



No. 11-143912- -00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 133



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMPUESTO CICLICO QUE TIENE GRUPO FENILO
SUSTITUIDO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 217/14

71. SOLICITANTE Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-143912- -00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 133

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Daiichi Sankyo Company, Limited.**

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Chuo-ku, Tokyo,
Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/055547 Fecha 29 de marzo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/116915 A1 Fecha 14 de octubre de 2010

6 **TÍTULO (54)** COMPUESTO CICLICO QUE TIENE GRUPO FENILO SUSTITUIDO.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 217/14

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

06 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud

2009-091671

9 **Comprobante de pago** No. 11-102360 // 11-102371 // 11- 81317 // 11- 102519

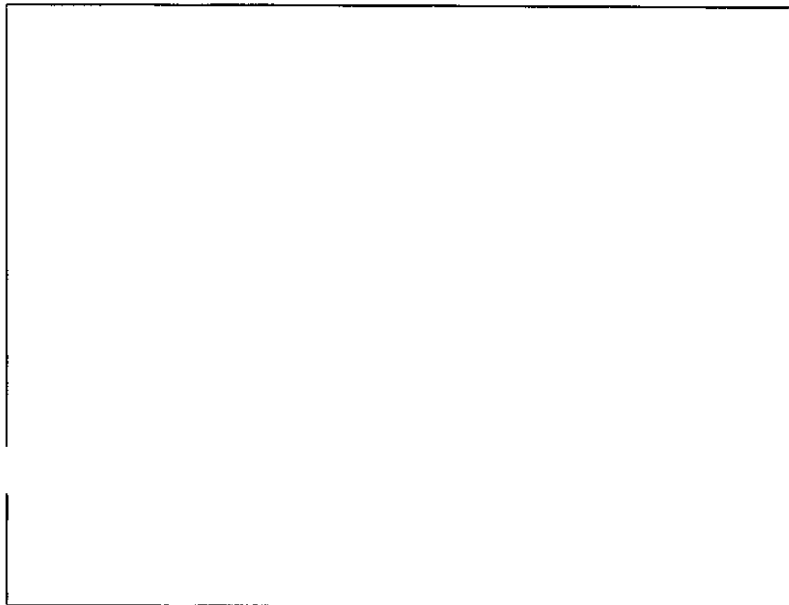
Fecha 19 de octubre de 2011 // 22 de agosto de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

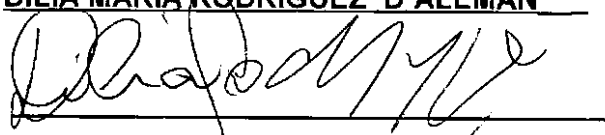
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

As. P-3132

ANEXOS

INVENTORES

1.)

KANNO, Osamu

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

2.)

NAKAJIMA, Katsuyoshi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

3.)

AOKI, Kazumasa

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

4.)

TANAKA, Ryoichi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

5.)

HIRANO, Shimpei

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);

6.)

OIZUMI, Kiyoshi

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japón);

7.)

NAITO, Satoru

(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102360

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

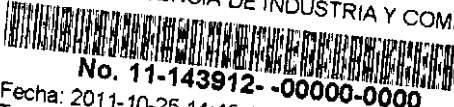
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143912-00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 133

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 19 de 2011 - 16:52:52

3132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102371

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

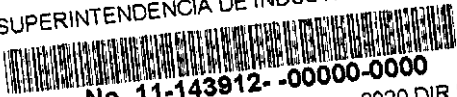
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
				\$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143912-00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 133

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 19 de 2011 - 16:52:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081317

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143912-00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 133

000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 16:51:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102519

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3.000.00	3.000.00
				\$3.000.00

SON: **TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-143912- -00000-0000

Fecha: 2011-10-25 14:45:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 133

000006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 19 de 2011 - 16:52:57

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japan)

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo; 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

Granted and signed at Tokyo, Japan

on this 31 day of

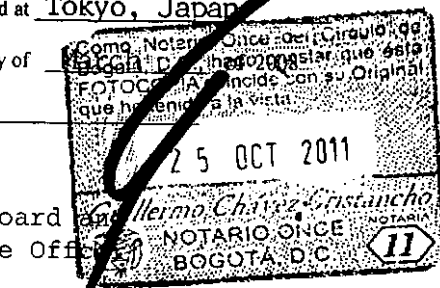
Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board

Senior Executive Officer



000007

SNKYO-1-30724 (FP-0623)

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name:

title:

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of

Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

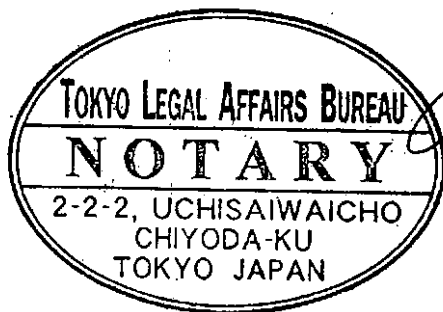
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

NOTARIAL CERTIFICATE

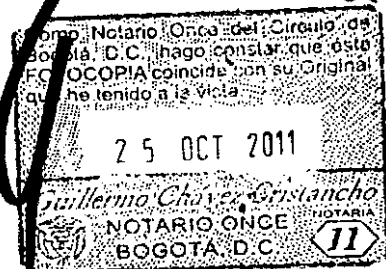
Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008

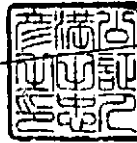


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認 証

嘱託人第一三共株式会社取締役常務執行役員采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠房
TADAHIKO MITSUDA



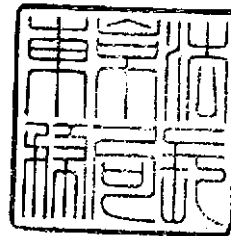
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 3 月 31 日

東京法務局長

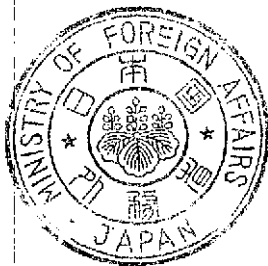
五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

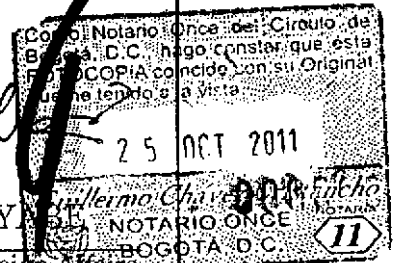
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. MAR 31 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08-NO 001770
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyama

Kazutoyo OYAMA

For the Minister for Foreign Affairs



26
2

212.
P. 1089 N. 26

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN** Y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**.

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta Directiva y Director Ejecutivo de **Daichi Sankyo Company Limited**, una sociedad constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

Fecha: 31 de marzo de 2008.

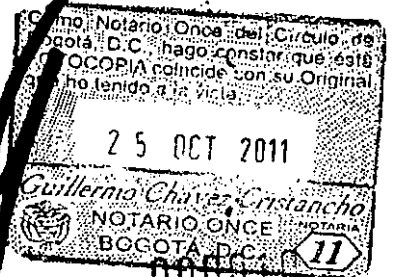
FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO

Handwritten signature



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO
6. EL: 31 DE MARZO DE 2008
7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. BAJO EL NO.: 001770
9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

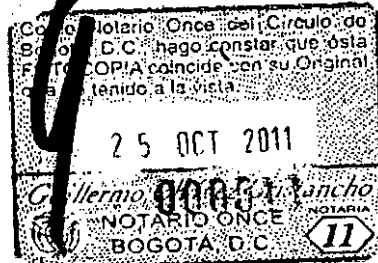
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

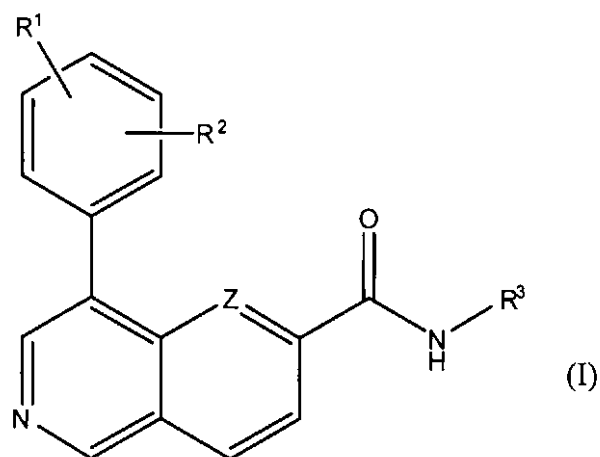
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
961944
Helena Uribe
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS.



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un novedoso compuesto de bajo peso molecular que tiene un efector promotor de la formación de hueso. Se describe específicamente un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo



(en la fórmula, los sustituyentes se definen como sigue: R¹ representa un grupo alquilo o similar; R² representa un grupo alquilo o similar; R³ representa un átomo de hidrógeno o similar; y Z representa -CH= o -N=).

000012

COMPUESTO CICLICO QUE TIENE GRUPO FENILO SUSTITUIDO**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un compuesto cíclico
5 que tiene un grupo fenilo sustituido o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo, útil para la prevención o tratamiento de
enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, por ejemplo, la
osteoporosis, la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), la
osteomalacia y la enfermedad de Paget.

Antecedentes de la Invención

Por lo general en el metabolismo óseo normal, la
resorción ósea por los osteoclastos y la osteogénesis por los
osteoblastos están en equilibrio, con lo cual se mantiene la
homeostasis. Se presume que las enfermedades asociadas con el
15 metabolismo de los huesos se desarrollan cuando el equilibrio
entre la resorción ósea y la osteogénesis se interrumpe. Estas
enfermedades incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa
(hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget, y
similares. En particular, la osteoporosis se desarrolla
20 comúnmente en mujeres posmenopáusicas y en personas de edad
avanzada con síntomas acompañantes de dolor como el dolor de
espalda, fracturas óseas, etc. En particular, las fracturas
óseas en personas de edad avanzada son graves porque conduce a
debilidad generalizada y demencia. Para estas enfermedades
25 asociadas con el metabolismo óseo, se han empleado las terapias
de reemplazo hormonal con estrógenos y agentes terapéuticos tales
como los bisfosfonatos y las calcitoninas, los cuales inhiben la
actividad de los osteoclastos.

Sin embargo, aunque se informa que muchos de estos
30 agentes terapéuticos tienen una acción inhibitoria de resorción,

ósea, etc., ninguno de ellos ha sido mostrado claramente aún tener una acción de promoción de la osteogénesis. En particular, el deterioro de la capacidad osteogénica debido a la rotación del hueso reducida se informa que es la principal causa de osteoporosis senil (referencia no de patente 1), y por lo tanto un agente medicinal que promueva la osteogénesis se considera eficaz.

En vista de lo anterior, se exige el desarrollo de un promotor de osteogénesis para administración oral de gran eficacia clínica.

Recientemente, derivados de benzotiepina que tienen una actividad inductora de fosfatasa alcalina (referencias de patente 1 y 2), derivados de ácido N-quinolilantranílico (referencia de patente 3), derivados de triazolopiridazina (referencia de patente 4), y derivados de tienopiridina (referencia de patente 5) se informa que son útiles para la promoción de la osteogénesis y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo. Sin embargo, su utilidad clínica sigue siendo desconocida.

Lista de citas

Referencias de patente

Referencia de patente 1: patente de E.U.A. No. 6346521

Referencia de patente 2: patente de E.U.A. No. 6632807

Referencia de patente 3: patente japonesa abierta No. 9-188665

Referencia de patente 4: patente de E.U.A. No. 7173033

Referencia de patente 5: patente japonesa abierta No. 2007-131617

Literatura no de patente

Referencia no de patente 1: Nuw Eng. J. Med. 314, 1976, 000014

(1986)

Breve Descripción de la InvenciónProblemas técnicos

Con el fin de reducir el dolor y el riesgo de fracturas óseas en las enfermedades asociadas con el metabolismo óseo como la osteoporosis, la masa ósea y la resistencia ósea tienen que ser incrementadas. Como un medio para incrementar la masa ósea y la resistencia ósea, se considera que es importante promover la osteogénesis por los osteoblastos ya que se considera que esto es definitivamente eficaz. En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular novedoso, oralmente administrable y altamente seguro que presente una acción de promoción de la osteogénesis.

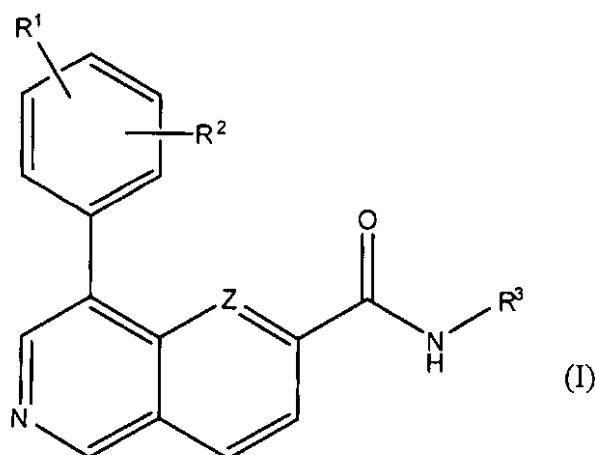
Solución al problema

Los presentes inventores realizaron un estudio exhaustivo con el fin de desarrollar un medicamento terapéutico con una acción de promoción de la osteogénesis. Como resultado, han encontrado un excelente compuesto de la presente invención que presenta una potente acción de promoción de la osteogénesis y es potencialmente capaz de servir como un medicamento terapéutico para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, completando con ello la presente invención.

Es decir, la presente invención es la siguiente.

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



• 000015

5 en donde cada sustituyente se define de la siguiente manera:

R^1 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

R^2 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

10 (o R^1 y R^2 juntos forman un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β),

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, y

15 Z representa $-\text{CH}=\text{}$ o $-\text{N}=\text{}$,

en donde

el grupo de sustituyentes α incluye:

un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilamino de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

25 un grupo alquilamino de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

30 - 000016

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

5 un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

10 un grupo halógeno alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β , y

15 el grupo de sustituyentes β incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo 3-tetrahidropiraniilo, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4 morfolinilcarbonilo, un grupo 4-
 20 morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo alquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo éster dialquilsulfonato de C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino de C1-
 25 C6, un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

30 un grupo 4-tetrahidropiraniilo opcionalmente

. 000017

sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo cicloalquilo de C3-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

5 un grupo cicloalquiloxi de C3-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

10 un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

15 un grupo de 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ , y

20 un grupo piridilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

en donde

el grupo de sustituyentes γ incluye:

25 un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino de C1-C6, y un grupo
30 alquilsulfonilamino de C1-C6.

- 000018

Además, los aspectos preferidos de la presente invención son los siguientes.

(2) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en donde R^1 es un grupo
5 seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6,

10 un grupo alquilamino de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

15 un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

20 un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

(3) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en donde R^1 es un grupo
25 seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo hidroxilo, 4-morfolin-1-ilo, 4-acetilpiperidin-1-ilo, propan-2-iloxi, 2-hidroxietoxi, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, difluorometoxi, 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi y 2-(2-hidroxietoxi)etoxi.

000019

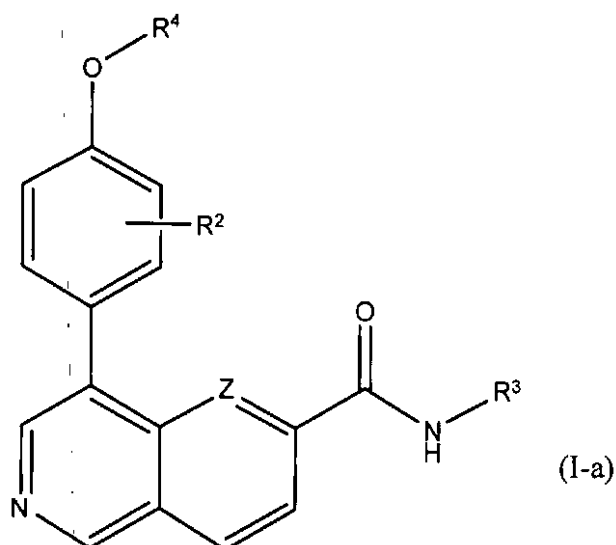
(4) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

(5) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que R^1 y R^2 juntos forman un grupo pirrolilo.

(6) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

(7) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a).

[Fórmula química 2]



en donde cada sustituyente se define de la siguiente manera:

R^2 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

Z representa $-CH=$ o $-N=$, y

R^4 representa un grupo seleccionado de un grupo de

000020

sustituyentes δ ,

en donde

el grupo de sustituyentes α incluye:

un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
 5 halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un
 grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-
 C6, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilamino de
 C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo
 dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo
 10 alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por
 grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por
 grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

15 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por
 grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido
 por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos
 20 seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido
 grupo por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por
 grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

25 un grupo halógeno alcoxi de C1-C6 opcionalmente
 sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente
 sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes

30 β ,

000021

en donde

el grupo de sustituyentes β incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropirani-
loxi, un grupo 3-tetrahidropirani-
loxi, un grupo
5 alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un
grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-
morfolinilcarboniloxi, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo
4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un
grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo éster
10 dialquilsulfonato de C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un
grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino de C1-
C6, un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por
grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

15 un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por
grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 4-tetrahidropirani-
loxi opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 γ ,

20 un grupo cicloalquilo de C3-C6 opcionalmente sustituido
por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo cicloalquiloxi de C3-C6 opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 γ ,

25 un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido por
grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 γ ,

30 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por

000022

grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

5 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ , y

un grupo piridilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

en donde

10 el grupo de sustituyentes γ incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, 15 un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino de C1-C6 y un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6, y

el grupo de sustituyentes δ incluye:

un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo 20 dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo fenilo,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido grupo por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo halógeno alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

25 y

un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

(8) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (7), en donde R^2 es un átomo de 30 hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

000023

(9) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (7) o (8), en donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

(10) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (7) a (9), en donde R^4 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

(11) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (7) a (9), en donde R^4 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo y un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

(12) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en donde el compuesto que tiene la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:

8-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

000024

- 4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,
 4-(4-cloro-2-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 4-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,
 5 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,
 N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 10 N-metil-4-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,
 N-etil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 15 8-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,
 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 20 4-(4-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 8-(4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 25 4-(1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida, y
 4-(1-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida.
 (13) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (12), en donde la sal farmacológicamente aceptable es un clorhidrato.
 30 (14) Una composición farmacéutica que comprende un

compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (1) a (13), como ingrediente activo.

