 150-154°C

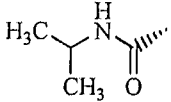
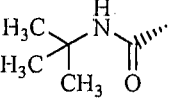
CUADRO 7

				
Ejemplo de referencia No.	R²-X-	R¹	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]

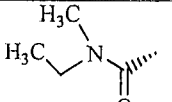
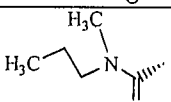
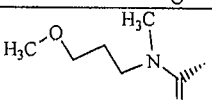
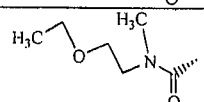
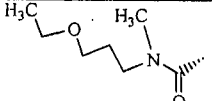
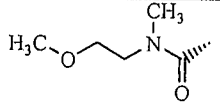
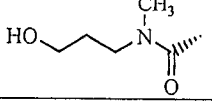
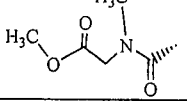
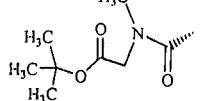
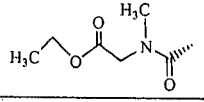
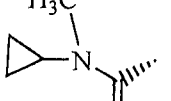
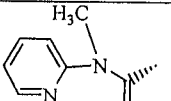
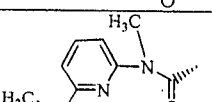
11-8		H	Forma libre	Líquido incoloro
11-9		H	Forma libre	Líquido incoloro
11-10		H	Forma libre	Líquido MS·APCI (m/z): 171 [M+H]

CUADRO 7 (CONTINUACION)

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

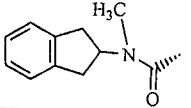
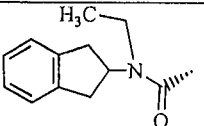
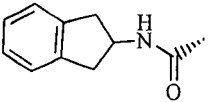
11-21		H	Forma libre	Cristal incoloro MS-APCI (m/z): 185
11-22		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 142°C (descomposición) MS-APCI (m/z): 199[M+H] ⁺

CUADRO 7 (CONTINUACION)

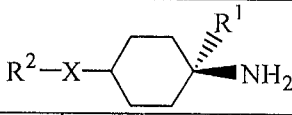
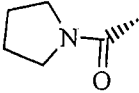
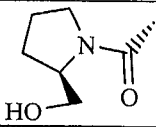
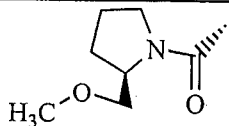
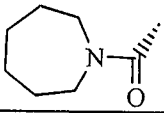
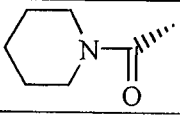
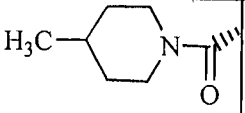
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
11-23		H	Forma libre	Aceite incoloro MS-APCI (m/z): 185
11-24		H	Forma libre	Aceite incoloro MS-APCI (m/z): 199
11-25		H	Forma libre	Resina incolora MS-APCI (m/z): 229[M+H] ⁺
11-26		H	Forma libre	Resina incolora MS-APCI (m/z): 229[M+H] ⁺
11-27		H	Forma libre	Resina incolora MS-APCI (m/z): 243[M+H] ⁺
11-28		H	Forma libre	Aceite incoloro MS-APCI (m/z): 215
11-29		H	Forma libre	Aceite 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

639 

CUADRO 7 (CONTINUACION)

