

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

## PCT PATENTE DE INVENCION

07-110223<sup>1/4</sup>

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIE

(Nuevo título folio 763)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US)

DOMICILIO

840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US)

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D. C.,

19 de Octubre de 2007.

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110223- -00000-0000

Fecha: 2007-10-19 14:46:09 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 759

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SOLICITANTE</b><br>(71)                  | Nombre: ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)<br>Dirección: 840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US)<br>Teléfono:<br>E-Mail:<br>Domicilio: 840 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139 (US)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número _____ Cual _____                    |
| <b>REPRESENTANTE</b><br>O APODERADO<br>(74) | Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO<br>Dirección: Carrera 11 No. 84 -42 (Interior 9) Bogotá, D.C.<br>Teléfono: 2369561 Fax: 5300936<br>E-Mail: <a href="mailto:juanserrano@estrategiajuridica.net">juanserrano@estrategiajuridica.net</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número 79'875.670<br>TP 124.953 |
| <b>INVENTOR(ES)</b><br>(72)                 | Nombre:<br>(1) KROTH, Heiko [DE/DE];<br>(2) FEUERSTEIN, Tim [DE/DE];<br>(3) RICHTER, Frank [DE/DE];<br>(4) BOER, Jürgen [DE/DE];<br>(5) ESSERS, Michael [DE/DE];<br>(6) NOLTE, Bert [DE/DE];<br>(7) SCHNEIDER, Matthias [DE/DE];<br>(8) HOCHGUERTEL, Matthias [DE/DE];<br>(9) FRICKEL, Fritz-Frieder [DE/DE];<br>(10) TAVERAS, Arthur [US/US];<br>(11) STEENECK, Christoph [DE/DE]<br>Dirección:<br>(1) Marie-Curie-Weg 3, 69181 Leimen (DE)<br>(2) Kurt-Lindemann-Strasse 48, 69151 Neckargemuend (DE)<br>(3) Muehlingstrasse 15, 69121 HD-Handschuhsheim (DE)<br>(4) Albrechtstrasse 34, 65185 Wiesbaden (DE)<br>(5) Ziegelhaeuser Strasse 80, 69250 Schoenau (DE)<br>(6) Hoeftenweg 42, 69250 Schoenau (DE)<br>(7) Adalbert-Stifter-Strasse 8, 69221 Dossenheim (DE) ✓<br>(8) Dossenheimer Weg 53, 69198 Schriesheim (DE) ✓<br>(9) Silvanerweg 7, 67146 Deidesheim (DE)<br>(10) 6 Joslin Lane, Southborough, MA 01772 (US)<br>(11) Schulstr. 8, 69221 Dossenheim (DE) ✓<br>Teléfono:<br>E-Mail:<br>Domicilio: | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número _____                               |

Título(54): INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV

(nro título folio 763)

Clasificación Internacional (51):

|                                                                                 |                           |                        |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Prioridad<br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | (33) País de Origen<br>US | (32) Fecha<br>22.04.05 | (31) N° de Solicitud<br>60/674.151 |
|                                                                                 |                           |                        |                                    |

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

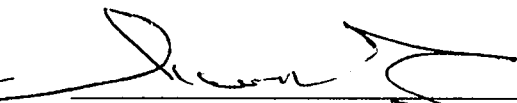
Comprobante de Pago No.:

Fecha

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de antecedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- ☐ Resumen y extracto para publicación.

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA: 

C.C. 79.875.670

TP. 424.953

**INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**

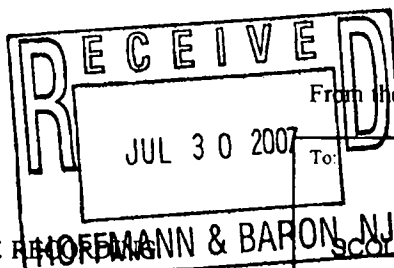
*"ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)"*

---

**Documentos presentados ante la oficina Internacional.**



PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECEIPT  
OF A CHANGE

HOFFMANN &amp; BARON, NY

SCOLA, Daniel, A. Jr.  
Hoffmann & Baron, LLP  
6900 Jericho Turnpike  
Syosset, NY 11791  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JUL 27 2007

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

|                                                               |                                                                          |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>16 July 2007 (16.07.2007) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                   |
| Applicant's or agent's file reference<br>1491-3 PCT           |                                                                          |
| International application No.<br>PCT/US2006/015200            | International filing date (day/month/year)<br>21 April 2006 (21.04.2006) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
                     ☐ the inventor
                     ☐ the agent
                     ☐ the common representative

|                                                                                                                            |                            |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC.<br>840 Memorial Drive<br>Cambridge, MA 02139<br>United States of America | State of Nationality<br>US | State of Residence<br>US |
|                                                                                                                            | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                            | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                            | Teleprinter No.            |                          |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
                     ☒ the name
                     ☐ the address
                     ☐ the nationality
                     ☐ the residence

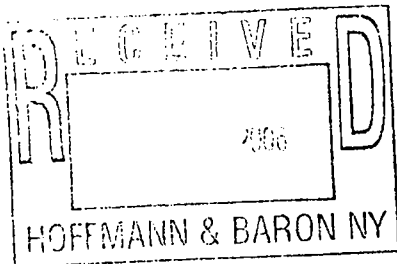
|                                                                                                                                    |                            |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.<br>840 Memorial Drive<br>Cambridge, MA 02139<br>United States of America | State of Nationality<br>US | State of Residence<br>US |
|                                                                                                                                    | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                                    | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                                    | Teleprinter No.            |                          |

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                            |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                   | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority             | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned               |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other:                                      |

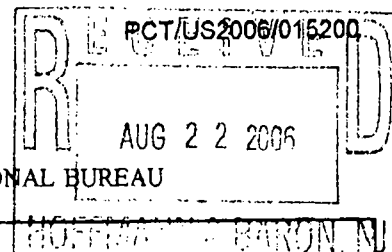
|                                                                                               |                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Mazoillier Auguste<br>e-mail pt03.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 03 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



## PATENT COOPERATION TREATY -

C: DAS  
NEM  
orig inside file

From the INTERNATIONAL BUREAU



PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                      |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>10 August 2006 (10.08.2006)      |                                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>1491-3 PCT                  | IMPORTANT NOTIFICATION                                                   |
| International application No.<br>PCT/US2006/015200                   | International filing date (day/month/year)<br>21 April 2006 (21.04.2006) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>22 April 2005 (22.04.2005)             |
| Applicant<br>ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC. et al                     |                                                                          |

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date              | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 22 April 2005 (22.04.2005) | 60/674.151               | US                                                    | 15 June 2006 (15.06.2006)               |

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Telephone No. +41 22 338 93 41

C.D.A.S.  
original

PATENT COOPERATION TREA

PCT/US2006/015200

8

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SCOLA, Daniel, A., Jr. MAR 11 2007  
Hoffmann & Baron, LLP  
6900 Jericho Turnpike  
Syosset, NY 11791  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

06 March 2007 (06.03.2007)

Applicant's or agent's file reference

1491-3 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2006/015200

International filing date (day/month/year)

21 April 2006 (21.04.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

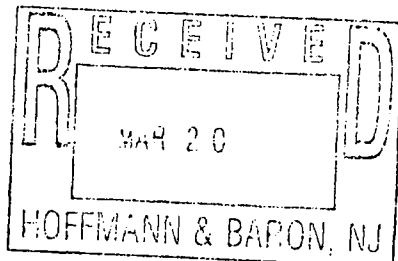
☒ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address



State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address

STEENECK, Christoph  
Schulstr. 8  
69221 Dossenheim  
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☒ the International Searching Authority

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

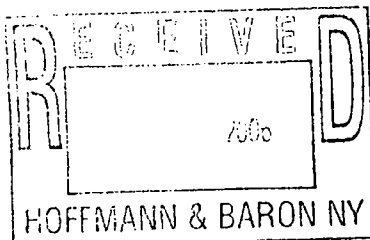
Authorized officer

Largo Beatriz

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 87 20

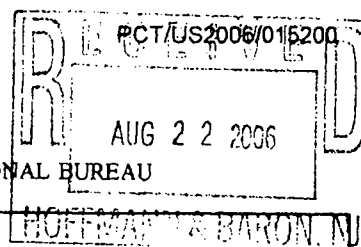
Telephone No. +41 22 338 95 72



## PATENT COOPERATION TREATY -

C: DAS  
NEM  
orig bundle file

From the INTERNATIONAL BUREAU



## PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                          |                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>10 August 2006 (10.08.2006)          | To:<br><br>SCOLA, Daniel, A.<br>HOFFMANN & BARON, LLP<br>6900 Jericho Turnpike<br>Syosset, New York 11791<br>ETATS-UNIS D'AMERIQUE |
| Applicant's or agent's file reference<br>1491-3 PCT                      |                                                                                                                                    |
| International application No.<br>PCT/US2006/015200                       | IMPORTANT NOTIFICATION                                                                                                             |
| International filing date (day/month/year)<br>21 April 2006 (21.04.2006) | International publication date (day/month/year)<br>Not yet published                                                               |
| Priority date (day/month/year)<br>22 April 2005 (22.04.2005)             | Applicant<br>ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC. et al                                                                                   |