5 (15) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en donde la composición farmacéutica se usa para promover la osteogénesis.

(16) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en donde la composición farmacéutica se usa para mejorar el metabolismo óseo.

10 (17) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en donde la composición farmacéutica se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

(18) Una composición farmacéutica de acuerdo con (17), en donde la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es la osteoporosis.

15 (19) Un método para mejorar el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

20 (20) Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

(21) Un método para prevenir o tratar la osteoporosis, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

25 Efectos adecuados de la invención

El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y exhibe disposición favorable. Además, tiene una acción de promoción de la osteogénesis, y por lo tanto es útil para la prevención o tratamiento de enfermedades óseas

30 metabólicas asociadas con la disminución de la capacidad

000026

osteogénica en relación con la capacidad de resorción ósea. Ejemplos de tales enfermedades óseas metabólicas incluyen la osteoporosis, la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y, además, la enfermedad de Paget, que afecta a los

5 parámetros sistémicos del metabolismo óseo. En particular, el compuesto de la presente invención es útil para la osteoporosis senil asociada con deterioro de la capacidad osteogénica. Además, se prevé la aplicación del promotor de la osteogénesis de la presente invención en el campo de la ortopedia para la

10 promoción de la curación de fracturas óseas, un defecto óseo, y enfermedades óseas como la artrosis, así como en el campo de la odontología para el tratamiento de la enfermedad periodontal, estabilización de raíces dentales artificiales, etc..

Descripción Detallada de la Invención

15 La presente invención se describirá en detalle a continuación.

En la presente memoria, los términos tales como sustituyentes usados para denotar un compuesto tienen los siguientes significados:

20 Un grupo halógeno:

Un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo

Un grupo alquilo de C1-C6:

Un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6. Es preferentemente un grupo metilo,

25 un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, o un grupo t-butilo.

Un grupo alquilcarbonilo de C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilo se une al grupo alquilo de C1-C6 mencionado arriba. Es preferiblemente un grupo

30 acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un

000027

grupo isopropilcarbonilo o un grupo butilcarbonilo.

Un grupo alquilsulfonilo de C1-C6:

Un grupo en el que un grupo sulfonilo se une al grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo o un grupo butilsulfonilo, de los cuales se prefiere más un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo.

Un grupo alcoxi de C1-C6:

Un grupo en el que un átomo de oxígeno se une al grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi o un grupo t-butoxi.

Un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilo se une al grupo alcoxi de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, o un grupo t-butoxycarbonilo.

Un grupo alquilamino de C1-C6:

Un grupo en el que uno de los grupos alquilo de C1-C6 mencionados anteriormente se une a un grupo amino. Es preferiblemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino o un grupo butilamino.

Un grupo alcoxicarbonilamino de C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilamino se une al grupo alcoxi de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metoxycarbonilamino o un grupo etoxycarbonilamino.

Un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6:

- 000028

Un grupo en el que un grupo sulfonilamino se une al grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino.

5 Un grupo halógeno alquilo de C1-C6:

El grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente que es sustituido con un grupo halógeno. Ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo, un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo fluorohexilo, un grupo difluorohexilo, un grupo trifluorohexilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un grupo dicloropropilo o un grupo tricloropropilo.

Un grupo halógeno alcoxi de C1-C6:

El grupo alcoxi de C1-C6 mencionado anteriormente que es sustituido por un átomo de halógeno. Ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo difluoroetoxi, un grupo trifluoroetoxi, un grupo fluoropropoxi, un grupo difluoropropoxi, un grupo trifluoropropoxi, un grupo fluorobutoxi, un grupo difluorobutoxi, un grupo trifluorobutoxi, un grupo fluoropentiloxi, un grupo difluoropentiloxi, un grupo trifluoropentiloxi, un grupo fluorohexiloxi, un grupo

difluorohexiloxi, un grupo trifluorohexiloxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo hexafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo clorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo triclorometoxi, un cloroetoxi grupo, un grupo 5 dicloroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo cloropropoxi, un grupo dicloropropoxi o un grupo tricloropropoxi.

Un grupo cicloalquilo de C3-C6:

A grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 3 a 6. Es de preferencia un grupo ciclopropilo, un grupo 10 ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

Un grupo cicloalcoxi de C3-C6:

Un grupo en el que un átomo de oxígeno se une al grupo cicloalquilo de C3-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, 15 un grupo ciclopentiloxi o un grupo ciclohexiloxi.

Un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6:

Un grupo en el que el grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente se une al grupo alcoxi de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metoximetilo, un 20 grupo metoxietilo, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, un grupo propoxietilo, un grupo etoxipropilo o un grupo propoxipropilo.

Un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6:

Un grupo en el que el grupo alcoxi de C1-C6 mencionado 25 anteriormente se une al grupo alcoxi de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo metoximetoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo etoximetoxi, un grupo etoxietoxi, un grupo etoxipropoxi o un grupo propoxipropoxi.

Un grupo dialquilamino de C1-C6:

30 Un grupo en el que dos de los grupos alquilo de C1-C6

000030

mencionados anteriormente se unen a un grupo amino. Es preferiblemente un grupo dimetilamino.

Un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6:

5 Un grupo en el que dos de los grupos alquilo de C1-C6 mencionados anteriormente se unen a un grupo aminocarbonilo. Es preferiblemente un grupo dimetilaminocarbonilo.

Un grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6:

10 Un grupo en el que un átomo de oxígeno se une al grupo alquilaminocarbonilo de C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferiblemente un grupo dimetilaminocarboniloxi.

Un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6:

Un grupo en el que dos de los grupos alquilo de C1-C6 se unen a un grupo aminosulfonilo. Es preferiblemente un grupo dimetilaminosulfonilo.

15 Un grupo éster dialquilmfosfonato de C1-C6:

Un grupo en el que un ácido fosfónico se une al grupo alquilo de C1-C6 mencionado anteriormente. Es de preferencia fosfonato de dietilo.

Un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros:

20 Un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piperazinilo, un grupo azepanilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo pirrolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidroisoquinolinilo o un grupo decahidroisoquinolinilo.

Los sustituyentes preferibles en el compuesto que tiene la fórmula general (I) son los siguientes:

30 R¹: un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un

000031

grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo alquilamino de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

5 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

10 un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β , o

15 un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

R^2 : un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R^3 : un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y

Z: -CH= o -N=.

20 Los sustituyentes más preferidos son los siguientes:

R^1 : un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo hidroxilo, 4-morfolin-1-ilo, 4-acetilpiperidin-1-ilo, propan-2-iloxi, 2-hidroxietoxi, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, difluorometoxi, 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi o 2-(2-hidroxietoxi)etoxi,

25 R^2 : un átomo de hidrógeno, un grupo de cloro o un grupo flúor,

R^3 : un átomo de hidrógeno, y

Z: -CH= o -N=.

30 Además, un compuesto que tiene la fórmula general (I)

000032

es preferiblemente un compuesto que tiene la fórmula general (Ia), y ejemplos preferibles de los sustituyentes en el compuesto que tiene la fórmula general (Ia) son los siguientes:

R²: un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 R³: un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

Z: -CH= o -N=, y

R⁴: un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6,

10 un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β, o

un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β.

Ejemplos aún más preferibles de los sustituyentes son como sigue:

15 R²: un átomo de hidrógeno, un grupo de cloro o un grupo flúor,

R³: un átomo de hidrógeno,

Z: -CH= o -N=, y

20 R⁴: un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo o un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

Además, los compuestos preferibles que tienen la fórmula general (I) son los que se describen en los ejemplos, y 25 los siguientes compuestos son particularmente preferibles.

8-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

30 4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida 000033

8-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-cloro-2-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

5 4-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-

10 iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,

N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-4-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,

15 N-etil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-

20 carboxamida,

4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

8-(4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxamida,

25 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida, y

4-(1-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida.

La frase "opcionalmente sustituido" se refiere ya sea a
30 que no está sustituido o está sustituido por uno **opcional**

sustituyentes.

El término "tratamiento" se refiere a la curación de enfermedades o síntomas.

El término "sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que puede ser usada como un medicamento. Un compuesto de la presente invención que tiene un grupo ácido o un grupo básico se puede obtener como una sal básica o una sal de ácido por reacción con una base o un ácido, respectivamente; por lo tanto, esta sal se conoce como una sal "farmacológicamente aceptable del mismo".

Los ejemplos preferidos de una "sal básica" farmacológicamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluyen una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio, una sal de potasio, y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio y una sal de calcio; una sal básica orgánica tal como una sal de N-metilmorfolina, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropil-etilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal de 4 pirrolidinopiridina y una sal de picolina; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las cuales se prefiere una sal de metal alcalino.

Los ejemplos preferidos de una "sal ácida" farmacológicamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluyen un halhidrato tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; una sal de ácido inorgánico tal como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico tal como alcansulfonato inferior como

000035

metansulfonato, trifluorometansulfonato y etansulfonato, arilsulfonato tal como bencensulfonato y p-toluensulfonato, una sal de ácido orgánico tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y un

5 sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las cuales se prefiere un halhidrato, en particular un clorhidrato.

Un compuesto de la presente invención o una sal

10 farmacológicamente aceptable del mismo puede absorber agua, contener agua higroscópica, o formar un hidrato, cuando se le deje en la atmósfera o sea sometido a recristalización. La presente invención también incluye compuestos en formas tan diversas como los hidratos, solvatos y polimorfos de cristal.

15 Un compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo puede estar presente como isómeros tales como isómeros geométricos, incluyendo una forma cis, una forma trans, etc., tautómeros, o enantiómeros tales como una forma D y una forma L,

20 en función del tipo o combinación de sustituyentes. A menos que de otra forma sea específicamente restringido, un compuesto de la presente invención incluye todos estos isómeros y estereoisómeros, y una mezcla que contenga estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción. Una mezcla de estos

25 isómeros se puede separar por medios de separación públicamente conocidos.

Un compuesto de la presente invención también comprende un compuesto marcado, es decir, un compuesto de la presente invención en el que uno o más átomos son sustituidos por isótopos

30 (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C y ^{35}S).

000036

Además, la presente invención también abarca los llamados profármacos de un compuesto de la presente invención. Un profármaco es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, del compuesto de la invención por hidrólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos de un grupo que forma este profármaco incluyen los descritos en Prog. Med., Vol. 5, páginas 2157 a 2161, 1985, y "Iyakuhin no kaihatu" (traducción literal: desarrollo de productos farmacéuticos) (Hirokawa Shoten Ltd.), vol. 7, Bunshi Sekkei (traducción literal: diseño molecular) páginas 163 a 198. Más específicamente, los ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo amino incluyen un compuesto en el que el grupo amino se acila, alquila o fosforila (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo amino se convierte en eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxi, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo, y terc-butilo). También, más concretamente, ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo hidroxilo incluyen un compuesto en el que el grupo hidroxilo, se acila, alquila, fosforila o bora (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo hidroxilo se convierte en acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo y dimetilaminometilcarbonilo). También, más concretamente, ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo carboxilo incluyen un compuesto en el que el grupo carboxilo es esterificado o amidado (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo carboxilo es etil-esterificado, fenil-esterificado, carboximetil-esterificado, dimetilaminometil-esterificado,

000037

pivaloiloiloximetil-esterificado, etoxycarboniloxietyl-esterificado, amidado o metilamidado).

(Método de producción)

Un compuesto de la presente invención puede ser
5 producido por la aplicación de diversos métodos de producción de conocimiento público, tomando ventaja de las características con base en la estructura básica del compuesto o el tipo de sustituyente. Ejemplos de métodos públicamente conocidos son los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS",
10 segunda edición, Academic Press, Inc., 1989, y "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

Después de la producción de un compuesto de la presente invención, en función del tipo de grupo funcional, puede ser eficaz, desde el punto de vista de la técnica de producción,
15 proteger el grupo funcional de una materia prima o compuesto intermedio con un grupo de protección adecuado o sustituir el grupo funcional por un grupo fácilmente convertible por adelantado.

Ejemplos del grupo funcional incluyen un grupo amino,
20 un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y ejemplos del grupo protector del mismo incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)", escrito por TW Greene y P.G. Wuts. Estos grupos de protección pueden ser adecuadamente seleccionados, de acuerdo con sus condiciones de
25 reacción. De acuerdo con estos métodos, un compuesto deseado puede ser obtenido mediante la introducción del sustituyente y llevando a cabo la reacción, y luego retirando el grupo protector o convirtiendo el sustituyente en un grupo que se desee, según sea necesario.

30 Además, un profármaco de un compuesto de la presente

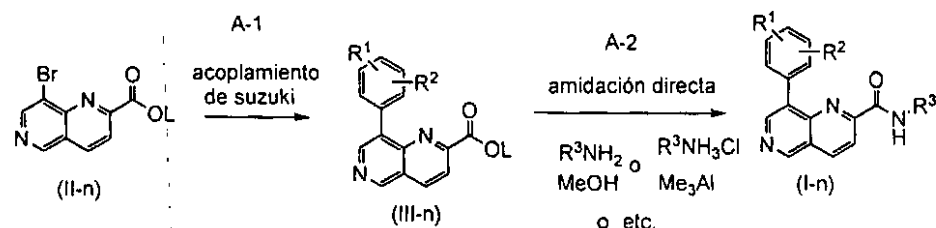
000035

invención puede ser producido, al igual que los grupos de protección antes mencionados, mediante la introducción de un grupo específico en una materia prima o compuesto intermedio, o llevando a cabo las reacciones usando el compuesto de la presente invención producido. La reacción puede llevarse a cabo mediante la aplicación de un método de conocimiento público para los expertos en la materia, tales como los métodos normalmente se realizados, por ejemplo, esterificación, amidación, deshidratación e hidrogenación.

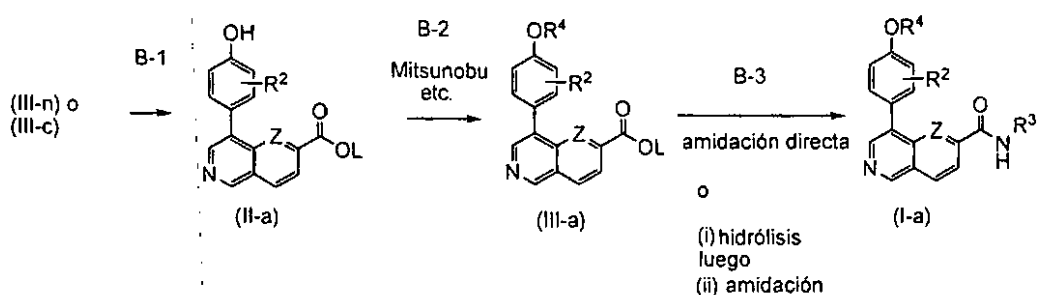
De aquí en adelante se describirá el método de producción del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el método de producción no se limita a los siguientes métodos descritos en ninguna forma.

[Fórmula Química 3]

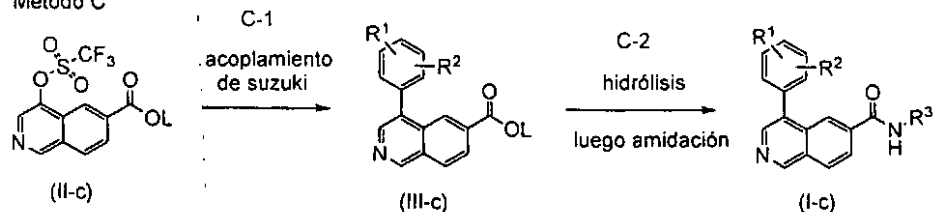
Método A



Método B



Método C



En la fórmula química anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z tienen el mismo significado que el anterior, y L representa un grupo protector de un grupo carboxilo.

000039

El método de producción (A) mencionado anteriormente está compuesto principalmente por el paso (A-1): una reacción de acoplamiento usando un catalizador de paladio y el paso (A-2): una etapa de reacción de amidación.

5 El método de producción (B) mencionado anteriormente está compuesto principalmente por el paso (B-1): una reacción de fenolación, el paso (B-2): una reacción de fenil eterificación, y el paso (B-3): una reacción de amidación.

10 El método de producción (C) mencionado anteriormente se compone principalmente del paso (C-1): una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio y el paso (C-2): una etapa de reacción de amidación.

El paso (A-1)

15 Este paso es el llamado acoplamiento de Suzuki, una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio, por la cual se produce un compuesto (III-n) a partir de un compuesto (II-n). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, una base, y un solvente por calentamiento. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar
 20 de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 32, 20, 1991, 2273-2276, Tetrahedron, 49, 43, 1993, 9713-9720, Synthesis, 18, 2007, 2853-2861, Angewandte Chemie, Edición Internacional, 46, 17, 2007, 3135-3138, Journal of the American Chemical Society, 116, 15, 1994, 6985-6986,
 25 Heterocycles, 26, 10, 1987, 2711-2716, Synthetic Communications, 30, 19, 2000, 3501-3510, Tetrahedron Letters, 42, 37, 2001, 6523-6526, Tetrahedron Letters, 42, 33, 2001, 5659-5662, Journal of Organic Chemistry, 68, 24, 2003, 9412-9415, Journal of Organic Chemistry, 68, 20, 2003, 7733-7741, Journal of Organic Chemistry,
 30 70, 6, 2005, 2191-2194, Synlett, 13, 2005, 2057-2061, European

000040

Journal of Organic Chemistry, 8, 2006, 1917-1925, Organic Letters, 8, 16, 2006, 3605-3608, Journal of Organic Chemistry, 71, 10, 2006, 3816-3821, Chemistry A European Journal, 12, 19, 2006, 5142-5148, Organic Letters, 5, 6, 2003, 815-818 y Journal of Organic Chemistry, 73, 4, 2008, 1429-1434.