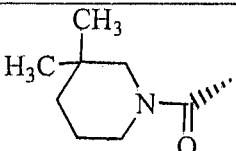
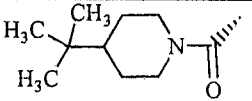
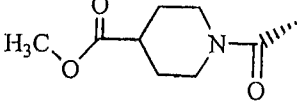
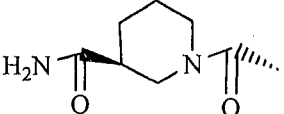
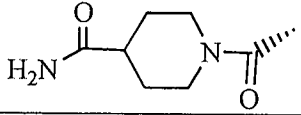
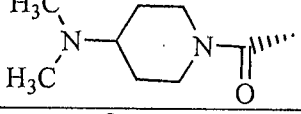
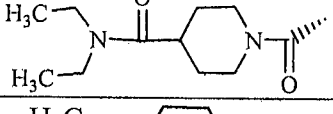
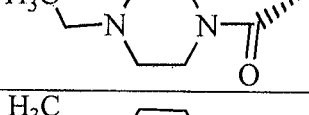
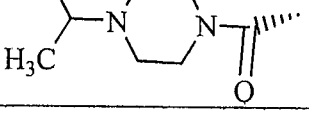
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
11-36		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
11-37		H	Forma libre	Resina pardusca pálida
11-38		H	Forma libre	Resina pardusca pálida

CUADRO 8

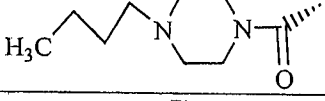
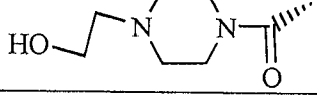
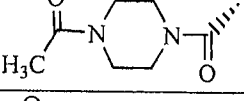
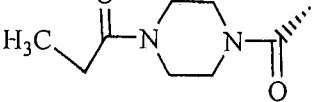
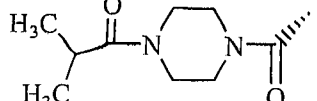
				
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-1		H	Forma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 197 [M+H] ⁺
12-2		H	Forma libre	Líquido incoloro
12-3		H	Forma libre	Aceite amarillento pálido MS·APCI (m/z): 241
12-4		H	Forma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 225 [M+H] ⁺
12-5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

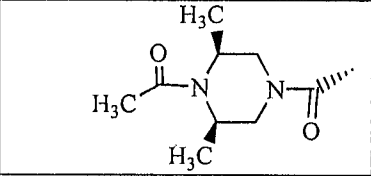
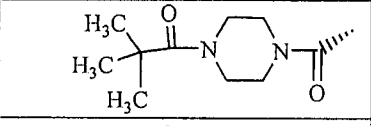
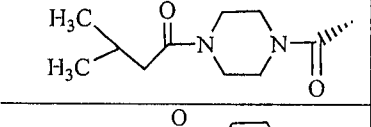
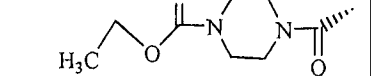
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
---------------------------	--------------------	----------------	-----	---------------------------

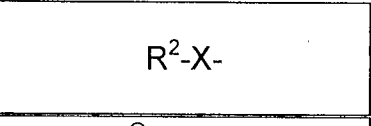
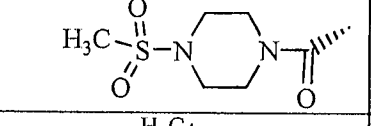
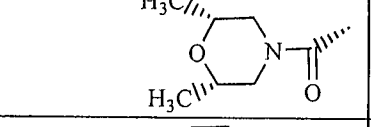
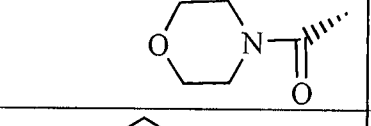
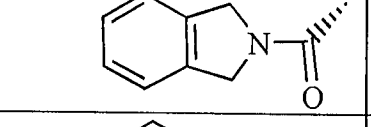
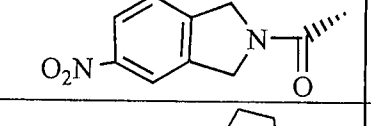
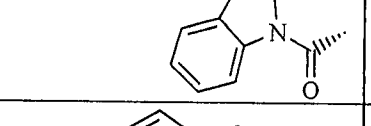
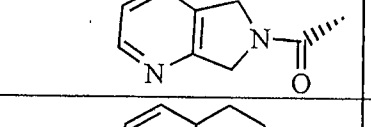
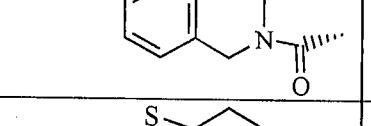
12-7		H	Forma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 239 [M+H] ⁺
12-8		H	Forma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 267[M+H] ⁺
12-9		H	Forma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 269[M+H] ⁺
12-10		H	Forma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 254
12-11		H	HCl	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 254 [M+H] ⁺
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] ⁺