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date              | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 22 April 2005 (22.04.2005) | 60/674,151               | US                                                    | 15 June 2006 (15.06.2006)               |

|                                                                                               |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Beate Giffo-Schmitt |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 87 20                |
| Form PCT/IB/304 (October 2005)                                                                | Telephone No. +41 22 338 92 41                |

1/CX25CQ8Wn

**INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**

*“ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)”*

---

**Descripción.**

-----  
-----TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

-----**INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**-----

**CAMPO DE LA INVENCION**-----

La presente invención se refiere a inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) basados en pirrolidina y tiazolidina y a métodos para tratar la diabetes, particularmente la diabetes tipo-2, así como también la tolerancia alterada a la glucosa, la homeostasis alterada de la glucosa y complicaciones asociadas con diabetes inhibiendo la DPP-IV con estos inhibidores de pirrolidina y tiazolidina amido cíclicos y ureido cíclicos. -----

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**-----

La diabetes es el resultado de la aparición de uno o más de los diversos factores causantes y está caracterizada por una elevación anormal de los niveles plasmáticos de glucosa (hiperglucemia). Una hiperglucemia persistente o incontrolada da por resultado una probabilidad aumentada de morbilidad y mortalidad prematura. La homeostasis anormal de glucosa está asociada usualmente con cambios en el metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas, o debido a otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. -----

Los pacientes que padecen de diabetes mellitus tipo-2 o de diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), se

encuentran especialmente en mayor riesgo de padecer de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo enfermedades cardíacas coronarias, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. El control terapéutico de la homeostasis de glucosa, el metabolismo de los lípidos y la hipertensión son críticos en el manejo clínico y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. -----

Los tratamientos actualmente disponibles para tratar la diabetes tipo 2, aunque efectivos, tienen limitaciones reconocidas. Los compuestos basados en sulfonilureas (por ej., tolbutamida, glipizida, etc.), que estimulan a las células beta pancreáticas para que segreguen más insulina, están limitadas por el desarrollo de los tejidos resistentes a los inhibidores, haciendo que estos se tornen ineficientes o inefectivos, aún a altas dosis. Los compuestos de biguanida, por otro lado, aumentan la sensibilidad a la insulina de modo que provocan la corrección de la hiperglucemia en cierta medida. Sin embargo, las biguanidas usadas clínicamente tales como fenformina y metformina pueden inducir efectos colaterales tales como acidosis láctica, náusea y diarrea. -----

Los compuestos tipo glitazona más recientes (es decir, 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) aumentan sustancialmente la

sensibilidad a insulina en el músculo, el hígado y el tejido adiposo dando por resultado una corrección parcial o completa de los niveles plasmáticos elevados de glucosa sin que se produzca una hipoglucemia. Las glitazonas que se usan actualmente son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), al que se le atribuye la responsabilidad por la sensibilización mejorada a la insulina. Sin embargo, se conoce que han ocurrido serios efectos colaterales (por ej. toxicidad hepática) con algunas glitazonas tales como, por ejemplo, troglitazona. Los compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DPP-IV", "DPP-4" o "DP-IV") también están siendo investigados como drogas que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, y particularmente la diabetes tipo-2. Ver, por ejemplo, la WO 97/40832, la WO 98/19998, y la patente U.S. No. 5,939,560. -----

La DPP-IV es una serina aminopeptidasa no clásica ligada a la membrana, que está localizada en una variedad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón) así como también en los linfocitos T circulantes (en donde la enzima se conoce como CD-26). Es responsable de la división metabólica de algunos péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica contra una variedad de otros péptidos (por ej., GHRH, NPI, GLP-2, VIP) *in vitro*. - La utilidad de los inhibidores de la DPP-IV en el



tratamiento de la diabetes tipo-2 se basa en el hecho de que la DPP-IV *in vivo* inactiva fácilmente al péptido tipo glucagón-1 (GLP-1) y al péptido inhibidor gástrico (GIP). El GLP-1(7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado por procesamiento post-traducciona del proglucagón en el intestino delgado. El GLP-1(7-36) tiene múltiples acciones *in vivo* incluyendo la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de la saciedad, y el retardo del vaciado gástrico. En base a su perfil fisiológico, se espera que las acciones del GLP-1(7-36) sean beneficiosas para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo-2, y potencialmente la obesidad. Para sostener esta reivindicación, la administración exógena del GLP-1(7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos ha demostrado eficacia en esta población de pacientes. El GLP-1(7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y ha demostrado tener una vida media corta *in vivo* ( $t_{1/2}$  de aprox. 1,5 min). En base a un estudio de ratones KO criados con DPP-IV genéticamente y a estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores de DPP-IV selectivos, la DPP-IV ha demostrado ser la principal enzima degradadora de GLP-1(7-36) *in vivo*. El GLP-1(7-36) es degradado por la DPP-IV eficientemente a GLP-1(9-36), el que se ha especulado que actúa como un antagonista fisiológico al GLP-1(7-36). La inhibición de la DPP-IV *in*

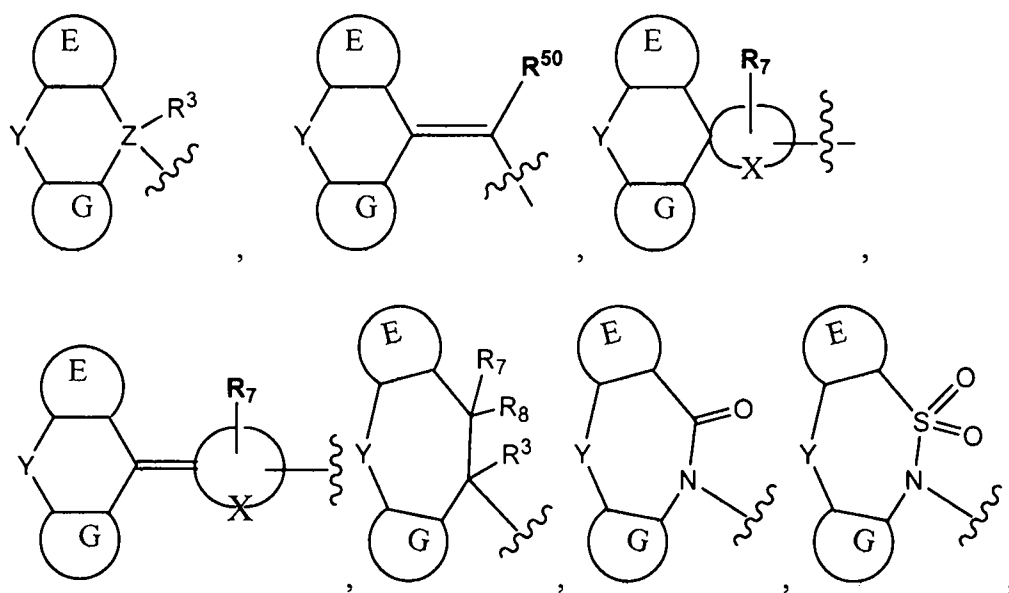
vivo debería, por lo tanto, potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1(9-36) y servir para mejorar la condición diabética. - La GLP-1 y la GIP son incretinas que son producidas después de la ingestión de alimentos, y que estimulan la producción de insulina. La inhibición de la DPP-IV provoca una inactivación disminuida de las incretinas, lo que a su vez, da por resultado un aumento de su efectividad para estimular la producción pancreática de insulina. La inhibición de la DPP-IV por lo tanto, da por resultado un aumento del nivel de insulina sérica. Como las incretinas son producidas después del consumo de alimentos solamente, no se espera que la inhibición de la DPP-IV aumente los niveles de insulina cuando no se requiere, evitando de este modo una disminución excesiva del azúcar en sangre (hipoglucemia). Se espera, por lo tanto, que la inhibición de la DPP-IV, aumente los niveles de insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, disminuyendo de este modo los efectos colaterales deletéreos asociados con los secretagogos de insulina usados comúnmente. Aunque los inhibidores de la DPP-IV no han sido estudiados ampliamente como productos terapéuticos para enfermedades diferentes de la diabetes, se espera que tengan otras utilidades terapéuticas potenciales. -----