El paso (A-2)

Este es un paso para convertir el compuesto (III-n) en un compuesto (I-n) por una reacción de amidación. Esta reacción de amidación se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en, por ejemplo, Chem. Rev., 1948, 45, 203, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888, Org. Biol. Chem., 1962, 84, 4457, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875, y J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090.

El paso (B-1)

Este es un paso para convertir el compuesto (III-n) o (III-c) producido por el paso (A-1) o (C-1) en un compuesto (II-a). Aunque un grupo hidroxilo fenólico es protegido con un grupo protector en el compuesto (III-n) o (III-c), este paso elimina el grupo protector. La desprotección del grupo hidroxilo fenólico puede ser realizada de acuerdo con, por ejemplo, los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)", escrito por TW Greene y P.G. Wuts.

El paso (B-2)

Este paso es una llamada reacción de Mitsunobu, una reacción de condensación por la cual el compuesto (II-a) se convierte en un compuesto (III-a) para formar un éter fenílico.

El paso (B-3)

Este es un paso para convertir el compuesto (III-a) en un compuesto (I-a) por una reacción de amidación. Hay dos métodos para este paso de reacción de amidación; un método de

conversión directa de un grupo éster en un grupo amida al igual que en el paso (A-2), o un método en el que un grupo éster se hidroliza y luego se amida por una reacción de condensación con amina.

5 El paso (C-1)

Este paso es el llamado acoplamiento de Suzuki, una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio, por la cual se produce un compuesto (III-c) a partir de un compuesto (II-c). Este paso puede realizarse de manera similar al paso (A-1).

10 El paso (C-2)

Este es un paso para convertir el compuesto (III-c) en un compuesto (I-c) por una reacción de amidación. Esta reacción de amidación se puede realizar de manera similar al paso (B-3).

15 Un compuesto de la presente invención producido por el método antes mencionado puede ser aislado y purificado mediante un método de conocimiento público, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada y recristalización.

20 Además, en caso de que el compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención o un intermedio de producción del mismo contenga carbono asimétrico, existen los enantiómeros. Cada uno de estos enantiómeros puede ser aislado y purificado por métodos estándares, tales como cristalización fraccionada (fraccionamiento de la sal) en el que un enantiómero
25 se recristaliza con una sal apropiada, y la cromatografía de columna. Ejemplos de la literatura de referencia para un método de separación de un enantiómero a partir de racematos incluyen J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution," John Wiley and Sons, Inc." 000042

30

El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad y exhibe disposición favorable, y además, cuenta con una excelente acción de promoción de la osteogénesis. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser usado para la prevención o el tratamiento (en especial, el tratamiento) de enfermedades asociadas con el metabolismo de los huesos, tales como la osteoporosis, enfermedad ósea de Paget y osteoartritis, y por lo tanto es útil.

Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (en particular, un ser humano), se puede administrar por vía sistémica o local por la vía oral o parenteral.

La forma de dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención se selecciona en función del método de administración, y es producible por los métodos de preparación que se emplean normalmente para los diversos tipos de formulaciones.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica oral incluyen una tableta, una pastilla, un polvo, un gránulo, una cápsula, un medicamento líquido, una suspensión, una emulsión, un jarabe y un elixir. Los medicamentos en estas formas de dosificación se pueden preparar por métodos estándares, usando cualquier agente seleccionado adecuadamente de acuerdo a las necesidades, de entre los que normalmente se emplean como aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de hinchamiento, un auxiliar de hinchamiento, un agente de recubrimiento, un plastificante, un estabilizador, un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un auxiliar de solubilización, un agente de suspensión, un emulsionante, un edulcorante, un conservante.

regulador de pH, un diluyente y un humectante.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica parenteral incluyen una inyección, un ungüento, un gel, una crema, una cataplasma, un aerosol, un inhalante, un spray, gotas para los ojos, una gota nasal, y un supositorio. Los medicamentos en estas formas de dosificación se pueden preparar por métodos estándares, usando cualquier agente seleccionado adecuadamente según las necesidades, de entre los que normalmente se emplean como aditivos tales como un estabilizador, un antiséptico, un auxiliar de solubilización, un humectante, un conservante, un antioxidante, un perfume, un agente gelificante, un neutralizador, un auxiliar de solubilización, un regulador de pH, un agente isotónico, un tensioactivo, un colorante, un tampón, un potenciador de la viscosidad, un humectante, una carga, un promotor de absorción, un agente de suspensión, y un aglutinante.

La dosis de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía en función de los síntomas, la edad, peso corporal, y el tipo, dosis, etc. del fármaco que se administre en combinación. Sin embargo, normalmente, un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra preferiblemente en un rango de 0.001 mg a 1,000 mg, en función de la cantidad del compuesto que tiene la fórmula general (I), por adulto (con un peso supuesto de aproximadamente 60 kg) por dosis, sistémica o local, una a varias veces al mes, una a varias veces a la semana, o una a varias veces al día, por vía oral o parenteral, o por vía intravenosa de forma continua durante una a 24 horas al día.

Otros ingredientes activos se pueden usar en 000044

combinación con una composición farmacéutica de la presente invención según sea necesario, siempre y cuando ese ingrediente activo no perjudique la eficacia de la presente invención.

5 La presente invención también comprende un método para la prevención/tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10 La presente invención abarca además el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de la composición farmacéutica antes mencionada.

(Ejemplo de formulación 1) Polvo

15 Cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz se mezclan en una mezcladora para obtener un polvo.

(Ejemplo de formulación 2) Granulado

20 Cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 865 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución se mezclan, seguidos por la adición de 300 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa y granula usando equipo de granulación por extrusión, y luego se seca para dar un granulado.

(Ejemplo de formulación 3) Tableta

25 Cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio se mezclan en una mezcladora, seguidos por tableteo usando una máquina tableteadora para dar una tableta .

30 (Ejemplo de prueba)

000045

(Ejemplo de prueba 1) Prueba de diferenciación de osteoblastos

Se usaron células ST2, células estromales derivadas de médula ósea de murino (obtenidas de RIKEN).

5 En esta prueba, se usaron medio α -MEM (que se obtiene a partir de GIBCO BRL No. Cat. 10370-021) que contenía 10% (v/v) de suero de ternera inactivado (obtenido a partir de Hyclone Laboratories, Inc.) y 1% (v/v) líquido de penicilina-estreptomicina (obtenido de GIBCO BRL No. Cat. 15140-122) (en lo
10 sucesivo, abreviado como 10%-FBSB- α MEM). En esta prueba, todos los cultivos se realizaron en una incubadora de CO₂ (37°C, humedad del 95%, 5% de CO₂).

Las células mencionadas anteriormente fueron separadas con 2 mL de una solución de tripsina al 0.25% (obtenida de GIBCO
15 BRL No. Cat. 15050-065) y se dispersaron en 10 mL de 10%-FBSB- α MEM. Posteriormente, las células se recogieron por centrifugación (25°C, 800 rpm, cinco minutos). Luego se preparó una suspensión celular que contenía 40,000 de las células/mL de 10%-FBSB- α MEM. La suspensión de células se dispensó luego en
20 placas de 96 pocillos (el producto de Falcon), 100 μ L por pocillo, a una densidad de 4,000 células/pocillo, seguidas por el cultivo durante 24 horas. Se añadió a los pocillos, a excepción del pocillo descrito abajo que contenía un grupo de control, el compuesto a concentraciones finales de 0.01, 0.03, 0.1 y 0.3
25 μ g/mL. Al pocillo de un grupo de control se le añadió DMSO a una concentración final de 0.1% (v/v). Después de cuatro días de cultivo, la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) se midió en cada grupo.

La medición de la actividad de la ALP se realizó de la siguiente manera. Es decir, el medio en cada pocillo de las

000046

placas de cultivo fue eliminado por completo. Cada pocillo se lavó al añadir 100 μ L de regulador de pH de fosfato de Dulbecco (obtenido a partir de GIBCO BRL No. Cat. 14190-144) y luego retirándolo. Una solución de lisado de células que contenía 10 mM de $MgCl_2$ y 2% (v/v) de Triton X-100 (Sigma) se preparó y colocó a 50 μ L/pocillo, seguida de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Una solución de sustrato de fosfatasa alcalina que contenía 50 mM de dietanolamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., No. Cat. 099-03112) y 20 mM de fosfato de p-nitrofenilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., No. Cat. 147-02343) se preparó y colocó a 50 μ L/pocillo, y las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia en un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Estableciendo el valor de medida del grupo de control de cada placa en 100%, se calculó el incremento (%) en la actividad de la fosfatasa alcalina en el grupo de adición del compuesto de prueba, la cual se evaluó como el grado de diferenciación de osteoblastos.

En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 1 a 105, 107 a 109, y 111 a 118 mostraron un aumento de 200% o más en la actividad de la fosfatasa alcalina a 0.03 μ g/mL.

(Ejemplo de prueba 2) Prueba de inhibición de la formación de osteoclastos

Ratones ICR de 18 días de edad se compraron de Japan SLC, Inc. y se usaron en el siguiente experimento. Los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical, y el fémur derecho e izquierdo y la tibia fueron extirpados. Después de la remoción de los tejidos circundantes, el fémur y la tibia extirpados de esta manera se picaron con tijeras. Al fémur y la tibia picados de esta forma, se le añadieron 10 ml de 15%-FBS- α MEM, seguida de

por agitación durante un minuto. Posteriormente, se recogió el sobrenadante, que se filtró a través de un colador de células (Becton, Dickinson and Company). Luego se preparó una suspensión de 500,000 células/mL de 15%-FBS- α MEM. La suspensión de células se colocó después en microplacas de 96 pocillos, 100 μ L por pocillo, a una densidad de 50,000 células/pocillo, seguidas por el cultivo durante 24 horas. Se colocó vitamina D3 activada (Sigma, No. Cat. D1530) en cada pocillo a una concentración final de 20 nM. A los pocillos se les añadió, a excepción del pocillo descrito abajo que contenía un grupo de control, el compuesto a una concentración final de 0.01, 0.03, 0.1 y 0.3 μ g/mL. Al pocillo de un grupo de control, se le añadió DMSO a una concentración final de 0.1% (v/v). Tras cinco días de cultivo, la actividad de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) se midió en cada grupo.

La medición de la actividad TRAP se realizó de la siguiente manera. Es decir, el medio en cada pocillo de las placas de cultivo se eliminó por completo. Cada pocillo se lavó después al añadir 100 μ L de regulador de pH fosfato de Dulbecco (obtenido a partir de GIBCO BRL No. Cat. 14190-144) y luego retirándolo. Una mezcla de acetona:etanol (1:1) se añadió a los pocillos y se dejó durante un minuto para su fijación. La mezcla de fijación se retiró después y la tinción se realizó con un kit de fosfatasa ácida de leucocitos (Sigma, No. Cat. 387-A) a 37°C durante 30 minutos. Después de retirar el líquido de tinción, se añadieron 100 μ L de dodecil sulfato de sodio al 10% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., No. Cat. 191-07145), seguidos por agitación durante cinco minutos. Posteriormente, la absorbancia se midió con un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Estableciendo el valor de medición del grupo de control

de cada placa en 100%, se calculó la disminución (%) en la actividad TRAP en el grupo de adición del compuesto de prueba, la cual se evaluó como la actividad inhibitoria de la formación de los osteoclastos.

5 (Ejemplo de ensayo 3) Efecto sobre la densidad ósea

Ratas F344 hembra de 8 a 12 semanas de edad fueron adquiridas de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Las ratas fueron anestesiadas con una administración intraperitoneal de 40 mg/kg de Somnopentyl (Kyoritsu Seiyaku Corporation), y luego se realizó la ooforectomía o cirugía simulada. Desde el día después de la cirugía, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metilcelulosa al 0.5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. No. Cat. 133-14255) se administró por vía oral una vez al día, seis días a la semana. Seis semanas después de la administración, las ratas fueron sacrificadas al eliminar sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentyl, y el fémur izquierdo y derecho fueron extirpados.

Después de la remoción de los tejidos blandos, la densidad ósea del fémur extirpado de esa manera fue medida por un aparato de DXA, DCS-600R (Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó en el fémur completo, así como en tres partes iguales del fémur completo, es decir, el extremo proximal, el eje y el extremo distal.

En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 9, 33, 36, 118 y aumentaron significativamente la densidad ósea a 3 mg/kg o menos.

(Ejemplo de prueba 4) Efecto en la curación de fracturas

30 Ratas F344 hembra de 12 semanas de edad fueron

000040

adquiridas de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Bajo anestesia con Somnopentyl, la cirugía ósea se realizó de acuerdo con el método de Li et al. (J. Bone Miner. Res. 1999, 14: 969 a 979). Desde el día después de la cirugía, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metilcelulosa al 0.5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. No. Cat. 133-14255), se administró por vía oral una vez al día, seis días a la semana. Seis semanas después de la administración, las ratas fueron sacrificadas por la remoción de sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentyl, y el fémur fue extirpado.

Después de la remoción de los tejidos blandos, la densidad ósea del fémur extirpado de esa manera fue medida por un instrumento de medición de la resistencia ósea, MZ-500D (Maruto Instrument Co., Ltd.). Se llevó a cabo un ensayo de flexión de tres puntos, y la fuerza se evaluó a la carga máxima.

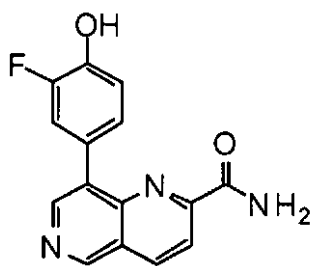
Ejemplos

<Ejemplo 1>

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-

carboxamida

[Fórmula química 4]



(1a) 8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

Con respecto a 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de

etilo (9.89 g, 35.2 mmoles), cloruro de 000050

bis(trifenilfosfina)paladio (2.47 g, 3.52 mmoles) y carbonato de potasio (14.6 g, 106 mmoles), 2-[4-(metoximetoxi)-3-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12.9 g, 45.7 mmoles) se añadió a etanol (300 mL) mientras se disolvía, a la cual se
 5 añadió además agua (2.53 mL). El líquido de reacción resultante se agitó a 90°C durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se añadieron etanol (300 mL) y ácido sulfúrico concentrado (32 mL), seguidos por agitación a 90°C durante 45 minutos.

10 Después del enfriamiento, el líquido de reacción se añadió lentamente a una suspensión de bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se precipitó un sólido, que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título deseado (8.42 g, rendimiento 77%).

15 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.08-7.13 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 13.1, 2.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.92 (1H, s), 9.48 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 313 (M+H)⁺

20 (1b) 8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.32 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) se disolvió en una solución de amoníaco-metanol 7M
 25 (10 mL), seguida por agitación mientras se calentaba a 80°C durante tres horas. Después de enfriar el líquido de reacción resultante a la temperatura ambiente, un sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título deseado (51 mg, rendimiento 56%).

30 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7.12 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.48-7.53

000051

(1H, m), 7.65 (1H, br s), 7.69 (1H, dd, $J = 12.8, 2.1$ Hz), 7.99 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.87 (1H, s), 9.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 284 (M+H)⁺

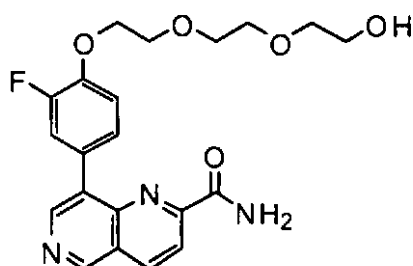
5

<Ejemplo 2>

8-(3-Fluoro-4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 5]

10



(2a) 8-(3-Fluoro-4-2-{2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi}etoxi)fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

15

8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0.961 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-{2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi}etanol (338 mg, 1.44 mmoles) se diluvieron en tolueno (3.0 mL), a lo que se añadió una solución de cianometiltributilfosforano (348 mg, 1.44 mmoles) en tolueno (3.0 mL), seguida por agitación a 80°C durante una hora en una atmósfera de nitrógeno.

20

25

El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 75:25-30:70, V/V) para dar el compuesto del título deseado (353 mg, 70% de rendimiento).

30

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49-1.65

000052

(2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 3.70-3.75 (4H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 3.85-3.91 (2H, m), 3.94-3.97 (2H, m), 4.29-4.32 (2H, m), 4.49 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.63-4.66 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 12.8, 2.3$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 529 (M+H)⁺

(2b) 8-[3-Fluoro-4-(2-{2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi}etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

Usando 8-(3-fluoro-4-2-{2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi}etoxi)fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (353 mg, 0.668 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 2 (2a), se obtuvo un compuesto del título crudo deseado por el mismo método que en el Ejemplo 1 (1a), que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

(2c) 8-(3-Fluoro-4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

En metanol (7.0 mL), se disolvió 8-[3-fluoro-4-(2-{2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi}etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida sintetizada en el Ejemplo 2 (2b), a la que se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado a 0°C, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente.

Al líquido de reacción resultante se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado para la neutralización, y el líquido resultante se concentró directamente a presión reducida. Cloroformo y agua se añadieron al residuo obtenido de esta forma, seguidos por la extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y luego se

filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 30:70-0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0-90:10, V/V) para dar el compuesto del título deseado (110 mg, rendimiento del 40% (2 pasos)).