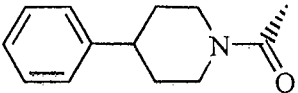
CUADRO 8 (CONTINUACION)

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

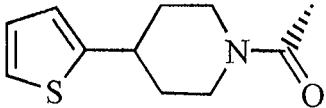
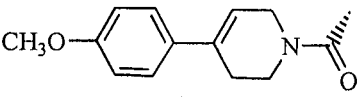
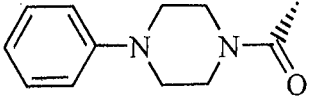
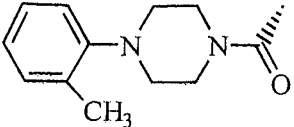
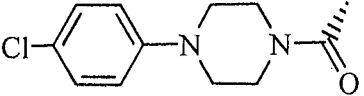
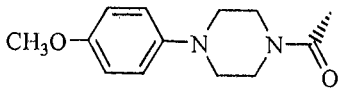
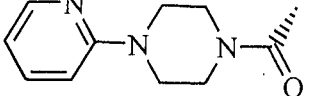
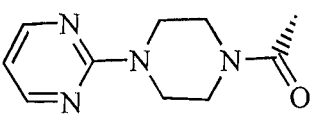
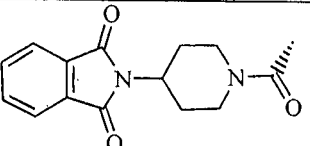
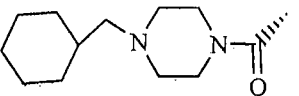
12-21		H	Forma libre	Líquido incoloro MS-APCI (m/z): 282 [M+H]
12-22		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 173-176°C
12-23		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 135-137°C
12-24		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 90-92°C

CUADRO 8 (CONTINUACION)

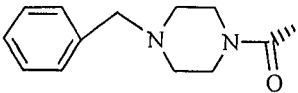
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-25		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 152-153°C
12-26		H	Forma libre	Líquido incoloro MS-APCI (m/z): 241 [M+H]
12-27		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 75-80°C
12-28		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 170-173°C
12-29		H	Forma libre	Aceite incoloro MS-APCI (m/z): 290 [M+H] ⁺
12-30		H	HCl	Sólido pardusco pálido Punto de fusión: 230-233°C
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

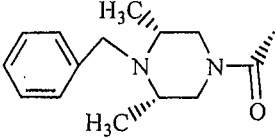
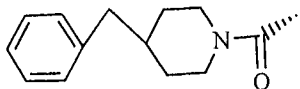
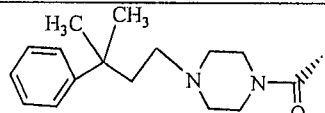
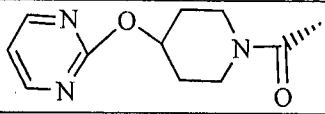
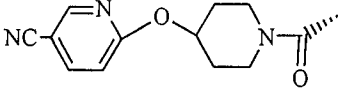
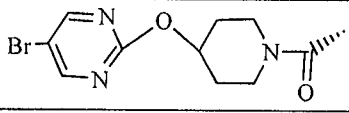
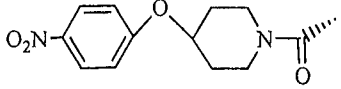
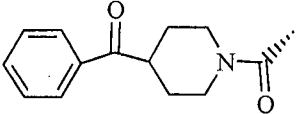
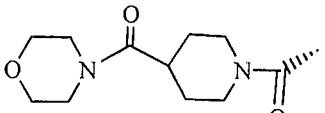
12-34		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 166-170°C
-------	---	---	-------------	---

CUADRO 8 (CONTINUACION)