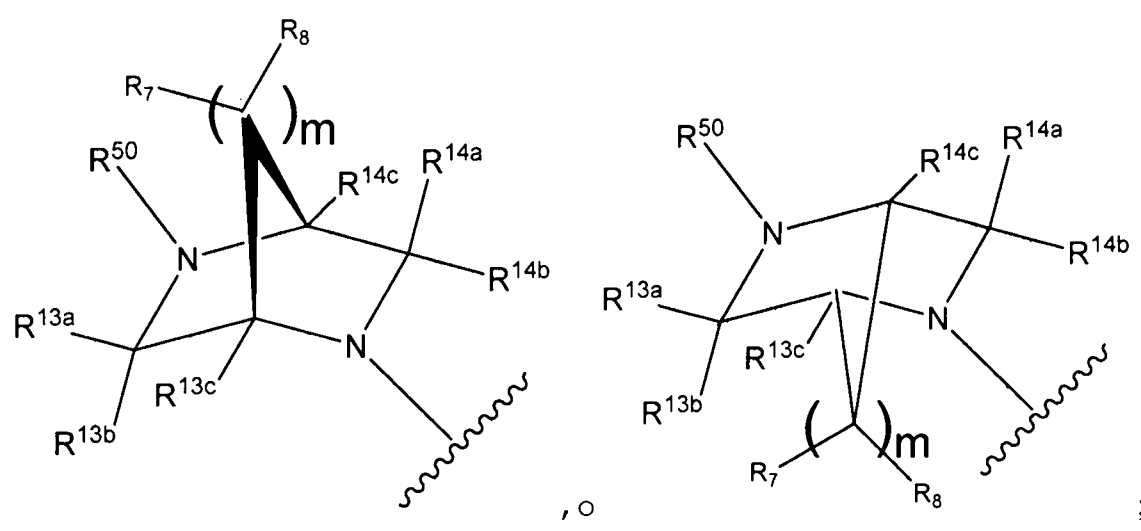
**RESUMEN DE LA INVENCION** -----

La presente invención se refiere a una clase de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) basados en pirrolidina. En particular, la presente invención provee una nueva clase de compuestos inhibidores de la DPP-IV de pirrolidina y tiazolidina ("inhibidores de la DPP-IV"). --- Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I): -----

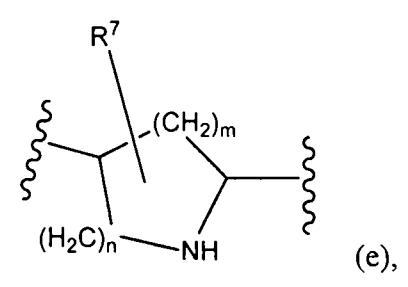
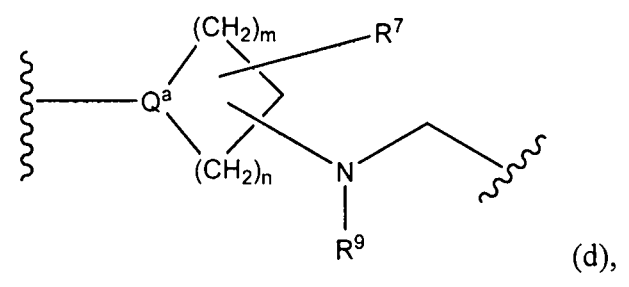
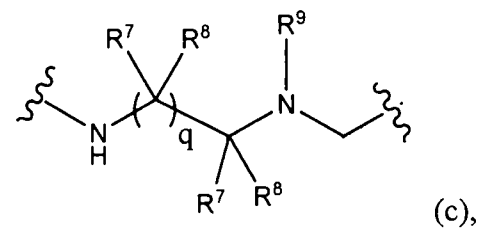
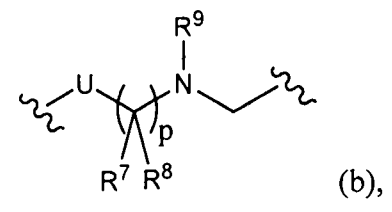
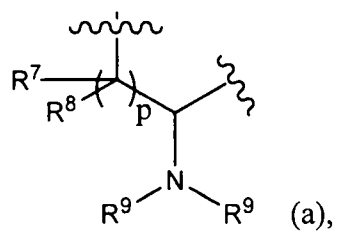
A-B-D (I)

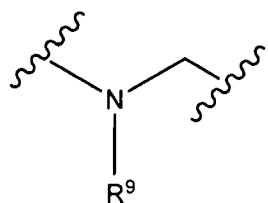
y todos los estereoisómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los polimorfos; en donde A es:



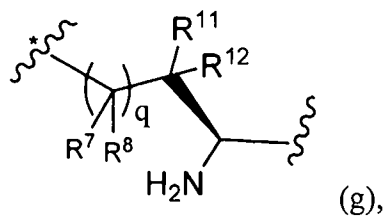


B es: -----



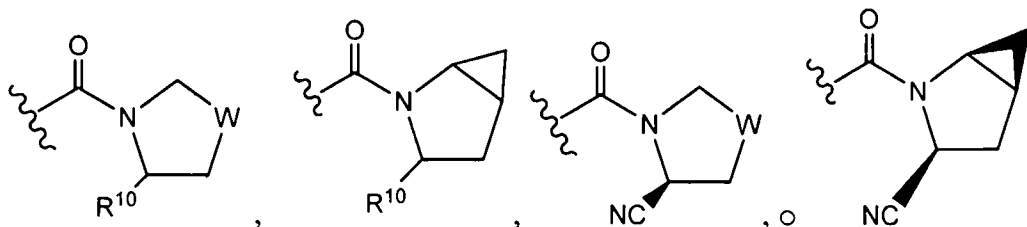


(f), o



(g),

y D es:-----



en donde: -----

- E y G son independientemente arilo de 6 miembros, o heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; ----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ;-----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ;-----
- X e Y son divalentes y son cada uno independientemente:  
un enlace,  $CR^4R^5$ , O,  $NR^4$ , S, S=O,  $S(=O)_2$ , C(=O),  $(C=O)N(R^4)$ ,  
 $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)$   
 $C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  
 $-C(R^4R^5)NR^4-$ ,  $-C(R^4R^5)O-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  
 $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4$ ,  $NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  
 $NS(=O)_2NR^4$ ,  $NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ; o arilo, heteroarilo,  
cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales  
pueden ser opcionalmente sustituidos; -----
- $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,

$\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC(O)R}^4$ ,  $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$ ,  
 $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)-NH-}$   
 $\text{CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C(O)OR}^4$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$   
 $\text{alquilo-NR}^4\text{-C(O)R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$   
 $\text{alquilo-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$   
 $\text{alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquiloalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
 alquinilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo,  
 heteroariloalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 ariloalquilo, heteroariloalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
 -  $\text{R}^3$  está ausente o es halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  
 $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  
 $\text{OC(O)R}^4$ ,  $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$

$C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo or aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos;

-  $R^a$  es hidrógeno,  $CN$ ,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son en cada caso, cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----

-  $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----

-  $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso, cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,



alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo; -----

-  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-

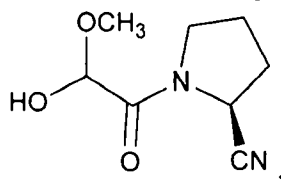
alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

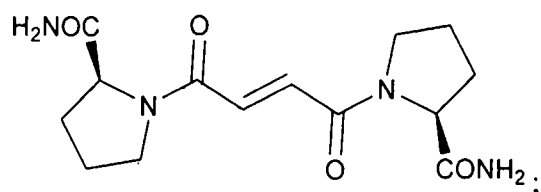
-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos

- son = O; -----
- $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----
- $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----
- $Q^a$  es CH o N; -----
- U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5-)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ , o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----
- W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----
- Z es C o N; -----
- m es 1, o 2; -----
- n es 0, 1, o 2; -----
- p es 0 a 6; -----
- q es 0 a 6; y -----
- t es 0, 1, o 2. -----

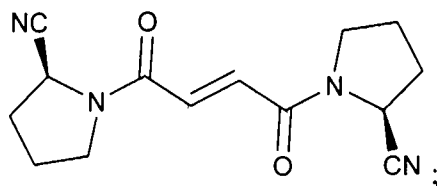
Otro aspecto de la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula: -----



que comprende (a) acoplar prolinamida con cloruro de fumarilo para proveer un compuesto de la siguiente fórmula:

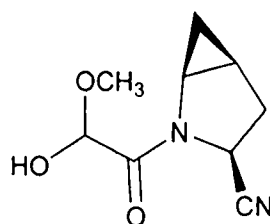


(b) deshidratar las carboxamidas del compuesto del paso (a) a ciano para proveer un compuesto de fórmula: -----



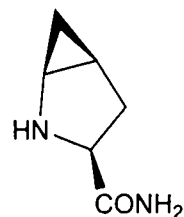
y (c) dividiendo el enlace C=C con un agente oxidante o bien: (1) en presencia de metanol, y luego agregando un agente reductor a la mezcla de reacción, o (2) y haciendo reaccionar los productos de la división con un agente reductor y agregando subsiguientemente metanol a la mezcla de productos de división. -----

Un aspecto adicional de la presente invención provee un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:

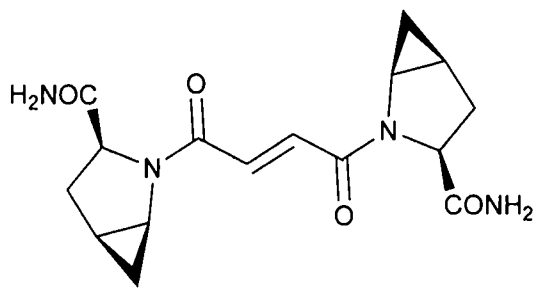


que comprende: (a) acoplar un compuesto de fórmula:---

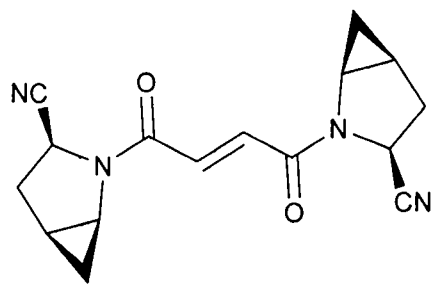
--



con cloruro de fumarilo para proveer un compuesto de fórmula: -----



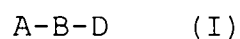
(b) deshidratar la carboxamida en el compuesto del paso (a) para proveer un compuesto de fórmula: -----