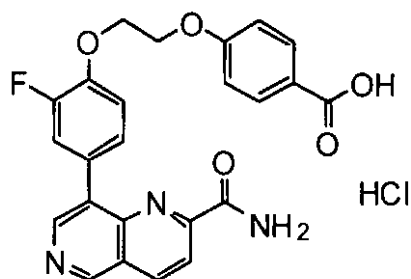
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.42-3.46 (2H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.62-3.66 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.60 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 416 (M+H)⁺

<Ejemplo 3>

Clorhidrato de ácido 4-{2-[4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)-2-fluorofenoxi]etoxi}benzoico

[Fórmula química 6]



4-{2-[4-(2-Carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)-2-fluorofenoxi]etoxi}benzoato de ter-butilo (174 mg, 0.346 mmoles) se sintetizó a partir de 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) y 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de ter-butilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 9 con los mismos métodos que en el Ejemplo 2 (2a) y (2b), y luego se disolvió en 1,4-dioxano (1.0 mL). A la mezcla resultante, una solución de HCl 4M/1,4-dioxano (8.0 mL) se

000054

le añadió a 0°C, seguida de agitación durante la noche.

El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido de este modo, se le añadió metanol para producir una suspensión, y el residuo se recogió por
5 filtración. El sólido obtenido de esta forma se secó para dar el compuesto del título deseado (116 mg, 70% de rendimiento).

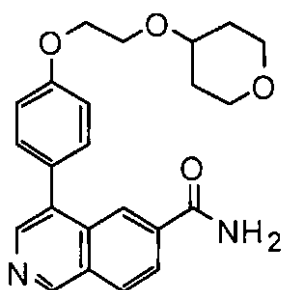
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 4.47-4.55 (4H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.64-7.68 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, J = 12.6, 2.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.8 Hz),
10 8.03 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.91 (1H, s), 9.55 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 448 (M+H)⁺

<Ejemplo 4>

4-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-
15 iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 7]



(4a)

{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-
iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-
(trimetilsilil)etilo

25 En tolueno (10 mL), se disolvió 4-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de 2-
(trimetilsilil)etilo (500 mg, 1.2 mmoles), al que se le añadieron
4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano (630 mg, 1.8 mmoles)
30 sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2,000055

bis(difenilfosfino)-9-dimetilxanteno (210 mg, 0,36 mmoles),
 tris(dibencilidenacetona)paladio (160 mg, 0.17 mmoles) y
 carbonato de potasio (500 mg, 3.6 mmoles). La mezcla resultante
 se agitó a 100°C durante cuatro horas, a la que se le añadió
 5 acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con
 agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio
 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así
 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0-50:50, V/V) para dar el
 10 compuesto del título deseado (307 mg, rendimiento 52%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.07 (9H, s), 1.13 (2H, t, J = 8.4
 Hz), 1.63-1.73 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.44-3.52 (2H, m),
 3.61-3.69 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.96-4.02 (2H, m),
 4.24 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.46 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.11 (3H, d,
 15 J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz),
 8.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.29 (1H,
 s).

(4b) 4-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-
 iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

20 En tetrahidrofurano (5 mL), se disolvió [4-(2-
 (tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi)fenil]isoquinolin-6-
 carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (305 mg, 0.62 mmoles)
 sintetizado en Ejemplo 4 (4a), al que se le añadió una solución 1
 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.2 mL,
 25 1.2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura
 ambiente durante dos horas y después se concentró a presión
 reducida. El residuo así obtenido se disolvió en
 dimetilformamida (10 mL), a la que se añadió cloruro de amonio
 (660 mg, 12.3 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-
 30 dimetilaminopropil)-carbodiimida (590 mg, 3.1 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol-5(4H)-ona (590 mg, 3.1 mmoles).

1H-benzotriazol monohidratado (470 mg, 3.1 mmoles) y trietilamina (2.1 mL, 15.1 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a la que se añadió agua, seguida por la extracción con diclorometano tres veces. La capa orgánica
 5 resultante se recogió y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 100:0-95:5, V/V) y se recristalizó a partir de
 10 metanol-acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título deseado (108 mg, rendimiento 45 %).

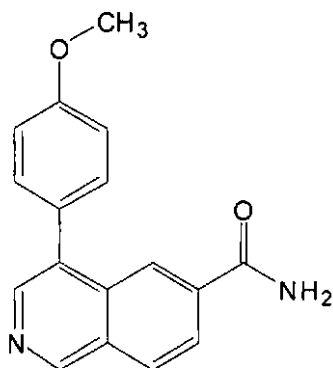
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.37-1.50 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4
 15 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z 393 (M+H)⁺

<Ejemplo 5>

20 4-(4-Metoxifenil)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 8]



Bajo una atmósfera de nitrógeno, cloruro de amonio (133 mg, 2.49 mmoles) se suspendió en tolueno (2.0 mL), al que
 30 trimetil-aluminio (una solución en tolueno 2.0 M, 1.13 mL) 000557

mmoles) se añadió gota a gota a 0°C. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente, seguida por agitación durante una hora. Después, 4-(4-metoxifenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (172 mg, 0.452 mmoles) sintetizado a partir de 4-
 5 {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4a) se añadió al líquido de reacción mientras se disolvía en tolueno (2.0 mL), seguido de agitación a 50°C durante tres horas y media.

Después de enfriar a 0°C, se añadió sulfato de sodio
 10 decahidratado, seguido de agitación a temperatura ambiente. El precipitado sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna básica en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 100:0-90:10, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0-98: 2, V/V) para dar el
 15 compuesto del título deseado (51 mg, rendimiento 40%).

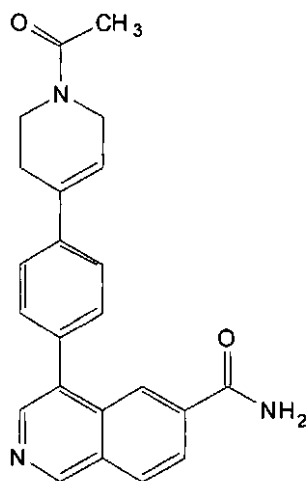
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.87 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s).

20 MS (EI)m/z: 278 (M)⁺

<Ejemplo 6>

4-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 9]



5 (6a) 4-[4-(1-Acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-[[trifluorometil)sulfonil]-oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (800 mg, 1.90 mmoles) y 1-acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

10 il)fenil]piperidin-4-ol (983 mg, 2.85 mmoles) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 10, el compuesto del título deseado (931 mg, rendimiento 100%) se obtuvo por el mismo método que en el ejemplo de referencia 4 (4a).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.06 (9H, s), 1.11-1.15 (2H, m), 1.86-
15 1.98 (2H, m), 1.92 (1H, s), 2.03-2.18 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.12-3.20 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 4.63-4.70 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.32 (1H, s).

20 (6b) 4-[4-(1-Acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-[4-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (600 mg, 1.22 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 6 (6a), el compuesto
25 del título deseado (331 mg, rendimiento 69%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 4 (4b).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.65-1.73 (2H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.02 (1H, s), 2.89-2.97 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 5.26 (1H, s), 7.52
30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08

000059

(1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.36 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 390 (M+H)⁺

(6c) 4-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-

5 il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Se añadió ácido trifluoroacético (3.00 mL) a 4-[4-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida (209 mg, 0.537 mmoles) producida en el ejemplo 6 (6b), seguida por agitación a 50°C durante 24 horas.

10 Después del enfriamiento, el líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna básica en gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 100:0-95:5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (156 mg, rendimiento 78%).

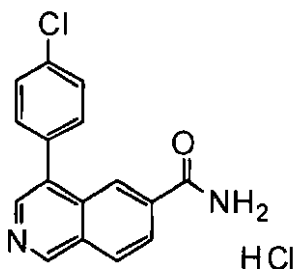
15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.07 (1.32H, s), 2.11 (1.68H, s), 2.53-2.58 (0.88H, m), 2.64-2.68 (1.12H, m), 3.66-3.70 (1.12H, m), 3.69-3.73 (0.88H, m), 4.13-4.16 (1.12H, m), 4.19-4.22 (0.88H, m), 6.32-6.36 (1H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (1.12H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (0.88H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.41 (1H, s).

MS, (FAB) m/z: 372 (M+H)⁺

<Ejemplo 7>

25 Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 10]



000060

(7a) 4-(4-Clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

A partir de 4-([(trifluorometil)sulfonil]oxi)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (6.00 g, 14.2 mmoles) y ácido 4-clorofenilborónico (3.30 g, 30.0 mmoles), 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (3.90 g, rendimiento 71%) se obtuvo por el mismo método que en el ejemplo 8 (8a). Además, usando este compuesto (3.90 g, 9.9 mmoles), el compuesto del título deseado (1.96 g, rendimiento 70%) se obtuvo por el mismo método que en el ejemplo 4 (4b).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (1H, br s), 8.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.43 (1H, s).

MS (EI) m/z 282 (M^+)

(7b) Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

En metanol (250 mL), se disolvió 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida (1.9 g, 6.7 mmoles) sintetizada en el Ejemplo 7 (7a), a la que se añadió una solución 4M de ácido clorhídrico-dioxano (5 mL, 20 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto resultante se sometió a destilación azeotrópica con éter dietílico, seguida por recristalización a partir de metanol-éter dietílico para dar el compuesto del título deseado (2 g, rendimiento 93%).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (1H, s), 9.69 (1H, s).

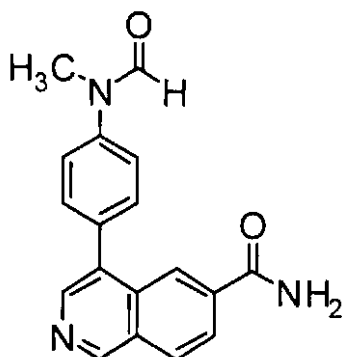
MS (EI) m/z 282 (M^+)

<Ejemplo 8>

4-{4-[Formil (metil)amino]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

- 000061

[Fórmula química 11]



(8a)

4-{4-[(ter-butoxicarbonil)(metil)amino]-

fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En N,N-dimetilformamida (30 mL), se disolvieron 4-
 {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-carboxilato de 2-
 (trimetilsilil)etilo (1.50 g, 3.56 mmoles), carbonato de potasio
 (2.46 g, 17.8 mmoles), metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de ter-butilo (1.78 g, 5.34
 mmoles), y un complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (291
 mg, 0.356 mmoles), seguidos por agitación a 90°C durante una hora
 en una atmósfera de nitrógeno.

Después del enfriamiento, el líquido de reacción resultante se
 concentró a presión reducida y un sólido se separó por filtración, seguido
 por lavado con diclorometano. La capa orgánica resultante se concentró a
 presión reducida de nuevo. El residuo así obtenido se purificó mediante
 cromatografía en columna básica de gel de sílice (hexano:acetato de etilo,
 100:0-80:20, V/V) y por cromatografía en columna de gel de sílice neutra
 (hexano:acetato de etilo, 100:0-50:50, V/V) para dar el compuesto del
 título deseado (1.28 g, rendimiento del 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 1.09-1.13 (2H, m), 1.50
 (9H, s), 3.35 (3H, s), 4.41-4.46 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.6$
 Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.20
 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.29 (1H, s).

il) fenil]metilcarbamato de ter-butilo

5

15

20

30

09063

8.15 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.29 (2H, br s), 8.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 378 (M+H)⁺

(8c) 4-[4-(Metilamino)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

5 [4-(6-Carbamoilisoquinolin-4-il)fenil]metilcarbamato de ter-butilo (151 mg, 0.402 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 8 (8b) se suspendió en diclorometano (3.5 mL), al cual se añadió ácido trifluoroacético (0.53 mL) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante tres horas.

10 El líquido de reacción resultante se enfrió a 0°C, al que se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo. La capa orgánica resultante se recogió y se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
15 sílice básica (hexano:acetato de etilo, 50:50-0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0 a 95:5, V/V) para dar el compuesto del título deseado (102 mg, rendimiento 92%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ : 2.75 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.97 (1H, q, $J = 5.1$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, br s), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.21 (1H, br s),
20 8.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.28 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 278 (M+H)⁺

(8d) 4-{4-[Formil(metil)amino]fenil}isoquinolin-6-
25 carboxamida

Se añadió ácido fórmico (0.5 mL) a 4-[4-(metilamino)fenil]isoquinolin-6-carboxamida (30 mg, 0.108 mmoles) sintetizada en el Ejemplo 8 (8c), a la que ácido acético anhidro (0.15 mL) se añadió a 0°C, seguida por agitación a temperatura
30 ambiente durante cuatro horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo, 50:50-0:100, V/V, acetato de etilo:metanol, 100:0-98:2, V/V) para dar el compuesto del título deseado (36 mg, rendimiento 100%).

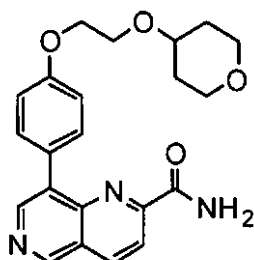
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 3.32 (3H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (1H, br s), 8.31 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

<Ejemplo 9>

8-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 12]



(9a), 8-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

Usando ácido 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxílico (447 mg, 1.77 mmoles) y 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano (800 mg, 2.30 mmoles) sintetizado en el ejemplo de referencia 2, el compuesto del título deseado (450 mg, rendimiento 60%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 1 (1a).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 3.60-3.68 (1H, m),

000065

3.89 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.94-4.02 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.92 (1H, s), 9.29 (1H, s).

5 MS (FAB) m/z : 423 (M+H)⁺.

(9b) 8-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

Usando 8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (340 mg, 0.81 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 9 (9a), el compuesto del título deseado (318 mg, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 1 (1b).

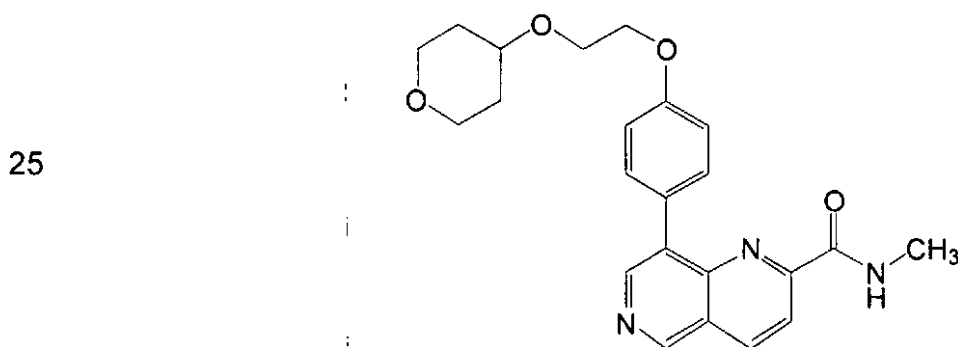
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ : 1.36-1.48 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.77-3.85 (4H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, br s), 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.84 (1H, s), 9.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 394 (M+H)⁺.

<Ejemplo 10>

20 N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 13]



Ácido N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxílico (28000966)

0,71 mmoles), un producto intermedio del procedimiento de síntesis en el Ejemplo 9 (9a), se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 mL), a la que se añadieron clorhidrato de metilamina (478 mg, 7.13 moles), trietilamina (1.2 mL, 8.56 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0.21 mmoles) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (681 mg, 3.56 mmoles), seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. El líquido de reacción resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 40:60-0:100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (30 mg, rendimiento 10%).

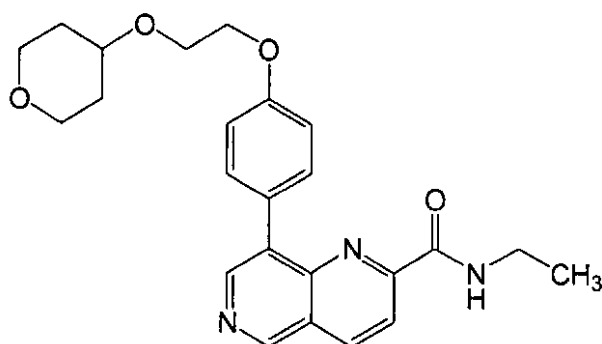
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.39-1.49 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.90 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.32-3.40 (2H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.79-3.86 (4H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.84 (1H, s), 9.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 11>

N-Etil-8-(4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 14]



000067

Usando ácido N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxílico (300 mg, 0.76 mmoles) producido en el proceso sintético en el Ejemplo 9 (9a) y clorhidrato de etilamina (616 mg, 7.61 mmoles), el compuesto del título deseado (100 mg, rendimiento 31%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 10.

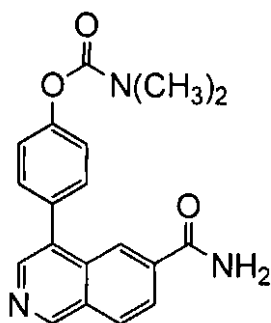
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38-1.56 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 3.33-3.47 (4H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.79-3.91 (4H, m), 4.20 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08-8.18 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 12>

Dimetilcarbamato de 4-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)fenilo

[Fórmula química 15]



4-{4-[(Dimetilcarbamoil)oxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (12a)

En diclorometano (6.5 mL), se disolvió 4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (234 mg, 0.64 mmoles) sintetizado a partir de 4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi}isoquinolin-6-

000068

carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo por el mismo método que en el Ejemplo 8 (8a), al cual se le añadieron trietilamina (178 μ L, 1.28 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0.19 mmoles) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (88 μ L, 0.96 mmoles), seguido por agitación a temperatura ambiente durante tres horas. El líquido de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo, 100:0 - 50:50, V/V) para dar el compuesto del título deseado (260 mg, rendimiento 93%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.07 (9H, s), 1.09-1.18 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.42-4.51 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 437 ($M+H$) $^+$.

(12b) Dimetilcarbamato de 4-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)fenilo

Usando 4-{4-[(dimetilcarbamoil)oxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (255 mg, 0.59 mmoles) producido en Ejemplo 12 (12a), el compuesto del título deseado (149 mg, rendimiento 76%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4b).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-D_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s).