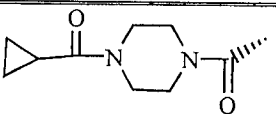
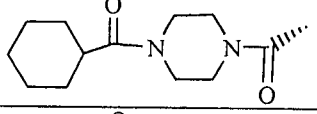
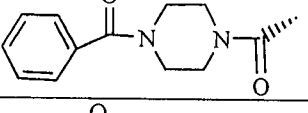
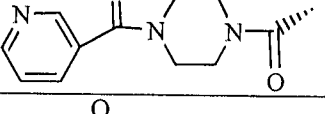
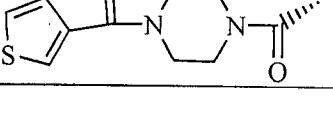
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-35		H	Forma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 293 [M+H] ⁺
12-36		H	Forma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 315 [M+H] ⁺
12-37		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 185-189°C
12-38		H	Forma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 302 [M+H]
12-39		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 131-132°C
12-40		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 81-83°C
12-41		H	Forma libre	Sólido incoloro Punto de fusión: 185-189°C
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] ⁺
12-44		H	Forma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 59-60°C

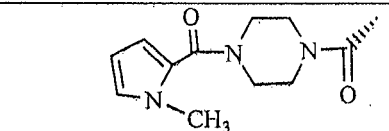
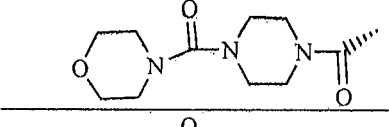
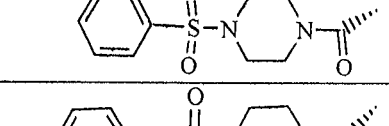
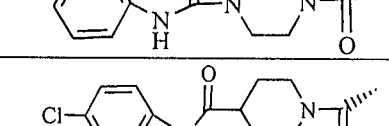
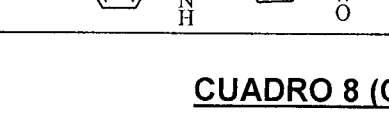
CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-45		H	Forma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 302

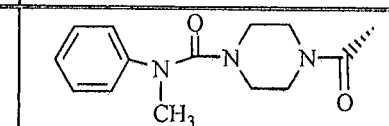
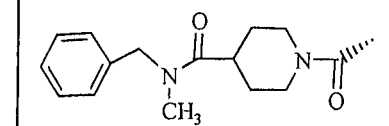
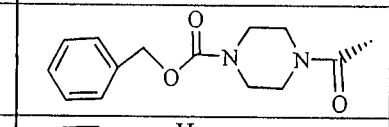
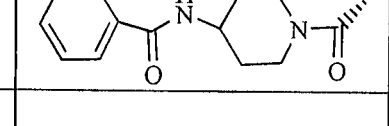
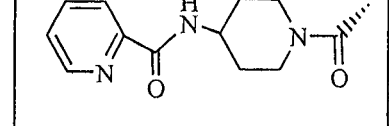
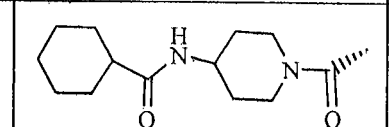
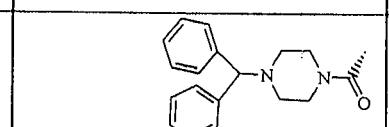
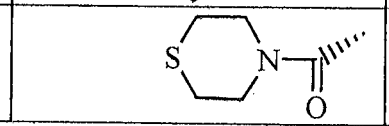
12-46		H	For ma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 330 [M+H]
12-47		H	For ma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 301
12-48		H	For ma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 358
12-49		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 120- 121°C
12-50		H	For ma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión: 119- 120°C
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
12-54		H	HCl	Cristal incoloro Punto de fusión: 97°C MS·APCI (m/z): 324 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
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	Cristal incoloro Punto de fusión: 150- 153°C
12-58		H	For ma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 317 [M+H]
12-59		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 158- 162°C