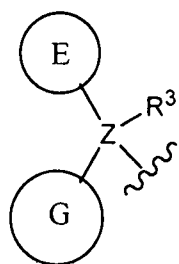
y (c) dividir el enlace C=C con un agente oxidante, o bien:  
(1) en presencia de metanol, y agregando luego un agente reductor a la mezcla de reacción, o (2) y haciendo reaccionar los productos de división con un agente reductor y agregando subsiguientemente metanol a la mezcla de los

productos de la división. -----

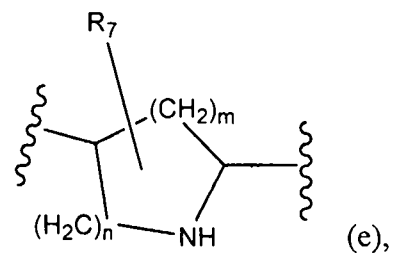
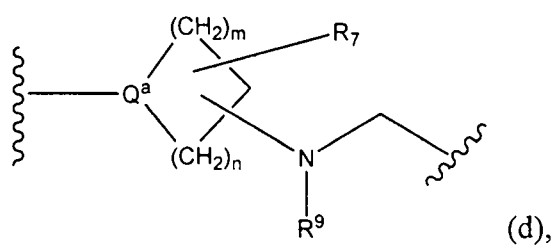
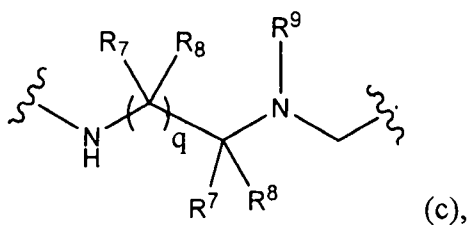
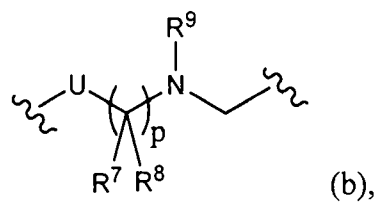
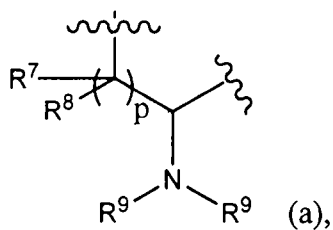
Otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de fórmula A, compuesto de fórmula (I): -----

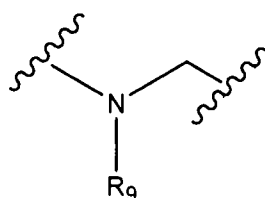


en donde A es: -----

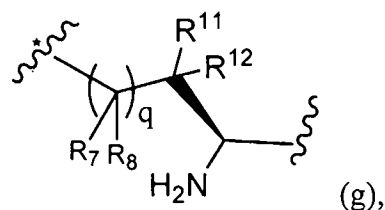


B es:-----





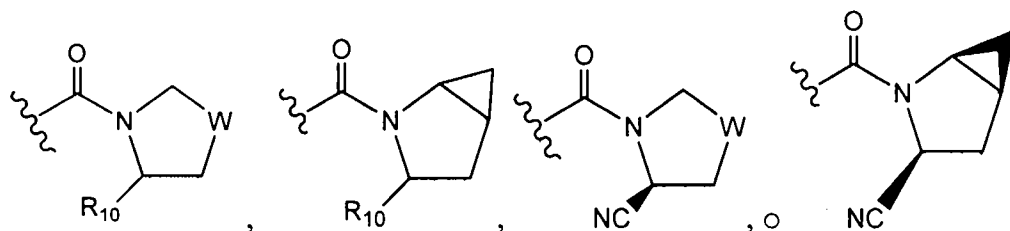
(f), o



(g),

y D es:-----

---



en donde: -----

- E y G son seleccionados independientemente entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y anillos carboxílicos o heterocíclicos saturados o parcialmente saturados de 5 a 6 miembros; -----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ; -----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ; -----
- $R^1$  y  $R^2$  son independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -

alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-  
 C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-  
 C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-  
 SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
 alquinilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----  
 - R<sup>3</sup> está ausente o es halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H,  
 OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>,  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,



heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^a$  es hidrógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ; -----

-  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son en cada caso cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y pueden contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----

- $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----
- $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo or aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden ser todos opcionalmente sustituidos; --
- $R^9$  es  $H$  o  $C_{1-6}$  alquilo; -----

-  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo or aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden ser todos opcionalmente sustituidos; --

-  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-

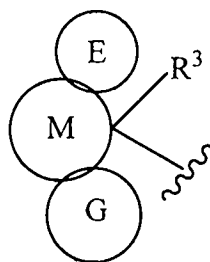
$C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-$   
 $CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
aminoalquilo pueden ser todos opcionalmente sustituidos; --  
-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son  
= O; -----  
-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son  
= O; -----  
-  $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----  
-  $Q^a$  es CH o N; -----  
- U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)-$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  
 $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  
 $C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,

$-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  
 $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ,  
 o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo,  
 cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales  
 pueden ser opcionalmente sustituidos; -----  
 - W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----  
 - Z es C o N; -----  
 - m es 1, o 2; -----  
 - n es 0, 1, o 2; -----  
 - p es 0 a 6; -----  
 - q es 0 a 6; y -----  
 - t es 0, 1, o 2 -----  
 en donde: cuando E y G son ambos fenilo, o bien: -----  
 (1) por lo menos uno de  $R^1$  o  $R^2$  está presente y es: -----  
 $-CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  
 $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-$   
 $CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $(C_{5-20})$ alquilo, cicloalquilo,

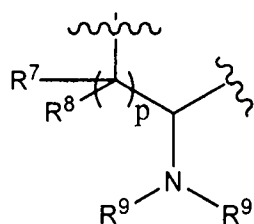
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; y en donde  $OR^4$  es alcoxi,  $OR^4$  es  $(C_{5-20})$  alcoxi;----- o (2) y cuando B es (b)  $R^7$  y  $R^8$  no son seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, y fenilo; o (3) y cuando B es (b) o (f),  $R^9$  es:  $C_{1-6}$  alquilo. ----- Otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de fórmula A, compuesto de fórmula (I): -----



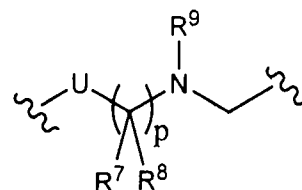
en donde A es: -----



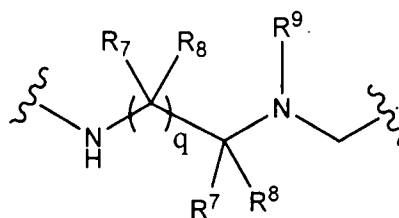
B es: -----



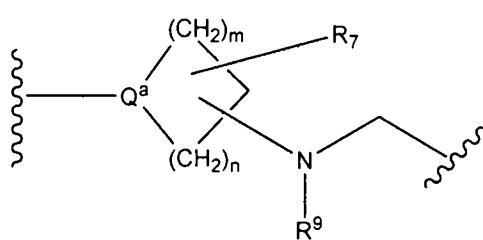
(a),



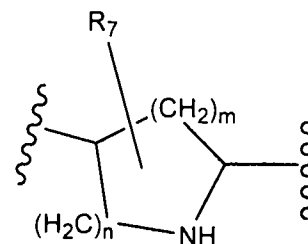
(b),



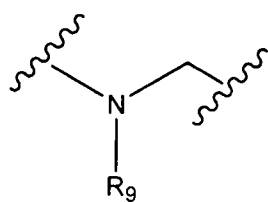
(c),



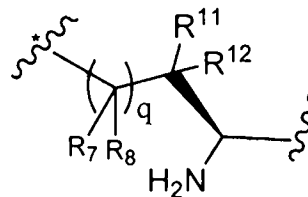
(d),



(e),

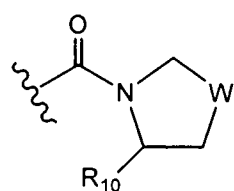


(f),

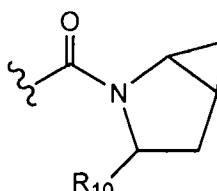


(g),

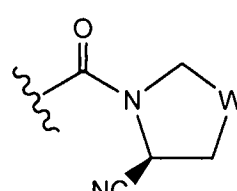
y D es: -----



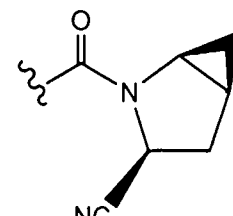
,



,



,



,

o

en donde: -----

- E, G, y M incluyen un sistema de tres anillos en donde M

comparte dos átomos de carbono con cada uno de E y G; -----

- E, G y M son seleccionados cada uno independientemente entre un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, un anillo aromático de 5 a 6 miembros, y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros; -----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ; -----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ; -----
- $R^1$  y  $R^2$  son independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde



alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^3$  está ausente o es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