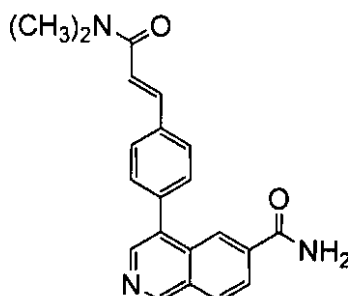
000059

MS (FAB) m/z: 336 (M+H)⁺.

<Ejemplo 13>

4-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

5 [Fórmula química 16]



10 (13a) 4-(4-Formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-[[{trifluorometil)sulfonil]oxi}-isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (600 mg, 1.42 mmoles) y
15 ácido 4-formilfenilbórico (320 mg, 2.14 mmoles), el compuesto del título deseado (427 mg, rendimiento 79%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 8 (8a).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.06 (9H, s), 1.08-1.15 (2H, m), 4.43-4.50 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 7.8 Hz),
20 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.37 (1H, s), 10.16 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 378 (M+H)⁺.

(13b) 4-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

25 [2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]fosfonato de dietilo (133 mg, 0.597 mmoles) se disolvió en diclorometano (4 mL), al cual se le añadió hidruro de sodio al 55% (21 mg, 0.48 mmoles) a 0°C, seguido por agitación durante 10 minutos. A esta solución, se añadió 4-(4-formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (150 mg, 0.40 mmoles) sintetizado en Ejemplo
30

000070

13 (13a), seguido por agitación durante una hora. Al líquido de reacción resultante, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 35 : 65, V/V) para dar el compuesto del título deseado (168 mg, rendimiento 95%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 1.09-1.16 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.40-4.52 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

(13c) 4-{4-[(1E)-3-(Dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (165 mg, 0.37 mmoles) producido en Ejemplo 13 (13b), el compuesto del título deseado (104 mg, rendimiento 81%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4b).

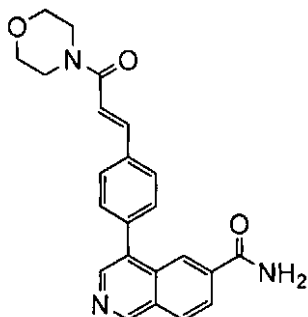
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95 (3H, s), 3.19 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.62 (3H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.24 (1H, br s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 346 ($M+H$) $^+$.

000071

4-{4-[(1E)-3-(morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 17]



(14a)

4-{4[(1E)-3-morfolin-4-il-3-oxopropen-1-

il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-(4-formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (123 mg, 0.33 mmoles) producido en Ejemplo 13 (13a) y [2-(morfolin-4-il-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (130 mg, 0.49 mmoles), el compuesto del título deseado (155 mg, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 13 (13b).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.06 (9H, s), 1.12 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.66-3.85 (8H, m), 4.46 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 489 (M+H)⁺.

(14b) 4-{4-[(1E)-3-(Morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-{4[(1E)-3-morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (155 mg, 0.32 mmoles) producido en Ejemplo 14 (14a), el compuesto del título deseado (94 mg, rendimiento 76%) se obtuvo por el mismo método que en el

000072

Ejemplo 4 (4b).

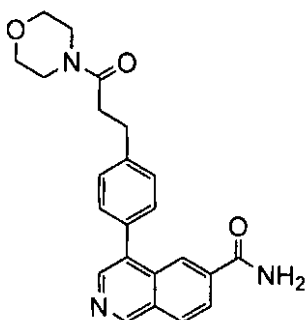
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 3.30-3.46 (2H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.70-3.84 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.57-7.69 (4H, m), 7.93 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, br s), 8.29 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo 15>

4-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 18]



(15a)

4-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (300 mg, 0.71 mmoles) y ácido 4-(2-carboxietil)fenilborónico (207 mg, 1.07 mmoles), un intermediario de ácido carboxílico se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 8 (8a), y el compuesto del título deseado (199 mg, rendimiento 57%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 10 sin aislar este intermediario.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.07 (9H, s), 1.10-1.16 (2H, m), 2.71-2.74 (2H, m), 3.11 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.47 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.66-3.69 (4H, m), 4.44-4.48 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

000073

Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 491 (M+H)⁺.

(15b)

4-[4-(3-Morfolin-4-il-3-

5 oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (195 mg, 0.39 mmoles) producido en Ejemplo 15 (15a), el compuesto del título deseado (50 mg, rendimiento 33%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4b).

10 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ : 2.74 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.43-3.49 (4H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, br s), 8.10 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.38 (1H, s).

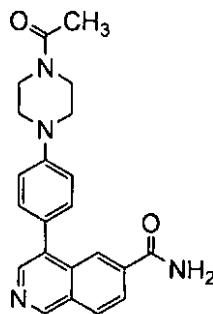
MS (FAB) m/z : 438 (M+H)⁺.

15

<Ejemplo 16>

4-[4-[4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 19]



(16a)

4-[4-[4-(ter-Butoxycarbonyl)piperazin-1-

25 il]fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-[[4-(trifluorometil)sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1.00 g, 2.38 mmoles) y ter-butil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (998 mg, 2.57 mmoles), el
30 compuesto del título deseado (1.01 g, rendimiento 79%) se obtuvo.

por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4a).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 1.12 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 1.49 (9H, s), 3.20-3.29 (4H, m), 3.59-3.66 (4H, m), 4.44 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.26 (1H, s).

(16b) 4-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En diclorometano (5 mL), se disolvió 4-[4-[4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (103 mg, 0.193 mmoles) sintetizado en Ejemplo 16 (16a), al cual se le añadió ácido trifluoroacético (0.5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante tres horas. Después de concentración, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 mL) y se neutralizó con una solución acuosa saturada bicarbonato de sodio (15 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en piridina (5 mL), al cual se le añadió ácido acético anhidro (0.5 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentración, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 mL) y se neutralizó con una solución acuosa saturada bicarbonato de sodio (15 mL). La solución así obtenida se extrajo con diclorometano (20 mL), y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida y el producto resultante se purificó mediante cromatografía de capa delgada (diclorometano:metanol = 97 : 3) para dar el compuesto del título deseado (54 mg, rendimiento 58%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.10 (9H, s), 1.17 (2H, t, $J = 8.3$

000075

Hz), 2.21 (3H, s), 3.30-3.38 (4H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 3.86-3.89 (2H, m), 4.49 (2H, t, J = 8.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.31 (1H, s).

5 (16c) 4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

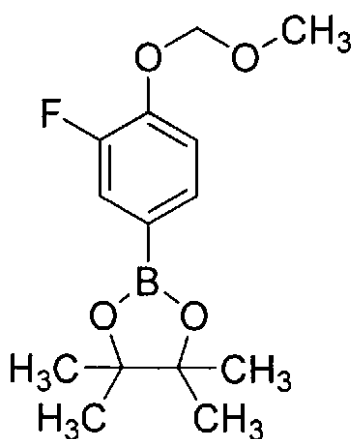
Usando 4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (54 mg, 0.11 mmoles) sintetizado en Ejemplo 16 (16b), el compuesto del título deseado
10 (38 mg, rendimiento 90%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 4 (4b).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 2.16 (3H, s), 3.23-3.34 (4H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 5.70 (1H, br s), 6.12 (1H, br s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz),
15 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.26 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 1>

2-[3-Fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

20 [Fórmula química 20]



25 (1a) 4-Bromo-2-fluoro-1-(metoximetoxi)benceno

En acetona (300 ml), se disolvió 4-bromo-2-fluorofenol
30 (30 g, 157 mmoles), al cual se le añadieron éter metílico de

000076

clorometilo (18 ml, 237 mmoles) y carbonato de potasio (43 g, 235 mmoles), seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se filtraron las impurezas y la solución filtrada se lavó con acetona. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el
 5 residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 85 : 15, V/V) para dar el compuesto del título deseado (36.5 g, rendimiento 82%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3.51 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.05-7.10
 10 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m).

(1b) 2-[3-Fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

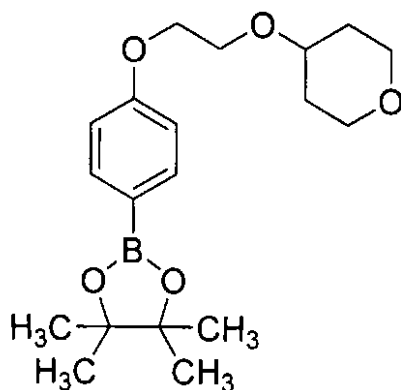
En sulfóxido de dimetilo (200 ml), se disolvió 4-bromo-2-fluoro-1-(metoximetoxi)benceno (20 g, 85 mmoles) sintetizado en
 15 Ejemplo (8a), al cual se le añadieron bis(pinacolato)diboro (28 g, 110 mmoles), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (7.0 g, 8.5 mmoles), y acetato de potasio (25 g, 255 mmoles), seguido por agitación a 80°C durante una hora. La mezcla se llevó a temperatura
 20 ambiente, al cual se le añadieron agua y acetato de etilo y se removieron las impurezas usando Celite. La solución filtrada se lavó con acetato de etilo. El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló
 25 bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 80 : 20, V/V) para dar el compuesto del título deseado (15.8 g, rendimiento 66%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 3.51 (3H, s), 5.24 (2H,
 30 s), 7.15-7.20 (1H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m). 000077

<Ejemplo de Referencia 2>

4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano

[Fórmula química 21]



(2a) 2-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano

En dimetilformamida (250 mL), se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10.0 g, 45.5 mmoles) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (10.0 g, 45.5 mmoles), al cual se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (2.98 g, 68.3 mmoles) mientras se enfriaba con hielo, seguido por agitación durante tres horas mientras se enfriaba con hielo, y además durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió entonces acetato de etilo y se neutralizó exceso de sodio hidratado con ácido clorhídrico 1M. Además, se añadió agua y la solución resultante se separó. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (13.3 g, rendimiento 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 1.47-1.68 (2H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.79-

000078

3.85 (1H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 4.71 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 6.92 (2H, dt, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 7.74 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz).

(2b) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanol

Usando 2-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano (13.0 g, 37.3 mmoles) sintetizado en Ejemplo de Referencia 2 (2a), el compuesto del título deseado (9.45 g, rendimiento 96%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 2 (2c).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 3.97 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 6.91 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.75 (2H, dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz).

(2c) Bencensulfonato de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etilo

En diclorometano 100 ml, se disolvió 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanol (4.4 g, 16.7 mmoles) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 (2b), al cual trietilamina (4.6 ml, 33.2 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3.3 mmoles), cloruro de tosilo (4.8 g, 25.2 mmoles) se añadieron secuencialmente mientras se enfriaba con hielo. La mezcla resultante se volvió a calentar a temperatura ambiente, seguida por agitación adicional durante dos horas. El líquido de reacción resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (6.1 g,

000079

rendimiento 88%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 2.44 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(2d) 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

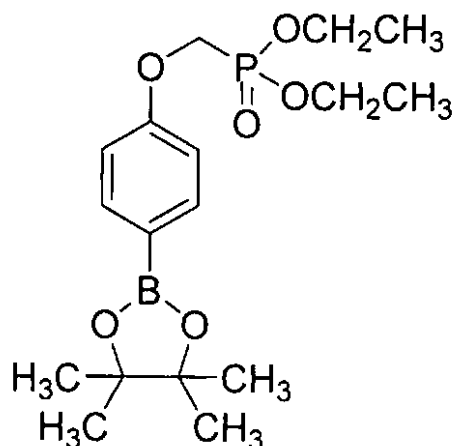
Usando tetrahidropiran-4-ol (3.7 g, 36.2 mmoles) y bencensulfonato de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etilo (6 g, 14.3 mmoles) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 2 (2c), el compuesto del título deseado (3.4 g, rendimiento 68%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 1.57-1.68 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.92-3.99 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

<Ejemplo de Referencia 3>

{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}fosfonato de dietilo

[Fórmula química 22]



000080

(3a) 4-Metilbencensulfonato de
(dietoxifosforil)metilo

Paraformaldehído (137 mg) se disolvió en tolueno (79.5 µL), al cual se le añadieron trietilamina (52 µL, 0.369 mmoles) y dietilfosfito (466 µL, 3.62 mmoles). La solución resultante se agitó a aproximadamente 90°C durante cuatro horas, y luego a 125°C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C, al cual se le añadieron lentamente trietilamina (707 µL, 5.07 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonilo (625 mg, 3.28 mmoles). El líquido de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtraron las impurezas.

La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y después se filtró. El solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (551 mg, rendimiento 47%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.32 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.46 (3H, s), 4.11-4.19 (4H, m), 4.18 (2H, d, J = 10.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz).

(3b) {[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}fosfonato de dietilo

Usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (313 mg, 1.42 mmoles) y 4-metilbencensulfonato de (dietoxifosforil)metilo (550 mg, 1.71 mmoles), el compuesto del título deseado (121 mg, rendimiento 23%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.36 (6H, t, J =

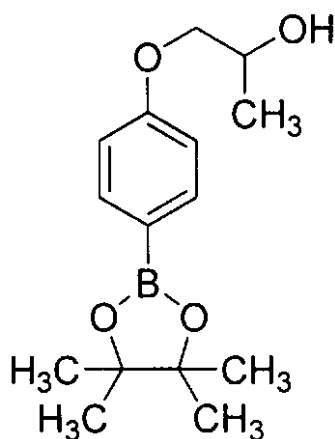
000081

7.1 Hz), 4.20-4.27 (4H, m), 4.30 (2H, d, J = 10.5 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz).

<Ejemplo de Referencia 4>

1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol

[Fórmula química 23]



10

(4a) 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetona

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (770 mg, 3.50 mmoles) y carbonato de potasio (725 mg, 5.25 mmoles) se disolvieron en acetona (8.0 mL), al cual se le añadió cloroacetona (0.344 mL, 4.20 mmoles), seguida por agitación a 65°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

El líquido de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida. Al residuo así obtenido, se le añadieron diclorometano y agua, seguidos por extracción con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración, la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (530 mg, rendimiento 55%).

30

- 000082

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.33 (12H, s), 2.28 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4b) 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol

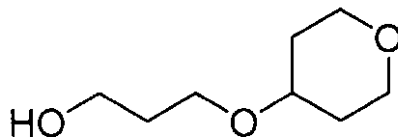
En etanol (5.3 mL), se disolvió 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetona (530 mg, 1.92 mmoles) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 4 (4a), a la cual se le añadió borohidruro de sodio (94 mg, 2.50 mmoles) se añadió a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A este líquido de reacción, se le añadió agua, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (483 mg, rendimiento 91%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.33 (12H, s), 2.33 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz), 4.16-4.25 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

<Ejemplo de Referencia 5>

3-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)propan-1-ol

[Fórmula química 24]



(5a) 4-[3-(Benciloxi)propoxi]tetrahidro-2H-pirano

Usando tetrahidro-4-piranol (0.693 mL, 7.27 mmoles) y [(3-bromopropoxi)metil]benceno (1.93 mL, 10.9 mmoles)

compuesto del título deseado (437 mg, rendimiento 24%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.51-1.60 (2H, m), 1.85-1.91 (4H, m), 3.39-3.47 (3H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m).

MS(ESI) m/z : 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(5b) 3-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)propan-1-ol

En etanol (1.7 mL), se disolvió 4-[3-(benciloxi)propoxi]tetrahidro-2H-pirano (436 mg, 1.74 mmoles) sintetizado en Ejemplo de Referencia 5 (5a), y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbono-hidróxido de paladio al 10% (44 mg). Se llevó a cabo sustitución de hidrógeno, seguido por agitación a 45°C durante una hora.

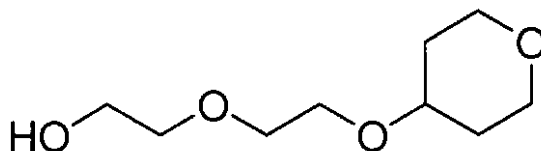
Después de enfriamiento, el líquido de reacción resultante se filtró a través de Celite, y la capa orgánica así obtenido se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (279 mg, rendimiento 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.54-1.63 (2H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 2.43 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.42-3.54 (3H, m), 3.67 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.79 (2H, q, $J = 5.5$ Hz), 3.90-3.96 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 6>

2-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]etanol

[Fórmula química 25]



(6a) 4-Metilbencensulfonato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo

Usando 2-[2-(benciloxi)etoxi]etanol (10.0 mL, 55.2 mmoles), el compuesto del título deseado (18.7 g, rendimiento 97%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2c).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.53 (2H, s), 7.26-7.36 (7H, m), 7.79 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

(6b) 4-{2-[2-(Benciloxi)etoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

5 Usando tetrahidro-4-piranol (0.784 mL, 8.23 mmoles) y 4-metilbencensulfonato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo (1.92 g, 5.48 mmoles) sintetizado en Ejemplo de Referencia 6 (6a), el compuesto del título deseado (1.31 g, rendimiento 85%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.64 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.62-3.71 (8H, m), 3.91-3.96 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m).

(6c) 2-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]etanol

15 Usando 4-{2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}tetrahidro-2H-piran (1.31 g, 4.67 mmoles), sintetizado en Ejemplo de Referencia 6 (6b), el compuesto del título deseado (889 mg, rendimiento 100%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 5 (5b).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.66 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.50 (1H, br s), 3.40-3.47 (2H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m).