12-60		H	For ma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 319 [M+H]
12-61		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 325 [M+H] ⁺
12-62		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 148- 150°C
12-63		H	For ma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 331 [M+H] ⁺
12-64		H	For ma libre	Resina incolora MS·APCI (m/z): 364 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-65		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 345 [M+H] ⁺
12-66		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 358 [M+H] ⁺
12-67		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 70°C
12-68		H	For ma 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	For ma libre	Cristal ligeramente pardusco Punto de fusión: 214- 216°C
12-71		H	For ma libre	Líquido incoloro MS·APCI (m/z): 378[M+H] ⁺
12-72		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 229 [M+H] ⁺



12-73		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 241
12-74		H	For ma libre	Cristal incoloro MS·APCI (m/z): 241

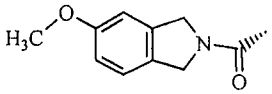
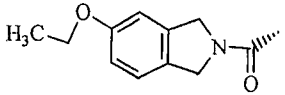
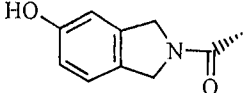
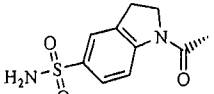
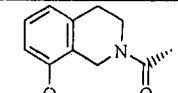
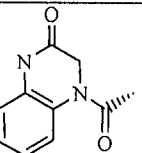
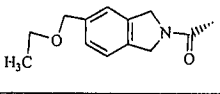
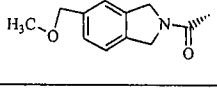
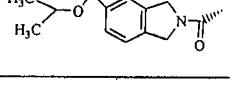
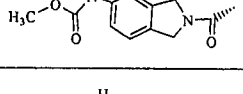
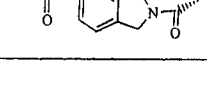
CUADRO 8 (CONTINUACION)

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

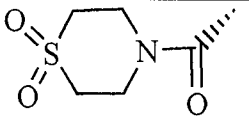
646

135

CUADRO 8 (CONTINUACION)

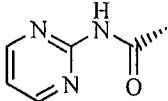
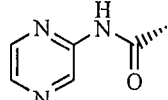
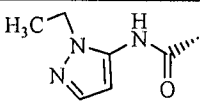
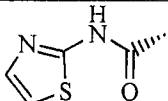
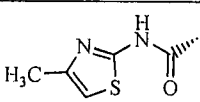
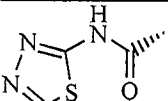
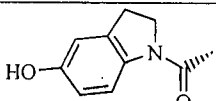
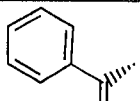
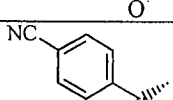
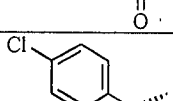
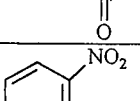
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-86		H	For ma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 275[M+H] ⁺
12-87		H	For ma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 289[M+H] ⁺
12-88		H	HCl	Sólido incoloro MS·APCI (m/z): 261 [M+H] ⁺
12-89		H	HCl	Sólido incoloro Punto de fusión: 277-279°C 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

CUADRO 8 (CONTINUACION)

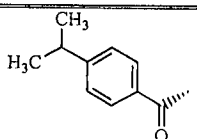
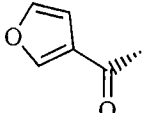
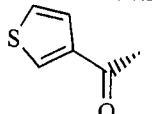
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
12-97		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 152-153°C

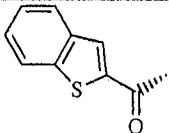
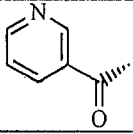
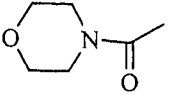
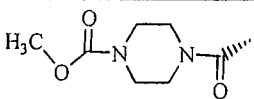
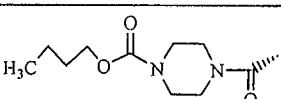
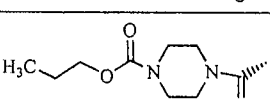
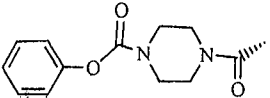
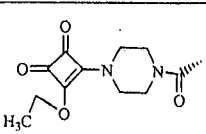
647