- $R^a$  es hidrógeno, CN,  $\text{NO}_2$ , alquilo, haloalquilo,  $\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ , o  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ; -----
- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son en cada caso cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $\text{NR}^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----
- $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{20})\text{NR}^{21}\text{R}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NOR}^{20})\text{R}^{21}$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ; -----
- $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso cada uno independientemente: halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(=\text{NR}^a)\text{NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$

alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos; -

- R<sup>9</sup> es H o C<sub>1-6</sub> alquilo; -----

- R<sup>10</sup> es halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

$(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos; -  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,

heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos; -

- $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----
- $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----
- $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----
- $Q^a$  es CH o N; -----
- U is  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ , o un arilo opcionalmente sustituido arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----
- W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----
- Z es C o N; -----
- m es 1, o 2; -----

- n es 0, 1, o 2; -----  
 - p es 0 a 6; -----  
 - q es 0 a 6; y -----  
 - t es 0, 1, o 2 -----

en donde: cuando E y G son ambos fenilo, o bien: -----

(1) por lo menos uno de  $R^1$  o  $R^2$  está presente y es: -----

-  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  
 $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-$   
 $CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $(C_{5-20})$ alquilo, cicloalquilo,  
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y

AA  
- 10

aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; y en donde OR<sup>4</sup> es alcoxi, OR<sup>4</sup> es (C<sub>5-20</sub>) alcoxi;----- o (2) y cuando B es (b), R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no son seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, y fenilo; o (3) y cuando B es (b) o (f), R<sup>9</sup> es: C<sub>1-6</sub> alquilo. -----

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales, mezclas enantioméricas y enantiómeros individuales, tautómeros, atropisómeros, y rotámeros, incluyéndose todas las formas isoméricas en la presente invención. Los compuestos descritos en esta invención que contienen enlaces dobles olefínicos incluyen los dos isómeros geométricos E y Z. También están incluidos en esta invención todas las formas de sales, polimorfos, hidratos y solvatos. Todos los compuestos arriba mencionados están incluidos dentro del alcance de la invención. -----

La presente invención también provee métodos para inhibir a la enzima DPP-IV. -----

La presente invención provee además métodos de tratamiento o prevención de enfermedades en donde está involucrada la enzima dipeptidil peptidasa-IV, tales como diabetes y particularmente la diabetes tipo 2. -----

La presente invención también provee métodos para obtener

los compuestos inhibidores de la DPP-IV y composiciones farmacéuticas que los comprenden o bien en forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mediadas por la enzima DPP-IV, particularmente la diabetes tipo 2. -----

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION** -----

**DEFINICIONES** -----

Los términos "alquilo" o "alq", como se usan en la presente solos o como parte de otro grupo, denotan grupos hidrocarburo saturados, de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, que tienen preferentemente 1 a 10 carbonos en la cadena normal, más preferentemente grupos alquilo inferior. Grupos ilustrativos no sustituidos de este tipo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilopentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Sustituyentes ilustrativos pueden incluir, pero no están limitados a, uno o más de los siguientes grupos: halo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alquinilo, arilo (por ej., para formar un grupo bencilo), cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo ( $\text{--COOH}$ ), alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilo, carbamoilo ( $\text{NH}_2\text{--CO--}$ ), carbamoilo



sustituido  $((R^4)(R^5)N--CO--$  en donde  $R^4$  o  $R^5$  son como se define más abajo, excepto que por lo menos uno de  $R^4$  o  $R^5$  no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol ( $--SH$ ). -----

Los términos "alq inferior" o "alquilo inferior" como se usan en la presente, denotan los grupos opcionalmente sustituidos tales como los descritos más arriba para alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono en la cadena normal. -----

El término "alcoxi" denota un grupo alquilo como se describió más arriba ligado a través de un enlace oxígeno ( $--O--$ ). -----

El término "alquenilo", como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, denota grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, que contienen por lo menos un enlace doble, carbono a carbono, en la cadena, y que tienen preferentemente 2 a 10 carbonos en la cadena normal. Grupos no sustituidos ilustrativos de este tipo incluyen etenilo, propenilo, isobutenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares. Sustituyentes ilustrativos pueden incluir, pero no están limitados a, uno o más de los siguientes grupos: halo, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo ( $--COOH$ ), alquiloxicarbonilo,

alquilcarboniloxi, alquilcarbonilo, carbamoilo ( $\text{NH}_2\text{--CO--}$ ), carbamoilo sustituido ( $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N--CO--}$  en donde  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$  son como se definen más abajo, excepto que por lo menos uno de  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$  no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol ( $\text{--SH}$ ). -----

El término "alquinilo", como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, denota grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, opcionalmente sustituidos, que contienen por lo menos un enlace triple, carbono a carbono, en la cadena, y que tienen preferentemente 2 a 10 carbonos en la cadena normal. Grupos no sustituidos ilustrativos de este tipo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, y similares. Sustituyentes ilustrativos pueden incluir, pero no están limitados a, uno o más de los siguientes grupos: halo, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo ( $\text{--COOH}$ ), alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilo, carbamoilo ( $\text{NH}_2\text{--CO--}$ ), carbamoilo sustituido ( $(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{N--CO--}$  en donde  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$  son como se definen más abajo, excepto que por lo menos uno de  $\text{R}^4$  o  $\text{R}^5$  no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol ( $\text{--SH}$ ). - El término "cicloalquilo", como se usa en la presente solo o como parte de otro grupo, denota sistemas de anillos de

hidrocarburos cíclicos saturados, opcionalmente sustituidos, incluyendo sistemas de anillos con puente que contienen convenientemente 1 a 3 anillos y 3 a 9 carbonos por anillo. Grupos ilustrativos no sustituidos de este tipo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, uno o más grupos alquilo como se describió más arriba, o uno o más grupos descriptos más arriba como sustituyentes alquilo. -----

Los términos "ar" o "arilo", como se usan en la presente solos o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos homocíclicos, opcionalmente sustituidos, que contienen preferentemente 1 o 2 anillos y 6 a 12 carbonos en el anillo. Grupos no sustituidos ilustrativos de este tipo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, bifenilo, y naftilo. Sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, uno o más grupos nitro, grupos alquilo como se describieron más arriba o grupos descriptos más arriba como sustituyentes alquilo. -----

El término "heterociclo" o "sistema heterocíclico" denota un grupo heterociclilo, heterociclenilo, o heteroarilo como se describe en la presente, que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente

entre el grupo que consiste en N, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico o tricíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos arriba definidos está fusionado a uno o más grupos heterociclo, arilo o cicloalquilo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da por resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descriptos en la presente pueden ser sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno. -----

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizininilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolinilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihydrofuro-[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, isatinoilo,

isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,  
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,  
 isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo,  
 octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,  
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,  
 oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidiniloperimidinilo,  
 oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo,  
 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo,  
 ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo,  
 piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo,  
 piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo,  
 pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol,  
 piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo,  
 pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo,  
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo,  
 quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo,  
 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,  
 tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,  
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo,  
 tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo,  
 tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo,  
 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo,  
 1,3,4-triazolilo, xantenilo. -----

"Heterociclenilo" denota un sistema de anillo de hidrocarburos no aromático monocíclico o multicíclico de

aprox. 3 a aprox. 10 átomos, convenientemente aprox. 4 a aprox. 8 átomos, en donde uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento/s distintos del carbono, por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. Los tamaños de anillos de los anillos del sistema de anillos pueden incluir 5 a 6 átomos del anillo. La denominación de aza, oxa o tia como un prefijo delante de heterociclenilo define que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente respectivamente como átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se define en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo también puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. "Heterociclenilo" como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no limitación aquellos descritos en Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "La Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960), el contenido de los cuales se incorpora por

referencia a la presente. Grupos azaheterociclenilo monocíclicos ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, 1,2,3,4-tetrahidrohidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares. Grupos oxaheterociclenilo ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, y fluorodihidrofuranilo. Un grupo oxaheterociclenilo multicíclico ilustrativo es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. - "Heterociclilo," o "heterocicloalquilo," denota un sistema de anillos monocíclico o multicíclico saturado, no aromático de aprox. 3 a aprox. 10 átomos de carbono, convenientemente 4 a 8 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento/s distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de anillos de los anillos del sistema de anillos pueden incluir 5 a 6 átomos del anillo. La denominación aza, oxa o tia como un prefijo antes del heterociclilo define que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente respectivamente como un átomo del anillo. El heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente. El átomo de nitrógeno o de azufre del

heterociclilo también puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. -----

"Heterociclilo" como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no limitación aquellos descritos en Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "La Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960). Los anillos heterociclilo monocíclicos ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. -----