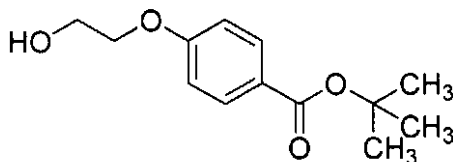
MS(FAB) m/z : 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

<Ejemplo de Referencia 7>

4-(2-Hidroxietoxi)benzoato de ter-butilo

[Fórmula química 26]

25



(7a) 4-Hidroxibenzoato de ter-butilo

30 En alcohol ter-butílico (200 mL), se disolvieron ácido 4-hidroxibenzoico (10.0 g, 72.4 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina 5

000025

(354 mg, 2.90 mmoles), a los cuales se les añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15.3 g, 79.6 mmoles), seguido por agitación durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 5 El líquido de reacción resultante se concentró bajo presión reducida, al cual se le añadieron acetato de etilo y hexano, seguido por decantación. El líquido resultante se concentró bajo presión reducida de nuevo, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) para dar el compuesto del título deseado (5.48 g, rendimiento 39%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 6.18 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

- 15 MS(ESI) m/z : 193 (M-H)⁻
(7b) 4-[2-(Benciloxi)etoxi]benzoato de ter-butilo

Usando 4-hidroxibenzoato de ter-butilo (2.00 g, 10.3 mmoles) sintetizado en Ejemplo de Referencia 7 (7a) y [(3-bromoetoxi)metil]benceno (2.44 mL, 15.5 mmoles), el compuesto del título deseado (2.49 g, rendimiento 74%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 3.84 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.64 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

- 25 MS(ESI) m/z : 351 (M+Na)⁺
(7c) 4-(2-Hidroxietoxi)benzoato de ter-butilo

Usando 4-[2-(benciloxi)etoxi]benzoato de ter-butilo (2.49 g, 7.58 mmoles) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 (7b), el compuesto del título deseado (1.81 g, rendimiento 100%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 5

000086

(5b).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 2.00 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.97-4.02 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

5

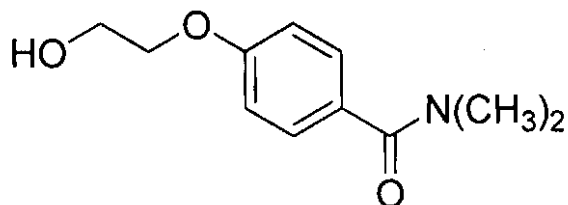
MS(FAB) m/z : 239 ($M+H$) $^+$

<Ejemplo de Referencia 8>

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula química 27]

10



15

Clorhidrato de dimetilamina (1.14 g, 14.0 mmoles) se suspendió en tolueno (20.0 mL), al cual se le añadió por goteo una solución de trimetilaluminio 2.0 M/heptano (6.25 mL, 12.5 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (981 mg, 5.00 mmoles), seguido por agitación a 55°C durante dos horas.

20

25

Al líquido de reacción resultante, se le añadió sulfato de sodio decahidratado, seguido por agitación. Se filtró un precipitado sólido. La capa orgánica resultante se concentró bajo presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (835 mg, rendimiento 80%).

30

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2.12 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.06

000087

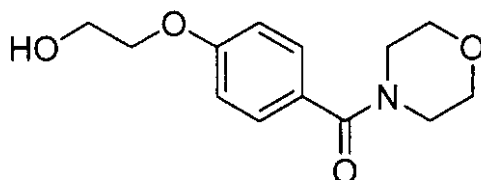
(6H, br s), 3.96-4.00 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

MS(FAB) m/z : 210 ($M+H$)⁺

<Ejemplo de Referencia 9>

5 2-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]etanol

[Fórmula química 28]



10 Usando morfolina (1.25 mL, 14.3 mmoles) y 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (1.00 g, 5.10 mmoles), el compuesto del título deseado (345 mg, rendimiento 27%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8.

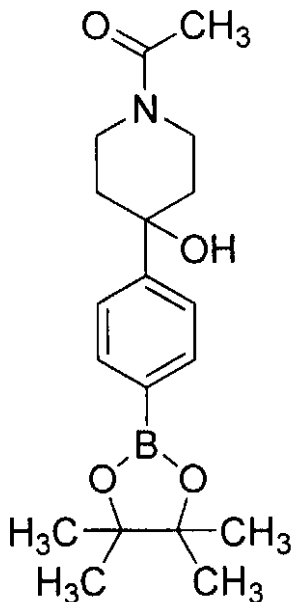
15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 2.00 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.54-3.77 (8H, m), 3.96-4.01 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 252 ($M+H$)⁺

<Ejemplo de Referencia 10>

20 1-Acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol

[Fórmula química 29]



000088

(10a) 1-Acetil-4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol

En diclorometano (40.0 mL), se disolvió 4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (2.00 g, 7.81 mmoles), al cual se añadió trietilamina (2.72 mL, 19.5 mmoles). Se añadió además cloruro de acetilo (0.833 mL, 11.7 mmoles) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

Al líquido de reacción resultante se le añadió agua, seguida por extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columnas sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (1.85 g, rendimiento 80%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.59 (1H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.99-3.07 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

(10b) 1-Acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol

Usando 1-acetil-4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (1.74 g, 5.82 mmoles), el compuesto del título deseado (1.80 g, rendimiento 89%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 1 (1b).

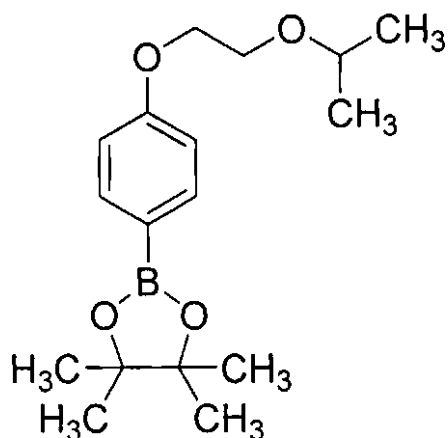
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.31 (12H), 1.58 (1H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.01-3.09 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

000089

<Ejemplo de Referencia 11>

2-[4-(2-Isopropoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-
1,3,2-dioxaborolano

[Fórmula química 30]



Usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol
(609 mg, 2.76 mmoles) y éter monoisopropílico de etilenglicol
(432 mg, 4.15 mmoles), el compuesto del título deseado (100 mg
, rendimiento 31%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo
2 (2a).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.33 (12H,
s), 3.65-3.71 (1H, m), 3.78 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.13 (2H, t, $J =$
5.1 Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

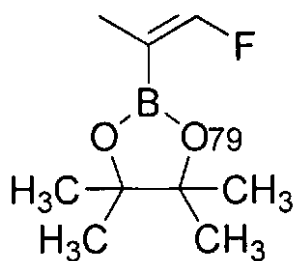
MS (FAB) m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo de Referencia 12>

2-(2-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

[Fórmula química 31]

000090



(12a) 2-[2-{4-Bromo-3-fluorofenoxi}etoxi]tetrahidro-2H-pirano

Usando 4-bromo-3-fluorofenol (5.00 g, 26.2 mmoles), el compuesto del título deseado (7.10 g, rendimiento 85%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo 2 (2a).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.47-1.92 (6H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.76-3.95 (2H, m), 4.01-4.18 (3H, m), 4.69 (1H, t, J = 3.5 Hz), 6.61-6.79 (2H, m), 1.46 (1H, t, J = 8.4 Hz).

MS (FAB) m/z: 320 (M+H)⁺.

(12b) 2-{2-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

Usando 2-[2-{4-bromo-3-fluorofenoxi}etoxi]tetrahidro-2H-pirano (1.59 g, 5.00 mmoles) producido en Ejemplo de Referencia 12 (12a), el compuesto del título deseado (1.18 mg, rendimiento 64%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 1 (1b).

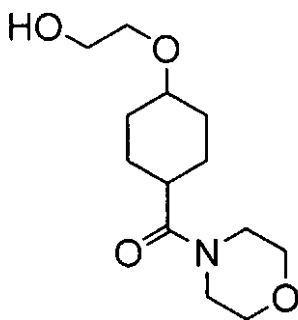
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.33 (12H, s), 1.49-1.67 (4H, m), 1.69-1.89 (2H, m), 3.49 (1H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.11-4.21 (2H, m), 4.70 (1H, t, J = 3.5 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 11.2, 2.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz).

MS (FAB) m/z: 367 (M+H)⁺.

<Ejemplo de Referencia 13>

2-{[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)ciclohexil]oxi}etanol

[Fórmula química 32]



000091

(13a) 4-({4-[2-(Benciloxi)etoxi]ciclohexil} carbonil)morfolina

Usando morfolina (2.45 mL, 28.0 mmoles) y carboxilato de 4-hidroxiciclohexano etilo (1.61 mL, 10.0 mmoles), un intermediario de alcohol se obtuvo por el mismo método que en el

5 Ejemplo 5. Este intermediario se hizo reaccionar con 4-metilbencensulfonato de 2-(benciloxi)etilo (4.0 g, 13.0 mmoles) sin aislamiento por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a) para dar el compuesto del título deseado (1.96 g, rendimiento 56%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.52 (3H, m), 1.75-2.06 (3H, m), 2.11-2.50 (2H, m), 3.25-3.74 (14H, m), 4.57-4.60 (2H, m), 7.25-7.37 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(13b) 2-{{4-(Morfolin-4-ilcarbonil)ciclohexil}oxi}etanol

Usando 4-({4-[2-(benciloxi)etoxi]ciclohexil}-carbonil)morfolina

15 (1.96 g, 5.65 mmoles) sintetizado en Ejemplo de Referencia 13 (13a), el compuesto del título deseado (1.45 g, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 5 (5b).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.53 (3H, m), 1.56-1.61 (1H, m), 1.77-2.05 (4H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 3.47-3.54 (3H, m), 3.58-3.76

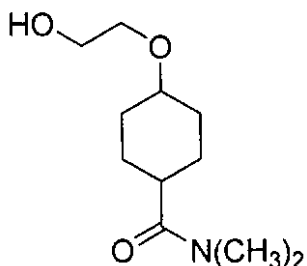
20 (10H, m).

MS (FAB) m/z : 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo de Referencia 14>

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetilciclohexancarboxamida

[Fórmula química 33]



(14a)

4-[2-(Benciloxi)etoxi]-N,N-

000092

dimetilciclohexancarboxamida

Usando 4-hidroxiciclohexancarboxamida de etilo (1.61 mL, 10.0 mmoles) y clorhidrato de dimetilamina (2.28 g, 28.0 mmoles), el compuesto del título deseado (1.43 g, rendimiento 47%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 13 (13a).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (1H, m), 1.37-1.64 (3H, m), 1.79-1.81 (1H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.26-3.68 (5H, m), 4.58-4.59 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(14b)

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-

dimetilciclohexancarboxamida

Usando 4-[2-(benciloxi)etoxi]-N,N-dimetilciclohexancarboxamida (1.42 g, 4.64 mmoles) producido en Ejemplo de Referencia 14 (14a), el compuesto del título deseado (996 mg, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 5 (5b).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.21-1.63 (4H, m), 1.80-2.16 (5H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.28-3.60 (3H, m), 3.71-3.72 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

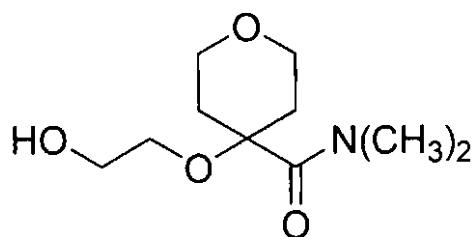
<Ejemplo de Referencia 15>

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

30

[Fórmula química 34]

000093



5 (15a) 1,4,9-Trioxaspiro[5.5]undecan-5-ona

En diclorometano (40 mL), se disolvió 1,4,8-trioxaspiro[4.5]decano (2.75 g, 19.1 mmoles), al cual se le añadieron cianuro de trimetilo (4.8 mL, 38.2 mmoles) y yoduro de zinc (609 mg, 1.91 mmoles), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadió una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (40 mL), seguida por calentamiento a 110°C durante tres horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se hizo ácido con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadió diclorometano, seguido por agitación. Un sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (2.71 g, rendimiento 82%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.87 (2H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 3.69-3.78 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 173 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (15b) 4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Usando 1,4,9-trioxaspiro[5.5]undecan-5-ona producido en Ejemplo de Referencia 15 (15a) y clorhidrato de dimetilamina (659 mg, 8.14 mmoles), el compuesto del título deseado (630 mg, rendimiento 99%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo

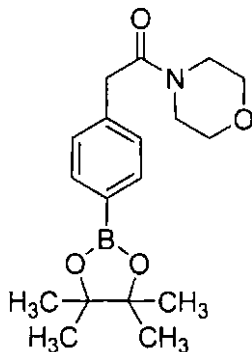
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.86-1.97 (3H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.74-3.81 (6H, m).

MS (FAB) m/z : 218 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo de Referencia 16>

5 4-([4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetil)morfolina

[Fórmula química 35]



10

Usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilacético (786 mg, 3.0 mmoles) y morfolina (1.3 mL, 15.0 mmoles), el compuesto del título deseado (346 mg, rendimiento 35%) se obtuvo por el mismo método que en el paso de amidación en Ejemplo 4 (4b).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1.25-1.41 (14H, m), 1.47-1.64 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

20

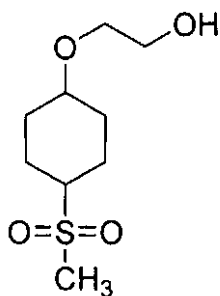
MS (FAB) m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Ejemplo de Referencia 17>

2-([1-(Metansulfonil)piperidin-4-il]oxi)etanol

[Fórmula química 36]

25



30

(17a)

4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-

iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Usando 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de bencilo (1.50 g, 6.35 mmoles) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (1.92 mL, 12.7 mmoles), el compuesto del título deseado (1.2 g, rendimiento 52%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2a).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41-1.66 (6H, m), 1.66-1.91 (4H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.44-3.67 (5H, m), 3.72-3.93 (4H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.27-7.43 (5H, m).

(17b) 4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina

Usando 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1.50 g, 3.15 mmoles) sintetizado en (17a), el compuesto del título deseado (578 mg, rendimiento 80%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 5 (5b).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.37-1.66 (7H, m), 1.68-1.98 (4H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.57-3.74 (3H, m), 3.79-3.96 (2H, m), 4.60-4.73 (1H, m).

(17c) 1-(Metilsulfonil)-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina

Usando 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina (561 mg, 2.54 mmol) sintetizado en (17b) y cloruro de metansulfonilo (375 μL , 3.06 mmoles), el compuesto del título deseado (618 mg, rendimiento 83%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2c).

(17d) 2-([1-(Metansulfonil)piperidin-4-il]oxi)etanol

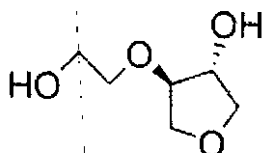
Usando 1-(metilsulfonil)-4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina (610 mg, 1.98 mmoles) sintetizado en (17c), el compuesto del título deseado (357 mg, rendimiento 81%) se obtuvo por el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2 (2b).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.74-1.86 (2H, m), 1.90-1.99 (3H, m), 2.79 (3H, s), 3.14-3.22 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.53-3.61 (3H, m), 3.71-3.78 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 18>

Trans-4-(2-hidroxietoxi)tetrahidrofuran-3-ol

[Fórmula química 37]



La estereo química de la estructura sólo muestra configuración relativa

(18a)

Trans-4-[2-

(benciloxi)etoxi]tetrahidrofuran-3-ol

En diclorometano (5.0 mL), se disolvieron 2-benciloxietanol (7.07 g, 46.5 mmoles) y 3,4-epoxitetrahidrofurano (1.0 g, 11.6 mmoles), a los cuales se les añadió un complejo de éter dietílico-trifluoruro de boro (0.08 g, 0.58 mmoles) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante tres horas. Al líquido de reacción resultante, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar el compuesto del título deseado (2.28 g, rendimiento 82%).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3.61-3.65 (2H, m), 3.69-3.77 (4H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz), 4.30-4.34 (1H, m), 4.57 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m).

MS (EI^+) m/z : 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

10 (18b) Trans-4-(2-hidroxietoxi)tetrahidrofuran-3-ol

Trans-4-[2-(benciloxi)etoxi]tetrahidrofuran-3-ol (2.20 g, 9.23 mmoles) sintetizado en (18a), éter viniletilico (3.33 g, 46.2 mmoles), y sulfonato de paratoluen piridinio (231 mg, 0.92 mmol) se disolvieron en diclorometano (22 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadió trietilamina (187 mg, 1.84 mmoles), y la mezcla resultante directamente se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) para dar trans-3-[2-(benciloxi)etoxi]-4-(etoximetoxi)tetrahidrofurano (2.88 g, rendimiento 100%). Este compuesto (1.55 g, 5.00 mmoles) se disolvió en metanol (30 ml), al cual se le añadió carbon-hidróxido de paladio al 20% (155 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título deseado (725 mg, rendimiento 98%).

30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3.59-3.68 (2H, m), 3.72-3.76

000098

(3H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J = 10.1, 4.3 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 10.1, 4.3 Hz), 4.32-4.36 (1H, m).

MS (EI⁺) m/z: 149 (M+H)⁺

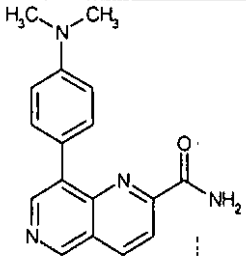
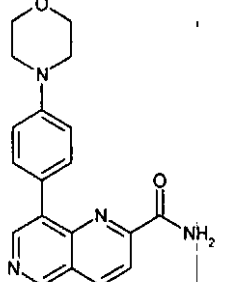
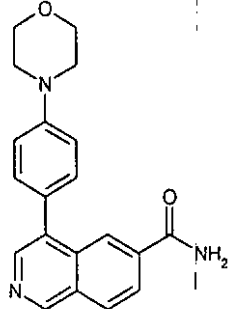
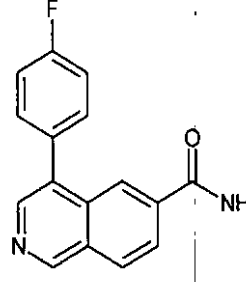
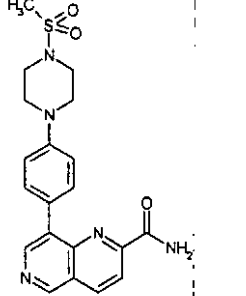
5 De aquí en adelante, se les darán los datos estructurales y fórmulas físico-químicas de compuestos que se producen en los ejemplos de acuerdo con los métodos de producción de los ejemplos anteriores 1 a 16.