14

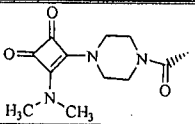
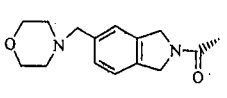
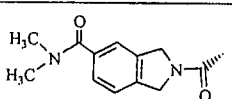
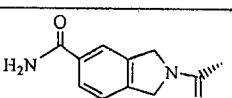
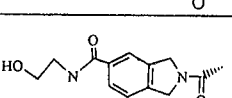
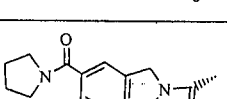
13-1		H	For ma libre	Aceite pardusco MS·APCI (m/z): 221 [M+H] ⁺
13-2		H	For ma libre	Polvo amarillento pálido MS·APCI (m/z): 221 [M+H] ⁺
13-3		H	For ma libre	Aceite amarillento pálido MS·APCI (m/z): 237 [M+H] ⁺
13-4		H	For ma libre	Polvo pardusco MS·APCI (m/z): 226 [M+H] ⁺
13-5		H	For ma libre	Aceite pardusco MS·APCI (m/z): 240 [M+H] ⁺
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]
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 (CONTINUACION)

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
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]

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]
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]
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.
13-23		H	HI	Polvo pardusco
13-24		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-25		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-26		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-27		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-28		H	For ma libre	Resina pardusca pálida



13-29		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-30		H	For ma libre	Resina pardusca pálida
13-31		H	For ma libre	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 342 [M+H] ⁺
13-32		H	HI	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 315 [M+H] ⁺
13-33		H	HI	Polvo incoloro MS-APCI (m/z): 352 [M+H] ⁺
13-34		H	HI	Polvo pardusco pálido
13-35		H	For ma libre	Aceite pardusco

CUADRO 8 (CONTINUACION)

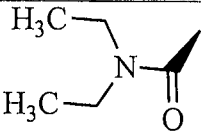
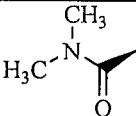
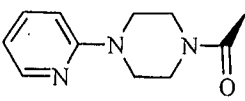
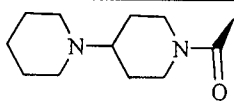
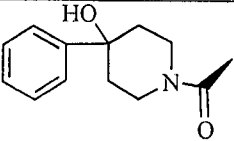
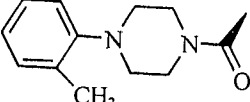
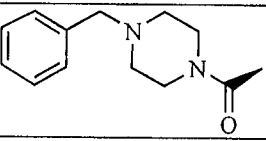
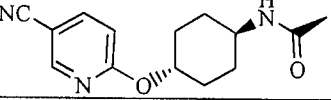
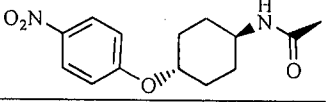
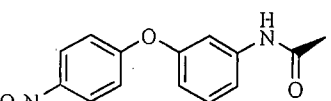
Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
13-36		H	For ma libre	Aceite pardusco
13-37		H	For ma libre	Aceite pardusco
13-38		H	For ma libre	Aceite pardusco
13-39		H	For ma libre	Aceite pardusco
13-40		H	For ma libre	Aceite pardusco
13-41		H	For ma libre	
13-42		H	HI	Polvo pardusco
13-43		H	For ma libre	

13-44		H	For ma libre	
13-45		H	HI	Polvo pardusco
13-46		H	For ma libre	

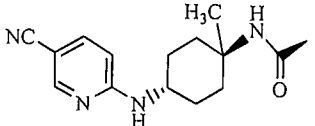
CUADRO 8 (CONTINUACION)