"Heteroarilo" denota un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de aprox. 5 a aprox. 10 átomos, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son heteroelemento/s distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de anillo de los anillos del sistema de anillos incluyen 5 a 6 átomos del anillo. El "heteroarilo" también puede ser sustituido por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en la presente. La



denominación de aza, oxa o tia como un prefijo antes del heteroarilo define que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente respectivamente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Heteroarilo como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no limitación aquellos descritos en Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "La Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960). Los grupos heteroarilo y heteroarilo sustituido ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]-tiazolilo, benzofurazanilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, thienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaíndol, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benztiazolilo, dioxolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, morfolino, oxadiazolilo,

oxazinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazinilo, tiazolilo, tienilo, 5-tioxo-1,2,4-diazolilo, tiomorfolino, tiofenilo, tiopiranilo, triazolilo y triazolonilo. -----

El término "amino" denota el radical  $\text{-NH}_2$  en donde uno o los dos átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido. Los grupos amino ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, n-butilamino, tert-butilamino, metilpropilamino y etildimetilamino. -----

El término "cicloalquilalquilo" denota un grupo cicloalquilalquilo en donde un cicloalquilo como se describió más arriba está ligado a través de un alquilo, como se definió más arriba. Los grupos cicloalquilalquilo pueden contener una parte alquilo inferior. Los grupos cicloalquilalquilo ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexilpropilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, y ciclohexilpropilo. -----

El término "arilalquilo" denota un grupo arilo como se

describió más arriba ligado a través de un alquilo, como se definió más arriba. -----

El término "heteroarilalquilo" denota un grupo heteroarilo como se describió más arriba ligado a través de un alquilo como se definió más arriba. -----

El término "heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" denota un grupo heterociclilo como se describió más arriba ligado a través de un alquilo, como se definió más arriba. -----

Los términos "halógeno", "halo", o "hal", como se usan en la presente, solos o como parte de otro grupo, denotan cloro, bromo, flúor, y yodo. -----

El término "haloalquilo" denota un grupo halo como se describió más arriba ligado a través de un alquilo, como se definió más arriba. Fluoroalquilo es un grupo ilustrativo.

El término "aminoalquilo" denota un grupo amino como se definió más arriba ligado a través de un alquilo, como se definió más arriba. -----

La frase "sistema de anillos fusionados bicíclico en donde por lo menos un anillo es parcialmente saturado" denota un grupo de anillo bicíclico fusionado de 8 a 13 miembros en donde por lo menos uno de los anillos es no aromático. El grupo del anillo tiene átomos de carbono y opcionalmente 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Ejemplos ilustrativos incluyen, pero no están

limitados a indanilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolilo y benzocicloheptilo. -----

La frase "sistema de anillos fusionados tricíclico en donde por lo menos un anillo es parcialmente saturado" denota un grupo de anillos tricíclico fusionado de 9 a 18 miembros en donde por lo menos uno de los anillos es no aromático. El grupo de anillos tiene átomos de carbono y opcionalmente 1 a 7 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Ejemplos ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, fluoreno, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepteno y 2,2a,7,7a-tetrahidro-1H-ciclobuta[a]indeno.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original es modificado haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, esas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como, pero no

limitados a, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a, los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. -----

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto original que contiene una parte básica o ácido por medio de métodos químicos convencionales. En general, esas sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de base o ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los solventes orgánicos incluyen, pero no están limitados a, medios no acuosos como éteres, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 18<sup>o</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445, cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia. La frase "farmacéuticamente aceptable" denota aquellos

compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de la evaluación médica correcta, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. -----

"Sustituido" pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" es reemplazado con una selección del o de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de por resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es un grupo ceto (es decir, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. -----

A menos que las partes de un compuesto de la presente invención sean definidas como no sustituidas, las partes del compuesto pueden ser sustituidas. Además de cualquier sustituyente provisto más arriba, las partes de los compuestos de la presente invención pueden ser opcionalmente sustituidas con uno o más grupos seleccionados independientemente entre, pero no limitados a: -----

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; -----

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo; -----

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniilo; -----  
CF<sub>3</sub>; -----  
halo; -----  
OH; -----  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
OCH<sub>2</sub>F; -----  
OCHF<sub>2</sub>; -----  
OCF<sub>3</sub>; -----  
COCF<sub>3</sub>; -----  
OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
OC(O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
OC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
OC(S)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
OC(S)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
ONO<sub>2</sub>; -----  
SH; -----  
S-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
SC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
SC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
NH<sub>2</sub>; -----  
N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
N(H)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----

$\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3;$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3;$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})_2;$  -----  
 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo});$  -----  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{NH}_2;$  -----  
 $\text{NO}_2;$  -----



CO<sub>2</sub>H; -----  
CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(O)N(H)OH; -----  
C(O)N(CH<sub>3</sub>)OH; -----  
C(O)N(CH<sub>3</sub>)OH; -----  
C(O)N(CH<sub>3</sub>)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(O)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
C(S)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(S)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
C(NH)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
C(NCH<sub>3</sub>)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NCH<sub>3</sub>)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo)<sub>2</sub>; -----  
C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NCH<sub>3</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NOH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
C(NOCH<sub>3</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
CN; -----  
CHO; -----  
CH<sub>2</sub>OH; -----  
CH<sub>2</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----  
CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -----  
CH<sub>2</sub>N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo); -----

$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo})_2$ ; -----  
arilo; -----  
heteroarilo; -----  
cicloalquilo; y -----  
heterociclilo. -----

El término "dividir" o "dividiendo" significa separar una molécula compleja en por lo menos dos moléculas separadas. "Productos de división" son las moléculas separadas que resultan de la división. -----

El término "metabolito" se refiere a una composición que resulta de un proceso metabólico. Ejemplos de los resultados del metabolismo en los compuestos de la presente invención incluyen la adición de -OH, hidrólisis, y división. -----

El término "polimorfos" se refiere a las diversas estructuras cristalinas de los compuestos de la presente invención. Este puede incluir, pero no está limitado a, morfologías cristalinas (y materiales amorfos), todas las formas reticuladas cristalinas, y todas las sales. Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas y pueden existir como más de un polimorfo. Cada polimorfo forma otro aspecto de la invención. Los hidratos así como también las formas anhidras de la sal también están comprendidas por la invención. -----

"Teoc" es 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo -----

"Et" es etilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) o etileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ).-----

"Me" es metilo ( $-\text{CH}_3$ ) o metileno ( $-\text{CH}_2-$ ).-----

"Boc" es tert-butiloxycarbonilo.-----

"PhCH<sub>2</sub>" es bencilo.-----

El término "parte tricíclica farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no está limitado a, benzocicloheptapiridilo, benzodiazepinilo, y benzozapinilo.-----

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos que inhiben la DPP-IV se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima DPP-IV.-----

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención que inhiben la DPP-IV se usan en combinación con otra droga que modifica una enfermedad. Ejemplos de otras drogas que modifican enfermedades incluyen, pero no están limitados a:

(a) otros inhibidores de la dipeptidilo peptidasa IV (DPP-IV) tales como Vildagliptin (Novartis), Sitagliptin (Merck & Co.), Saxagliptin (BMS); (b) sensibilizadores a la insulina que incluyen (i) agonistas PPAR $\gamma$  tales como las glitazonas (por ej., troglitazona, pioglitazona, edaglitazona, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo los agonistas duales PPAR $\alpha/\gamma$  tales como muraglitazar (BMS) y tesaglitazar (AstraZeneca), y agonistas PPAR $\alpha$  tales como los derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y

bezafibrato), (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (c) insulina o insulina miméticos; (d) incretina e incretina miméticos tales como (i) exenatida que se puede obtener de Amylin Pharmaceuticals, (i) amilina y amilina miméticos tales como pramlintida acetato, que se puede obtener como Symlin<sup>®</sup>, (iii) GLP-1, GLP-1 miméticos, y agonistas del receptor GLP-1, (iv) GIP, GIP miméticos y agonistas del receptor GIP; (e) sulfoniloureas y otros insulina secretagogos, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, meglitinidas y repaglinida; (f) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol); (g) antagonistas del receptor de glucagón; (h) PACAP, PACAP miméticos, y agonistas del receptor PACAP; (i) agentes que disminuyen el colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes tales como colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como los derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas duales PPAR $\alpha$ / $\gamma$  tales como

muraglitazar (BMS) y tesaglitazar (AstraZeneca), (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de la acilo CoA:colesterol acilotransferasa tales como avasimiba, y (viii) anti-oxidantes tales como probucol; (j) agonistas de PPAR $\delta$  tales como GW-501516 de GSK; (k) compuestos anti-obesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, inhibidores de MTP, inhibidor de la escualeno sintasa, inhibidor de la lipoxigenasa, inhibidor de ACAT, antagonistas del neuropéptido receptor canabinoide CB-1, antagonistas y agonistas inversos del receptor CB-1, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, supresores del apetito (l) agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de melanocortina, en particular - agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, y antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH); (m) inhibidores del transporte del ácido biliar ileal; (n) agentes previstos para usar en condiciones inflamatorias tales como aspirina, drogas antiinflamatorias no esteroides, glucocorticoides, azalfidina, e inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2; (o) agentes antihipertensivos tales como los inhibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, fosinoprol, ramipril, espirapril, tandolapril),