"No. Ej." se refiere al número de ejemplo, la
10 "ESTRUCTURA" se refiere a la fórmula estructural del compuesto del ejemplo, "MÉTODO" se refiere, entre los métodos de producción mencionados generales, uno que se utiliza en el ejemplo, y "DATOS" se refiere a los datos físico-químicos de los compuestos producidos en el ejemplo.

15

000000

[Tabla 1]

No. Ej	ESTRUCTURA	MÉTODO	DATOS
17		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.00 (6H, s), 6.90 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.73 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.82 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (EI) m/z: 292 (M) ⁺
18		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.22-3.25 (4H, m), 3.77-3.80 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 335 (M+H) ⁺
19		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.22-3.26 (4H, m), 3.76-3.81 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 333 (M) ⁺
20		C	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 5.70 (1H, br), 6.12 (1H, br), 7.21-7.28 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.33 (1H, s). MS (EI) m/z: 266 (M) ⁺
21		A	¹ H-RMN (CDCl ₃) : 2.86 (3H, s), 3.44 (8H, s), 5.58 (1H, br s), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.87 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS (ESI) m/z: 412 (M+H) ⁺

[Tabla 2]

000100

22		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.64 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.56 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (EI) m/z: 316 (M) ⁺
23		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.60 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (EI) m/z: 332 (M) ⁺
24		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 6.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.73 (1H, s). MS (EI) m/z: 264 (M) ⁺
25		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.01 (6H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS (FAB) m/z: 292 (M+H) ⁺
26		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.44 (3H, s), 7.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (EI) m/z: 262 (M) ⁺

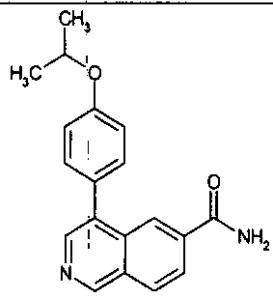
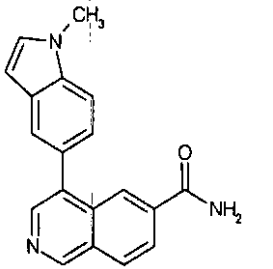
000101

27		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.35 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.21 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 323 (M+H) ⁺
----	--	---	--

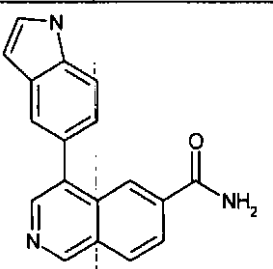
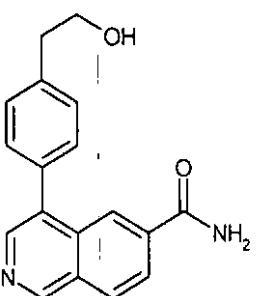
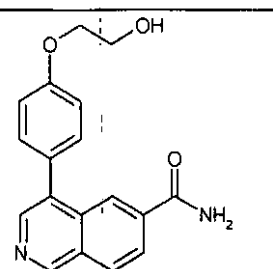
[Tabla 3]

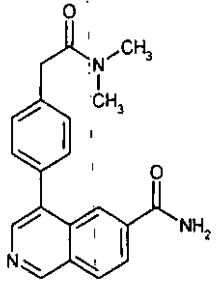
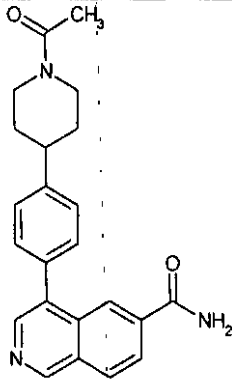
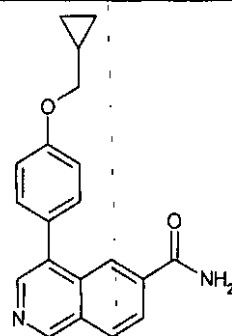
28		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.64 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.54 (4H, s), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.41 (1H, s). MS (EI) m/z: 278 (M) ⁺
29		C	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 2.87 (3H, s), 3.37-3.52 (8H, m), 5.69 (1H, br), 6.14 (1H, br), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS (EI) m/z: 411 (M+H) ⁺
30		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.34 (1H, td, J = 8.3, 2.5 Hz), 7.53 (1H, td, J = 9.9, 2.5 Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 8.10 (1H, br s), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.29 (1H, br s), 8.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.52 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (EI) m/z: 284 (M) ⁺
31		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.99 (6H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 320 (M+H) ⁺

000102

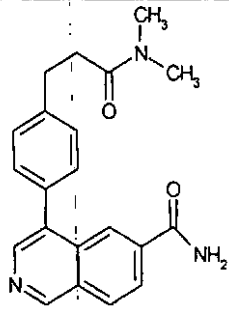
32		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.3 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.33 (1H, s). MS (FAB) m/z: 306 (M) ⁺
33		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.89 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (EI) m/z: 301 (M) ⁺

[Tabla 4]

34		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 6.54-6.56 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, br s), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.37 (1H, s), 11.31 (1H, br s). MS (FAB) m/z: 288 (M+H) ⁺
35		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.86 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.69-3.75 (2H, m), 4.75 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.39 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 293 (M+H) ⁺
36		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.78 (2H, dt, J = 5.5, 5.0 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (EI) m/z: 308 (M) ⁺

37		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.86 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB) m/z: 334 (M+H) ⁺
38		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.60 (1H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, br s), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 374 (M+H) ⁺
39		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 0.32-0.41 (2H, m), 0.56-0.65 (2H, m), 1.21-1.34 (1H, m), 3.89-3.95 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 319 (M+H) ⁺

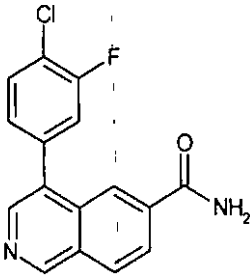
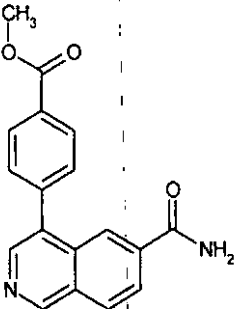
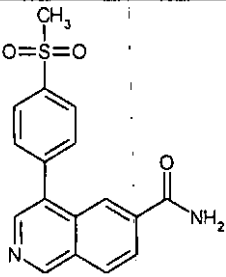
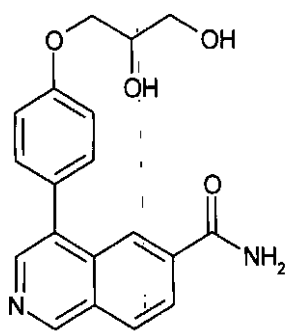
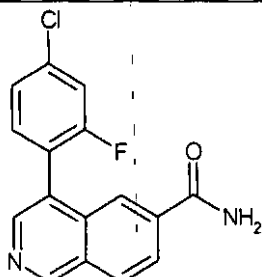
[Tabla 5]

40		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.72 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.99 (3H, s), 7.44-7.53 (4H, m), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 348 (M+H) ⁺
----	---	---	---

41		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.75 (3H, s), 7.68 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.18-8.26 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.36-8.42 (2H, m), 8.61 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (FAB) m/z: 291 (M+H) ⁺
42		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.63 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.58 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 294 (M+H) ⁺
43		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.88 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 350 (M+H) ⁺
44		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.13-7.25 (5H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 341 (M+H) ⁺
45		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.95 (3H, s), 7.34-7.41 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.62 (1H, br s), 8.10-8.15 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 297 (M+H) ⁺

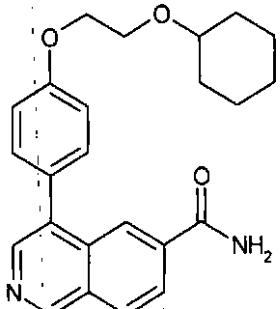
000105

[Tabla 6]

5	46		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7.44-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, br s), 7.69-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.13-8.19 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 8.30-8.36 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H)⁺
10	47		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.91 (3H, s), 7.61 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13-8.16 (3H, m), 8.23 (1H, br s), 8.30-8.32 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s). MS (FAB) m/z: 307 (M+H)⁺
15	48		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.36 (3H, s), 7.65 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.08-8.14 (3H, m), 8.27 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.55 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 327 (M+H)⁺
20	49		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.49 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.83-3.88 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.71 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.00 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 339 (M+H)⁺
25	50		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7.51-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.69-7.74 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.15-8.19 (1H, m), 8.28 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H)⁺

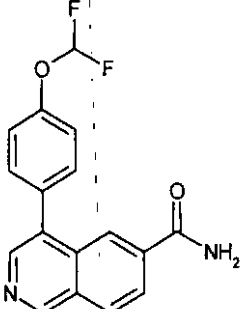
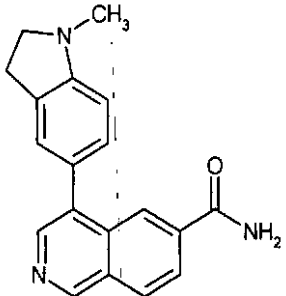
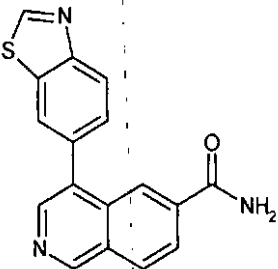
000106

5

51		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.20-1.32 (5H, m), 1.46-1.54 (1H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 391 (M+H) ⁺
----	---	---	---

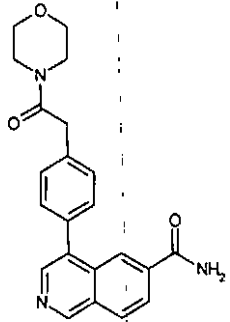
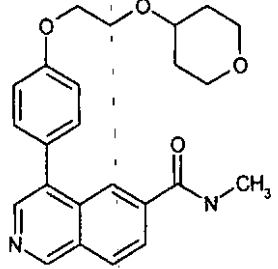
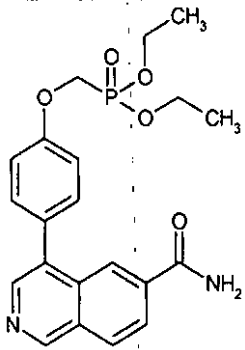
[Tabla 7]

10

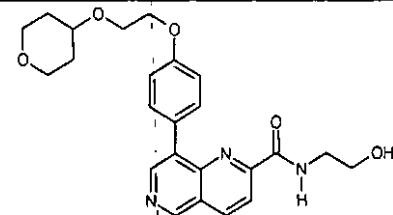
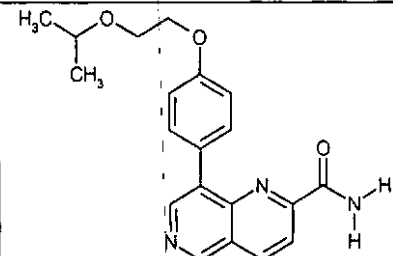
52		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.38 (1H, t, J = 74.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.64 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.41 (1H, s). MS (EI) m/z: 314 (M) ⁺
53		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.80 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.34 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.61 (1H, br s), 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.31 (1H, s). MS (FAB) m/z: 304 (M+H) ⁺
54		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.61 (1H, br s), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (EI) m/z: 305 (M) ⁺

20

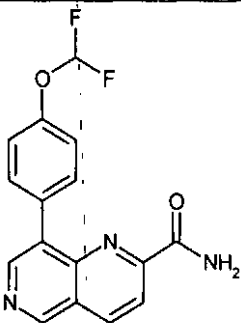
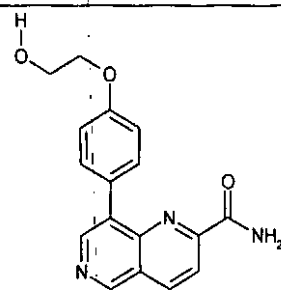
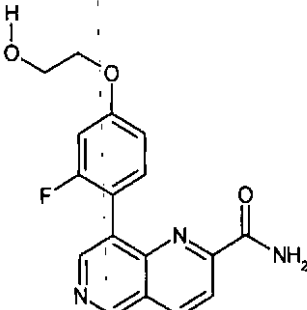
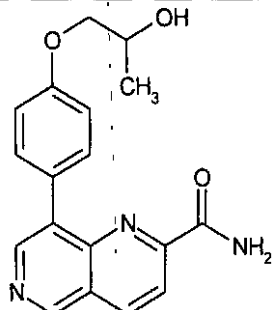
000107

5	55		C	¹H-RMN (DMSO -D₆) δ: 3.47-3.52 (2H, m), 3.54-3.62 (6H, m), 3.85 (2H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB) m/z: 376 (M+H)⁺
10	56	 HCl	C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.35-1.53 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.32-3.40 (2H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.57 (1H, s), 8.81 (1H, m), 9.60 (1H, s). MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺
15	57		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.29 (6H, t, J = 7.1 Hz), 4.12-4.20 (4H, m), 4.55 (2H, d, J = 10.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.36 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.39 (1H, s). MS (FAB) m/z: 415 (M+H)⁺

[Tabla 8]

20	58		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.39-1.50 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 3.40-3.65 (7H, m), 3.80-3.87 (4H, m), 4.14-4.22 (2H, m), 4.93 (1H, br s), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (1H, br s), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 438 (M+H)⁺
25	59	 HCl	A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 9.0 Hz), 3.63-3.69 (1H, m), 3.75 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, br s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85-8.92 (2H, m), 9.53 (1H, s). MS (FAB) m/z: 352 (M+H)⁺

000108

5	60		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS (FAB) m/z: 316 (M+H) ⁺
10	61		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.74-3.80 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.92 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 310 (M+H) ⁺
15	62		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.74-3.80 (2H, m, J = 5.5, 4.9 Hz), 4.11 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.94 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.49 (1H, br s), 7.58 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.82 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.54 (1H, s). MS (FAB) m/z: 328 (M+H) ⁺
20	63		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.87-3.95 (2H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.94 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 324 (M+H) ⁺

000109

[Tabla 9]

64		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.49-3.54 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 4.90-4.95 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 324 (M+H) ⁺
65		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.27 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.62 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.79 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.19 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 368 (M+H) ⁺
66		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.49-2.53 (4H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.57-3.63 (4H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 379 (M+H) ⁺
67		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.50-3.56 (4H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.64-4.65 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 354 (M+H) ⁺
68		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.48-1.58 (1H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 394 (M+H) ⁺

000110

69		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.80 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.79 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.20 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, br s), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 395 (M+H)⁺
----	--	---	---

[Tabla 10]

70		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.96 (6H, s), 4.40-4.46 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 457 (M+H)⁺
71 (menos polar)		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.45-1.59 (6H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.76 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.39 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.14 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 408 (M+H)⁺
72 (más polar)		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.14-1.29 (4H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.16 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 408 (M+H)⁺
73		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.85 (6H, s), 4.26-4.32 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 381 (M+H)⁺

000111

5	74		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.36-4.43 (4H, m), 7.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.36 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 420 (M+H) ⁺
10	75		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.33-3.39 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.27-4.33 (2H, m), 4.36-4.44 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 423 (M+H) ⁺

[Tabla 11]

15	76		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.76-3.83 (2H, m), 4.17 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.95 (1H, br s), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.9, 2.0 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 328 (M+H) ⁺
20	77		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.82 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.80-3.87 (2H, m), 4.18-4.27 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 395 (M+H) ⁺
25	78		A	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.39-1.48 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.78-3.88 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.7, 2.2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 412 (M+H) ⁺

79		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.19 (3H, s), 1.46-1.56 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.8, 2.1 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 426 (M+H)⁺
80		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.79-3.82 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.86-4.97 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 344 (M+H)⁺
81		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.47-3.54 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.76-3.89 (4H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 5.16 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 12.8, 2.3 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (EI) m/z: 414 (M+H)⁺

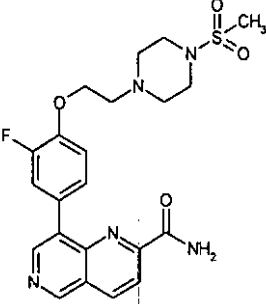
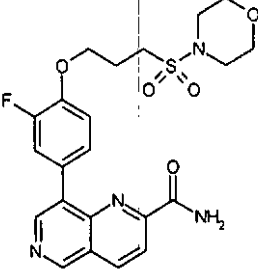
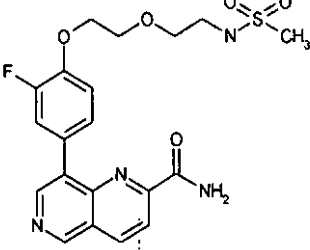
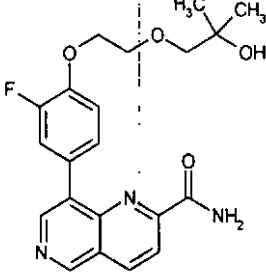
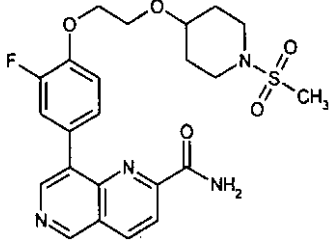
[Tabla 12]

82		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.44-3.55 (4H, m), 3.55-3.63 (4H, m), 4.43-4.46 (2H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.79 (1H, dd, J = 12.6, 2.3 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s). MS (FAB) m/z: 517 (M+H)⁺
83		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.20-2.10 (8H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.37-3.67 (9H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.87 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 523 (M+H)⁺

[Tabla 13]

88		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.40-3.45 (4H, m), 3.51-3.59 (4H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.28-4.34 (2H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.65 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.8, 2.1 Hz), 7.99 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.87 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 455 (M+H) ⁺
----	--	---	--