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

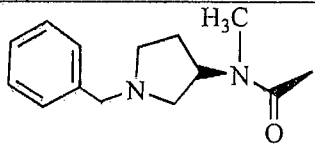
**CUADRO 8 (CONTINUACION)**

Ejemplo de referencia No.	R ² -X-	R ¹	Sal	Propiedades físicas, etc.
14-5		H	HCl	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 199 [M+H] ⁺
14-6		H	For ma libre	Aceite amarillento pálido MS·APCI (m/z): 171 [M+H] ⁺
14-7		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 289 [M+H] ⁺
14-8		H	2HCl	Polvo pardusco MS·APCI (m/z): 294 [M+H] ⁺
14-9		H	For ma libre	Polvo incoloro MS·APCI (m/z): 303 [M+H] ⁺
14-10		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z): 302 [M+H] ⁺
14-11		H	For ma libre	Aceite incoloro MS·APCI (m/z)
14-12		H	For ma libre	Cristal incoloro Punto de fusión: 188-193°C
14-13		H	For ma libre	Cristal amarillento pálido Punto de fusión: 194-196°C
14-14		H	For ma libre	Resina ligeramente amarillenta MS·APCI (m/z): 356 [M+H] ⁺

CUADRO 8 (CONTINUACION)

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] ⁺

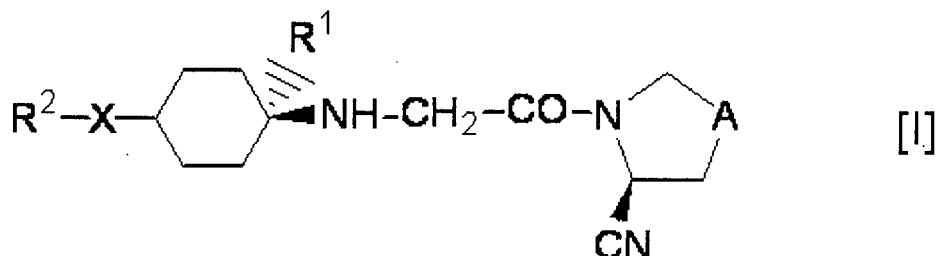
A

14-16		H	For ma libre	Aceite pardusco MS-APCI (m/z): 316 [M+H] ⁺
-------	---	---	--------------------	---



REIVINDICACIONES

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



caracterizado porque A representa $-\text{CH}_2-$;

R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} hidroxialquilo o un grupo C_{1-6} alcoxialquilo;

X representa $-\text{CO}-$; y

R^2 representa (1) un grupo cíclico que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de los sustituyentes del grupo A' mencionado debajo, donde la porción del grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste del grupo pirrolidinilo, grupo piperidilo, grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo indolinilo, grupo isoindolinilo, grupo pirrolopiridilo y un grupo dihidropirrolopiridilo; o

(2) un grupo amino sustituido con dos sustituyentes que son el mismo o diferentes y se seleccionan de sustituyentes del grupo B' mencionado debajo:

Sustituyentes Grupo A':

un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, grupo carbamilo, grupo C_{1-6} alquilo, grupo C_{1-6} alcoxi, grupo C_{2-7} alcanoilo, grupo C_{1-6} alcóxicarbonilo, grupo C_{1-6} alquilo sustituido con C_{1-6} alcoxi, grupo amino sustituido con C_{3-8} cicloalquilcarbonilo, grupo carbamoilo sustituido con fenilo, $-\text{CO}-$ C_{3-8} cicloalquilo, grupo fenilo, grupo halofenilo, grupo fenil- C_{1-6} alquilo, grupo halofenil- C_{1-6} alquilo, grupo tienilo, grupo pirimidinilo, grupo halopirimidinilo, grupo piridilcarbonilo y grupo tienilcarbonilo.

Sustituyentes del grupo B':

Un grupo C_{1-6} alquilo, grupo C_{3-8} cicloalquilo u grupo C_{1-6} alquilo susustituido con C_{1-6} alcoxi.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa un grupo cíclico que puede tener 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo A', en donde la porción del grupo cíclico se selecciona del grupo que consiste del grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piepridinilo, grupo 1-piperazinilo, grupo 4-morfolinilo, grupo 4-tiomorfolinilo, grupo 2-piridilo, grupo 2-pirimidinilo, grupo 1-indolinilo, grupo 2-isoindolinilo, y grupo 2,3-dihidro1-H-pirrol[3.4-b]piridin-2-ilo:

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa un grupo amino sustituído con sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo B'.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es átomo de hidrógeno.