bloqueadores del receptor de angiotensina-II (AT-1) (losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán), beta-bloqueadores y bloqueadores del canal de calcio; y (p) activadores de la glucoquinasa (GKAs); (q) agentes que se pueden usar para la prevención, retardo del avance o para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos o una droga para mejorar la memoria tales como las drogas antiinflamatorias, antioxidantes, agentes neuroprotectores, antagonistas del receptor de glutamato, inhibidores de la acetilcolina esterasa, inhibidores de la butirilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, antagonistas y agonistas de la dopamina, inhibidores de las gamma y beta secretasas, inhibidores de la agregación amiloide, péptido beta-amiloide, anticuerpos al péptido beta-amiloide, inhibidores de la acetilcolinesterasa, activadores de la glucoquinasa, agentes orientados a modular los sistemas GABA, NMDA, canabinoide, AMPA, kainato, fosfodiesterasa (PDE), PKA, PKC, CREB o nootrópicos; (r) promotores del crecimiento de leucocitos previstos para el tratamiento y la prevención de la producción reducida de médula ósea, enfermedades infecciosas, trastornos hormono-dependientes, enfermedades inflamatorias, HIV, alergias, leucocitopenia, y reumatismo; (s) inhibidor de SGLT2; (t) inhibidor de la glucógeno fosforilasa; (u) inhibidores de  $\alpha$ P2; (v) inhibidor de la

aminopeptidasa N; (w) inhibidores de la vasopectidasa como los inhibidores de neprilisina y/o los inhibidores de ACE o el inhibidor dual NEP/ACE; (x) secretagogos de la hormona del crecimiento para aumentar los niveles de hormona del crecimiento y para tratar el retardo del crecimiento/enanismo o los trastornos metabólicos o en donde el trastorno es una lesión, o una herida que requiere curación, o un paciente mamífero que se recupera de una cirugía; (y) moduladores de los receptores 5-HT 3 o 5-HT 4 (tegaserod, cisaprida, nor-cisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, norcisaprida, cilansetron, ramosetron, azasetron, ondansetron, etc.); (Za) inhibidores de la aldosa reductasa; (Zb) inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa; (Zc) inhibidores de AGE; (Zd) agonista de la eritropoyetina tales como EPO, EPO miméticos, y agonistas del receptor de EPO. -----

En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención se usan en el tratamiento de enfermedades o síntomas mediados por una enzima DPP-IV. Ejemplos de enfermedades o síntomas mediados por una enzima DPP-IV incluyen, pero no están limitados a, diabetes tipo II (tipo 2) y trastornos relacionados, tales como hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia,

hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus 30 secuelas, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, otras condiciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, cataratas, glaucoma, glomeruloesclerosis, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, motilidad gastrointestinal alterada, síndrome X, hiperandrogenismo ovárico, síndrome del ovario poliquístico, síndrome premenstrual, otros trastornos en donde la resistencia a la insulina es un componente. En el síndrome X, también conocido como síndrome metabólico, se cree que la obesidad promueve la resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensión, y riesgo cardiovascular aumentado, deficiencia de hormona del crecimiento, neutropenia, trastornos neuronales, invasión tumoral y metástasis, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, osteoporosis, fragilidad de la vejez, lesión intestinal, hipertrofia prostática benigna (BPH), y motilidad espermática/anticoncepción masculina. -----

En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son útiles para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de



enfermedades o daños cardiovasculares tempranas o cardíacas tempranas, enfermedades o daños renales, insuficiencia cardíaca, o insuficiencia cardíaca asociada con enfermedades tales como (i) enfermedades o daños cardiovasculares, por ej., hipertrofia cardíaca, remodelación cardíaca después de un infarto de miocardio, congestión pulmonar y fibrosis cardíaca en cardiomiopatía hipertrófica o dilatada, cardiomiopatía tal como cardiomiopatía dilatada o cardiomiopatía hipertrófica, hipertrofia mesanglial, o cardiomiopatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusión de un bypass cardíaco, claudicación intermitente, disfunción diastólica y/o sistólica, miopatía diabética, prevención de un accidente cerebrovascular en la insuficiencia cardíaca congestiva, engrosamiento medial hipertrófico en arterias y/o grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica o arterioesclerosis, preferentemente arterioesclerosis en pacientes mamíferos con hipertensión de diabetes; (ii) enfermedades o daños renales como hiperfiltración renal tal como después de ablación renal portal, proteinuria en enfermedad renal crónica, arteriopatía renal como consecuencia de hipertensión, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva o hipertrofia mesanglial; (iii) insuficiencia cardíaca a ser tratada como

secundaria a una cardiomiopatía idiopática dilatada y/o enfermedad isquémica coronaria; -----

En otro aspecto, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención se usan para la prevención, el retraso de la aparición, el retraso del avance o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos y para mejorar la memoria (tanto de largo plazo como de corto plazo) y la capacidad de aprendizaje en donde el (i) trastorno neurodegenerativo es demencia, demencia senil, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, demencia relacionada con Alzheimer, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesias, manías, enfermedad de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma neurológico y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedrich, trastornos de confusión aguda, trastornos de confusión aguda con necrocitosis apoptótica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, y enfermedad de Alzheimer; (ii) trastornos cognitivos como déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, deterioro de la memoria inducido por la edad, déficits cognitivos asociados con psicosis, deterioro cognitivo asociado con diabetes, déficits cognitivos asociados con post-accidente cerebrovascular, defectos de la memoria asociados con hipoxia, déficits cognitivos y de la atención asociados con

demencia senil, trastornos de déficit de atención, problemas de la memoria asociados con leve deterioro cognitivo, función cognitiva deteriorada asociada con demencia vascular, problemas cognitivos asociados con tumores cerebrales, enfermedad de Pick, déficits cognitivos debido a autismo, déficits cognitivos post-terapia electroconvulsiva, déficits cognitivos asociados con lesión cerebral traumática, trastornos amnésicos, delirios, deficiencia vitamínica, demencias, función cognitiva deteriorada asociada con la enfermedad de Parkinson, trastornos del déficit de atención; (iii) prevención del deterioro de la memoria como resultado de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, SIDA, lesión cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, accidente cerebrovascular, exposición a tóxicos, retraso mental en niños, enfermedad de Huntington; (iv) para mejorar la velocidad y el potencial de aprendizaje en contextos educacionales y de rehabilitación. -----

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención inhibidores de la DPP-IV se usan para estimular una respuesta inmunológica en un paciente que tiene o con riesgo de tener cáncer, en donde el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste en carcinomas de las células basales incluyendo cáncer de tracto biliar, vejiga, sistema

urinario, óseo, cerebral, de mama, cervical, endometrial, ovárico, uterino, coriocarcinoma, del sistema nervioso central, cáncer de colon y rectal, cáncer del tejido conectivo, cáncer del sistema digestivo, cáncer esofágico, gástrico, estomacal, de la laringe, hepático, pancreático, colorrectal, renal; cáncer del sistema urinario; cáncer del ojo, la cabeza y el cuello, la cavidad oral, la piel, la próstata; cáncer del tracto biliar, testicular, tiroideo; neoplasma intra-epitelial, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica; y otros cánceres del sistema respiratorio, del pulmón, de las células pequeñas del pulmón, de las células no pequeñas del pulmón; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrosarcoma (sarcoma de los huesos o del tejido conectivo), rabdomiosarcoma; y otros cánceres incluyendo condiciones neoplásicas, tumores de las células adiposas, carcinomas de las células adiposas, tales como liposarcoma. -----

En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias crónicas tales como los trastornos autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, alergias o asma. -----

En otro aspecto, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor reumatoide, dolor osteoartrítico, adjunto a la anestesia en pacientes mamíferos que son sometidos a cirugía, dolor crónico en cáncer avanzado, tratamiento de diarrea refractaria, dolor biliar provocado por cálculos biliares. -----

En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento de pacientes mamíferos que son sometidos a transplante de islotes/páncreas, para la prevención o el retardo del rechazo de los transplantes, o rechazo de aloinjerto en el transplante, para mejorar la función pancreática aumentando el número y el tamaño de las células beta pancreáticas en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 1, y para mejorar la función pancreática aumentando el número y el tamaño de las células beta pancreáticas en general. -----

Además, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento de pacientes mamíferos con acné, trastornos de la piel (por ej., trastornos de pigmentación o psoriasis), esclerodermia, micosis; ansiedad, neurosis de ansiedad, trastornos depresivos graves, abuso de drogas, adicción al alcohol, insomnio, fatiga crónica, apnea del sueño;

anorexia nervosa; epilepsia; migraña; encefalomiелitis; osteoartritis, osteoporosis, osteoporosis inducida por calcitonina; disfunción sexual masculina y femenina, infertilidad; diabetes tipo 1; inmunosupresión, infección por HIV; hematopoyesis, anemia; y para la reducción de peso. -----