000114

5	89		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.62-2.67 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.11-3.15 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.75-7.80 (1H, dd, J = 12.5, 1.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 474 (M+H)⁺
10	90		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.16-2.25 (2H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.62-3.69 (4H, m), 4.28 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.61-7.69 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 12.7, 2.0 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 475 (M+H)⁺
15	91		A	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.93 (3H, s), 3.13-3.19 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.58 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.09 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 12.7, 2.0 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 449 (M+H)⁺
20	92		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.09 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J = 12.7, 1.2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 400 (M+H)⁺
	93		B	¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.82-2.01 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 5.69 (1H, br s), 5.69 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 12.2, 2.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.86 (1H, s), 9.36 (1H, s). MS (EI) m/z: 489 (M+H)⁺

[Tabla 14]

5	94		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 0.37-0.50 (4H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.57-3.64 (4H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.28 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.75-7.81 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.88 (1H, s), 9.49 (1H, s). MS (FAB) m/z: 412 (M+H) ⁺
	95		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.84-2.04 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.57-3.74 (6H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 465 (M+H) ⁺
10	96		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.81-1.91 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 3.41-3.73 (12H, m), 3.89-4.03 (2H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 507 (M+H) ⁺
15	97		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.60-2.66 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.10-3.16 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.46 (1H, s). MS (FAB) m/z: 456 (M+H) ⁺
20	98		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.15-2.24 (2H, m), 3.17-3.22 (4H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.63-3.68 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 457 (M+H) ⁺

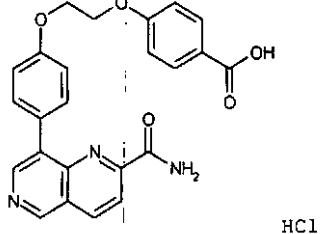
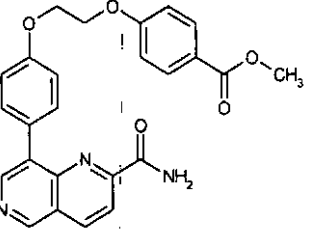
000116

5	99		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.39-1.50 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 4.77-4.80 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 471 (M+H)⁺
---	----	--	---	--

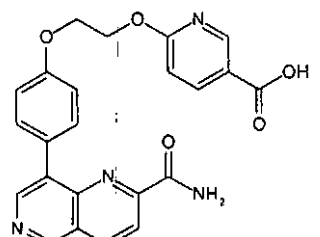
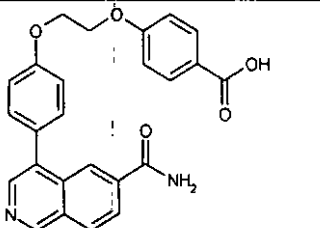
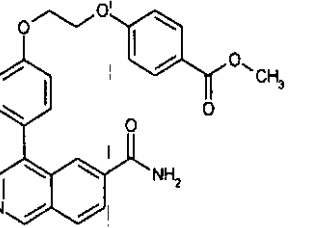
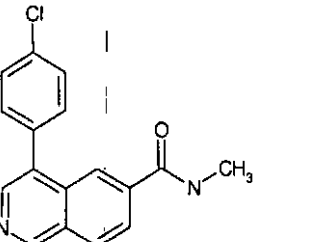
[Tabla 15]

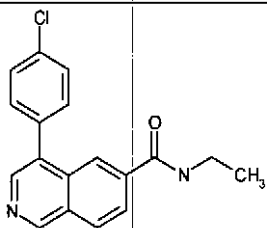
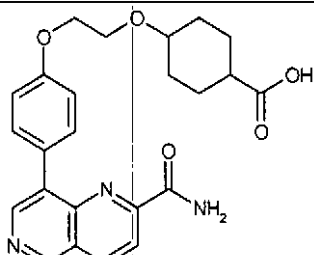
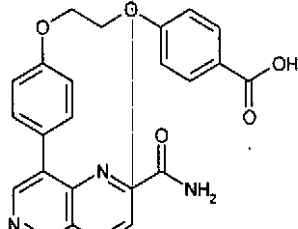
10	100		B	¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.56-1.72 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.82 (6H, s), 2.94-3.03 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.92 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.31 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.89 (1H, br s), 7.19 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 12.2, 2.2 Hz), 7.74 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 482 (M+H)⁺
15	101		B	¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.71-1.81 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.81 (6H, s), 3.11-3.19 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.91 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.30 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.74 (1H, br s), 7.17 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 12.3, 2.1 Hz), 7.75 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.86 (1H, s), 9.35 (1H, s). MS (EI) m/z: 518 (M+H)⁺
20	102		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 3.50-3.58 (4H, m), 3.81 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.63-4.65 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.37 (1H, s). MS (FAB) m/z: 353 (M+H)⁺
25	103		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.13-2.24 (2H, m), 3.19-3.20 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.65-3.66 (4H, m), 4.20-4.23 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z: 456 (M+H)⁺

000117

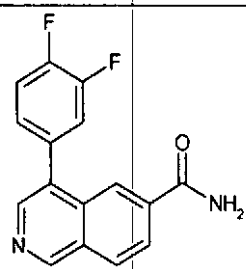
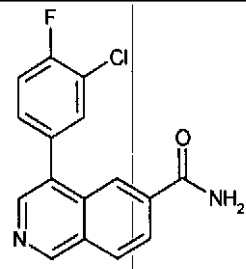
104	 HCl	B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.46 (4H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.91 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.60 (1H, s). MS (FAB) m/z: 430 (M+H) ⁺
105		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.83 (3H, s), 4.44-4.48 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H) ⁺

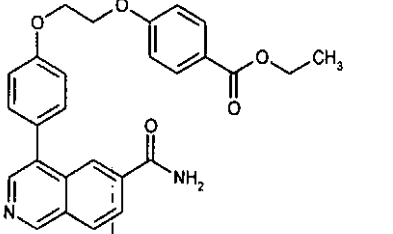
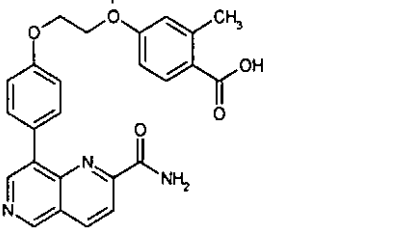
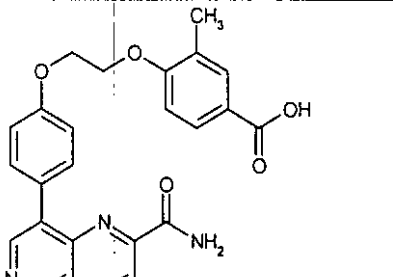
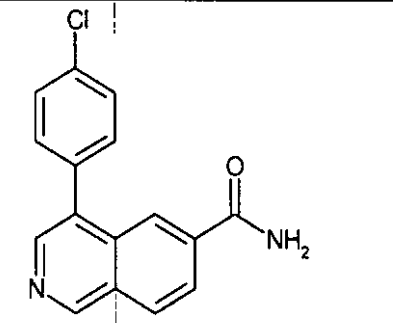
[Tabla 16]

106	 HCl	B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.46 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.73 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.86 (1H, s), 9.47 (1H, s). MS (FAB) m/z: 431 (M+H) ⁺
107	 HCl	B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.45-4.51 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, br s), 7.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, br s), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.61 (1H, s), 9.68 (1H, s). MS (FAB) m/z: 429 (M+H) ⁺
108		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 3.82 (3H, s), 4.46-4.49 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z: 443 (M+H) ⁺
109		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 2.80 (3H, d, J = 4.1 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (3H, d, J = 7.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.51 (1H, s), 8.68-8.74 (1H, m), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 297 (M+H) ⁺

110		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, s), 8.73-8.78 (1H, m), 9.43 (1H, s). MS (FAB) m/z: 311 (M+H) ⁺
111		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 1.16-1.27 (2H, m), 1.31-1.42 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.64 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.89 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.58 (1H, s). MS (FAB) m/z: 436 (M+H) ⁺
112		B	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 4.28-4.31 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, br s), 7.73 (4H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.79 (1H, s), 9.40 (1H, s). MS (FAB) m/z: 452 (M+H) ⁺

[Tabla 17]

113		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.40-7.48 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.29-8.33 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.44 (1H, s). MS (FAB) m/z: 285 (M+H) ⁺
114		C	¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7.58-7.67 (3H, m), 7.82-7.86 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, s), 9.44 (1H, s). MS (FAB) m/z: 301 (M+H) ⁺

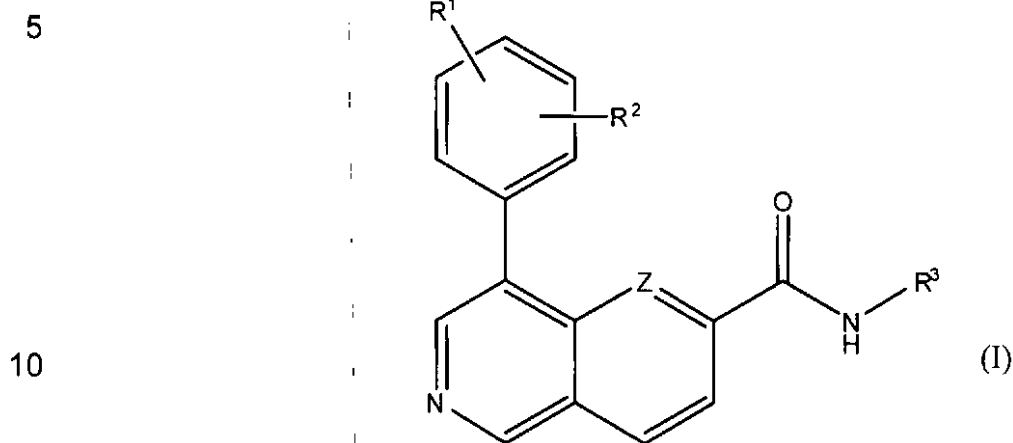
115		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.45-4.50 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, br s), 8.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.38 (1H, s). MS (FAB) m/z: 457 (M+H)⁺
116		B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.20 (3H, s), 4.45-4.50 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.75-7.77 (1H, m), 7.80-7.83 (3H, m), 8.02 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.86 (1H, s), 9.48 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺
117	 HCl	B	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 2.54 (3H, s), 4.44 (4H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, br s), 8.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.92 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.62 (1H, s). MS (FAB) m/z: 444 (M+H)⁺
118		C	¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.43 (1H, s). MS (EI) m/z: 282 (M)⁺

000120

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



caracterizado porque cada sustituyente se define de la siguiente manera:

15 R^1 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

R^2 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

20 (o R^1 y R^2 juntos forman un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β),

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo, y

Z representa $-CH=$ o $-N=$,

en donde

25 el grupo de sustituyentes α incluye:

un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilamino de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo

30

000121

dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo alcoxycarbonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

un grupo alquilamino de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

5 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

10 un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

15 un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo halógeno alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β , y

20 un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β , y

el grupo de sustituyentes β incluye:

25 un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo 3-tetrahidropiraniilo, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4 morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilcarboniloxi, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un

30 grupo alquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo éster

000122

dialquilfosfonato de C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino de C1-C6, un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 4-tetrahidropiranioloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo cicloalquilo de C3-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo cicloalquiloxi de C3-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo de 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ , y

un grupo piridilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

en donde

000'23

el grupo de sustituyentes y incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino de C1-C6, y un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6.

2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6,

un grupo alquilamino de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxido de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

3. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable

000124

del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo hidroxilo, 4-morfolin-1-ilo, 4-acetilpiperidin-1-ilo, propan-2-iloxi, 2-hidroxietoxi, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, difluorometoxi, 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi y 2-(2-hidroxietoxi)etoxi.

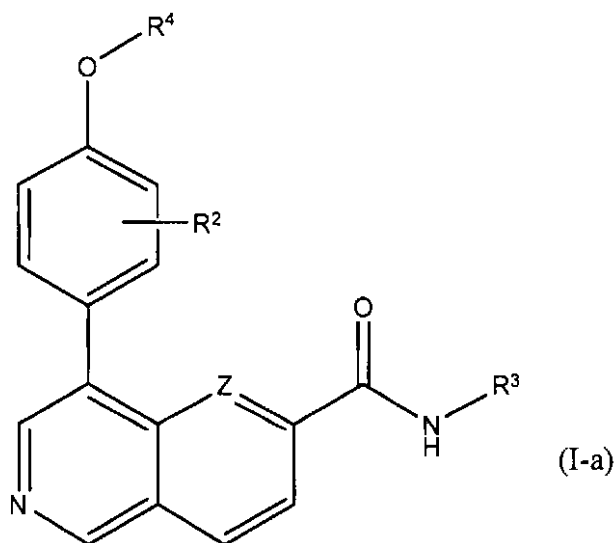
4. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

5. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 juntos forman un grupo pirrolilo.

6. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

7. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a).

[Fórmula química 2]



000125

en donde cada sustituyente se define de la siguiente manera:

5 R^2 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes α ,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo,

Z representa $-CH=$ o $-N=$, y

10 R^4 representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes δ ,

en donde

el grupo de sustituyentes α incluye:

un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
15 halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alcoxi de C1-C6, un grupo alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilamino de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi de C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo
20 alcoxycarbonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

25 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

30 un grupo vinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

000'26

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido
grupo por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

un grupo alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido por
grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes β ,

5 un grupo halógeno alcoxi de C1-C6 opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alcoxi de C1-C6 opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
10 β ,

en donde

el grupo de sustituyentes β incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-
tetrahidropiraniilo, un grupo 3-tetrahidropiraniilo, un grupo
15 alquilcarbonilo de C1-C6, un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un
grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-
morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo
4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un
grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo éster
20 dialquilsulfonato de C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un
grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino de C1-
C6, un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6,

un grupo alquilo opcionalmente sustituido por grupos
seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

25 un grupo alcoxi opcionalmente sustituido por grupos
seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 4-tetrahidropiraniilo opcionalmente
sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes
 γ ,

30 un grupo cicloalquilo de C3-C6 opcionalmente sustituido

000127

por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo cicloalquiloxi de C3-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

5 un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

10 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

un grupo 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

15 un grupo fenoxi opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ , y

un grupo piridilo opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes γ ,

en donde

20 el grupo de sustituyentes γ incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo de C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, 25 un grupo alquilsulfonilo de C1-C6, un grupo alcoxicarbonilo de C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino de C1-C6 y un grupo alquilsulfonilamino de C1-C6, y

el grupo de sustituyentes δ incluye:

un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo 30 dialquilaminocarbonilo de C1-C6, un grupo fenilo,

000128

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido grupo por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

un grupo halógeno alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β ,

5 y

un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad la reivindicación 7, caracterizado porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

9. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

10. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

20 un grupo dialquilaminocarbonilo de C1-C6,

un grupo alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β , y

un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido por grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β .

25 11. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque R^4 es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halógeno alquilo de C1-C6, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-(tetrahidro-2H-piran-

4-iloxi)etilo y un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

12. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es un
5 compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:

8-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

10 4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-cloro-2-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

15 4-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-

20 iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

N-metil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

25 N-etil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-

30 carboxamida,

000130

4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 4-(4-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,
 8-(4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,
 4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxamida,

5 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida, y
 4-(1-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida.

10 13. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad la reivindicación 12, caracterizado porque la sal farmacológicamente aceptable es un clorhidrato.

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

15. La composición farmacéutica de conformidad con 14, caracterizada porque se usa para promover la osteogénesis.

16. La composición farmacéutica de conformidad con 14, caracterizada porque se usa para mejorar el metabolismo óseo.

20 17. La composición farmacéutica de conformidad con 14, caracterizada porque se usa se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

25 18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es la osteoporosis.

19. Un método para mejorar el metabolismo óseo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 a un mamífero.

30 20. Un método para prevenir o tratar una enfermedad

000131

asociada con el metabolismo óseo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 a un mamífero.

5 21. Un método para prevenir o tratar la osteoporosis, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 a un mamífero.

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

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(10) Número de Publicación Internacional:

(43) Fecha de publicación internacional:

14 octubre 2010 (14.10.2010)

PCT

WO 2010/116915 A1

(51) Clasificación⁷ de patente internacional:

C07D 217/14 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 217/16 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)

(74) Agente: ISHIBASHI Koki et al.; T1340081 Tokio (JP).

(81) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2010/055547

(22) Fecha de presentación internacional: 29 marzo 2010
(29.03.2010)

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

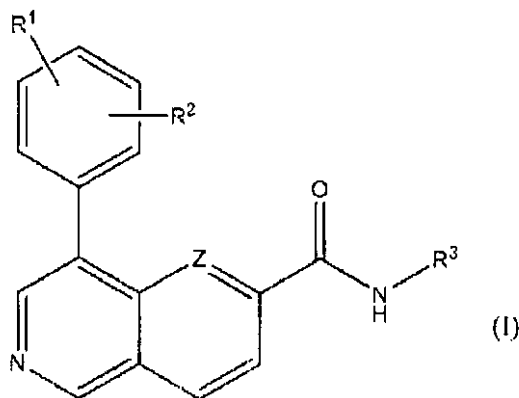
(30) Datos de prioridad: 2009-091671 06 abril 2009 (06.04.2009) JP } Publicada

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): — con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP]; 1038426 Tokio (JP).

(72) Inventores; y

(71) Solicitantes/Inventores: (para US únicamente): KANNO, Osamu. NAKAJIMA, Katsuyoshi. AOKI, Kazumasa. TANAKA, Ryoichi. HIRANO, Shimpei. OIZUMI, Kiyoshi. NAITO, Satoru.

(54) Título: COMPUESTO CICLICO QUE TIENE GRUPO FENILO SUSTITUIDO



(57) Resumen: Se describe un novedoso compuesto de bajo peso molecular que tiene un efector promotor de la formación de hueso. Se describe específicamente un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (en la fórmula, los sustituyentes se definen como sigue: R1 representa un grupo alquilo o similar; R2 representa un grupo alquilo o similar; R3 representa un átomo de hidrógeno o similar; y Z representa -CH= o -N=).

000133

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