7.- Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(morfolinocarbonil)-ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[(S)-metoximetil-pirrolidin-1-ilcarbonil]ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-carbamoilpiperidinocarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(3-nitro-2-piridilamino)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-(2-isoindolinilcarbonil)ciclohexilamino]acetilpirrolidina;
- (S)-2-ciano-1-[trans-4-[4-(3-piridilcarbonil)piperazin-1-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;

(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)-ciclohexil-amino]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-pirrolo[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-piperidino-carbonil) ciclohexilamino]acetilpirrolidina;

(S)-2-ciano-1-{trans-4-[4-(N-fenilcarbamoil)-piperazin-1-ilcarbonil] ciclohexilamino}acetilpirrolidina;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

656

APPENDIX 2

Experimental Report

(1) Measurements of DPPIV inhibitory activity of the compounds of the present invention:

Using the compounds of the present invention as a test compound, an inhibitory activity against human sera DPPIV was measured as follows:

The test compound was dissolved in dimethylsulfoxide, and diluted with a buffer (40 mM HEPES, pH 7.6) successively to prepare test solutions with final concentrations from 3 pM to 10 μ M (final concentration of dimethylsulfoxide: 0.1%).

To 25 μ L of human serum were added 150 μ L of the above-mentioned buffer and 25 μ L of the test solution, and incubated at 37°C for 10 minutes.

Thereafter, 50 μ L of solution of glycyl-L-proline p-nitroanilide tosylate [Gly-Pro-pNA-Tos, available from PEPTIDE INSTITUTE, INC., Japan], as a substrate, was added to the above mixture (final concentration of the substrate: 0.234 mM) to initiate the reaction. The reaction was carried out by maintaining the temperature to 37°C for 20 minutes, during which change in absorbance at 405 nm was monitored to measure the DPPIV activity.

As the DPPIV inhibitory activity of the respective test compounds, 50% inhibitory concentration (IC_{50}) was measured.

Also, based on Cheng-Prusoff equation: $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$ (Biochem. Pharmacol., 22, 3099 (1973)), the apparent K_i values were calculated. (The value 0.13 mM was used as the K_m of human serum DPPIV in the calculation.)

(2) Results:

The results obtained in the above (1) are shown in the following Table 1.

Also, in the Reference D2 (WO98/19998), the inhibitory activity (IC_{50}) of the compounds in D2 including Example 15 and 28 against human sera DPPIV is also disclosed. For comparison, these IC_{50} values and the apparent K_i values calculated from them by using the above-mentioned Cheng-Prusoff equation are summarized in Table 2.

657

657

Table 1 DPPIV inhibitory activity of the compounds of the present invention

Example No.	IC ₅₀ (nM)	apparent Ki (nM)
1c-10	3	1.1
1c-11	4.5	1.6
1c-13	4.5	1.6
1c-15	4.6 10	1.6
1c-16	5.5	2.0
1d-1	3.2	1.1
1d-3	3.5	1.3
1d-5	3.8	1.4
1d-10	3.6	1.3
1d-11	4	1.4
1d-19	2.9	1.0
1d-20	4.8	1.7
1d-25	1.8	0.64
1d-27	4.7	1.7
1d-28	1.6	0.57
1d-30	2.9	1.0
1d-31	3.2	1.1
1d-32	2.5	0.89
1d-33	2	0.71
1d-34	2.2	0.79
1d-38	4.7	1.7
1d-42	4.8	1.7
1d-49	4.6	1.6
1d-54	4	1.4
1d-58	4.4	1.6
1d-61	4.1	1.5
1d-62	4.5	1.6
1d-66	4.7	1.7
1d-73	4.5	1.6

Table 2 DPPIV inhibitory activity of the compounds in the Reference

Example No.	IC ₅₀ (nM)	apparent Ki (nM)
Ex. 15	70	51
Ex. 28	180	130

2/2