En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son útiles para la prevención, el retardo del avance o el tratamiento de (i) infecciones bacterianas por *Escherichia coli*, *Staphilococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, infección por *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campilobacter*, *Spirochaeta*, *Proteus*, *Bacteriodes*, *Helicobacter pilori*, e infección por ántrax; (ii) infección micobacteriana por tuberculosis y lepra; (iii) infección viral por HIV, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, virus de la influenza A, virus sincitial respiratorio, virus de varicela-zoster, viruela, viruela de

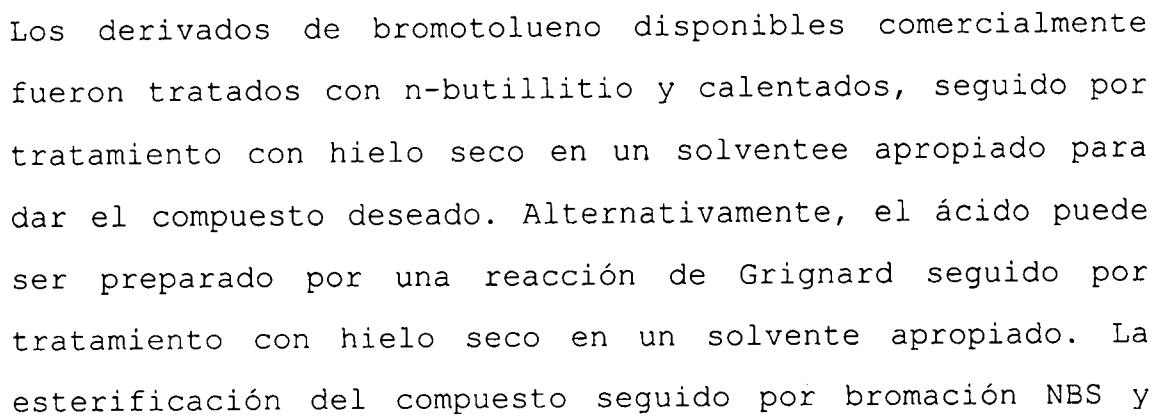
los monos y SARS; (iv) infección fúngica de la candidiasis, tiña, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, criptococosis, aspergillosis, cromomycosis, infecciones de micetoma, pseudallescheriasis, infección por *Tinea versicolor*; (v) infección parasitaria de amebiasis, *Trypanosoma cruzi*, fascioliasis, leishmaniasis, *Plasmodium*, oncocerciasis, paragonimiasis, *Trypanosoma brucei*, *Pneumocystis*, *Trichomonas vaginalis*, tenia, himenolepsis, *Echinococcus*, esquistosomiasis, neurocysticercosis, *Necator americanus*, y *Trichuris trichuria*. -----

Los compuestos de esta invención son adecuados para la administración oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, y endovenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación por aerosol), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se están tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Los compuestos de esta invención son presentados convenientemente en forma de dosis unitaria y preparados por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. -----

Los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención son sintetizados por el método general mostrado en los Esquemas 1-14. -----

**Esquemas genéricos** -----

ESQUEMA 1

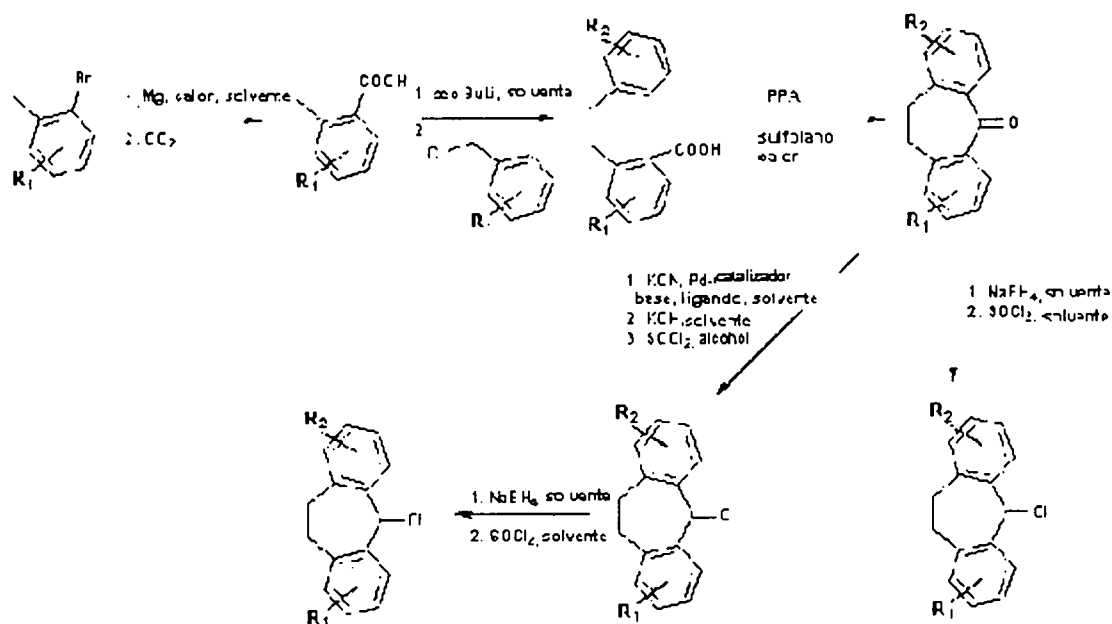




conversión subsiguiente a la sal fosfonio en un solvente adecuado y calentamiento da el compuesto deseado. La reacción de Wittig de la sal de fosfonio con un aldehído adecuado en un solvente apropiado y calentamiento, seguido por saponificación de la parte éster e hidrogenación catalítica subsiguiente da el compuesto deseado. La ciclización del compuesto con ácido polifosfórico en sulfolano y calentamiento da el compuesto deseado después de la purificación. Para  $R_1 = \text{COOMe}$  el producto tricíclico del paso del ácido polifosfórico fue tratado con cloruro de tionilo en un alcohol. La reducción de la cetona con un hidruro metálico en un solvente apropiado da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un solvente adecuado da el compuesto deseado final. Para obtener los compuestos con  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , el producto tricíclico del paso del ácido polifosfórico con  $R_1 = \text{COOH}$  y  $R_2 = \text{Br}$  fue tratado con  $\text{CuCN}$  en un solvente adecuado, seguido por saponificación del nitrilo al ácido. La formación de éster usando cloruro de tionilo en un alcohol y la reducción de la cetona con un hidruro metálico en un solvente apropiado da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un solvente adecuado da el compuesto deseado final. -----  
Esquema de síntesis alternativo para la preparación de

bloques de construcción tricíclicos de esta invención: ----

ESQUEMA 2 -----

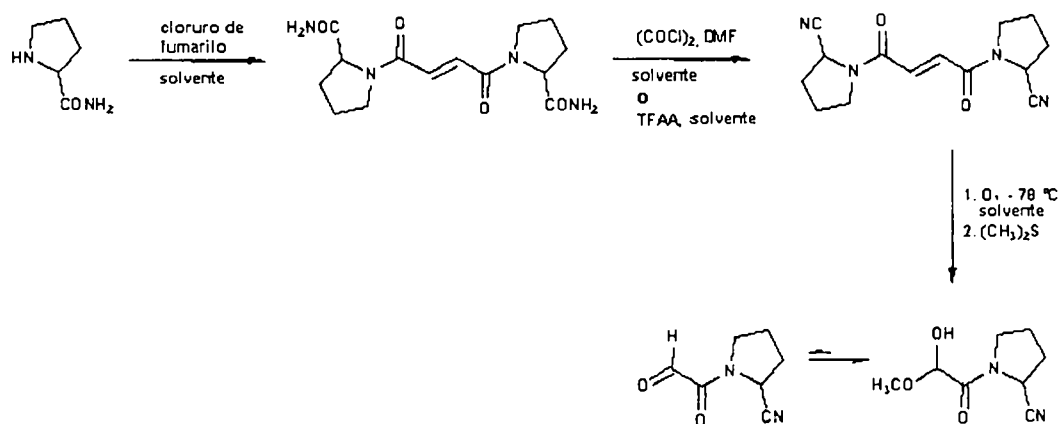


Los derivados de bromotolueno disponibles comercialmente son tratados con magnesio en una reacción de Grignard seguido por tratamiento con hielo seco en un solvente apropiado para dar el ácido deseado. Este ácido es tratado luego con sec-butillitio en un solvente apropiado a temperatura más baja. El anión se agrega a temperatura más baja a una solución de un cloruro de bencilo disponible comercialmente en un solvente apropiado para dar el compuesto deseado. La ciclización del compuesto con ácido polifosfórico en sulfolano y el calentamiento dan el

compuesto deseado. Para obtener los compuestos con  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , el producto tricíclico del paso del ácido polifosfórico con  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$  fue tratado con KCN, un catalizador de Pd, un ligando adecuado y una base adecuada en un solvente apropiado para dar el compuesto diciano, que fue convertido al diácido por tratamiento con una base en un solvente adecuado. La formación del éster usando cloruro de tionilo en un alcohol y la reducción de la cetona con un hidruro metálico en un solvente apropiado da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un solvente adecuado da el compuesto deseado final. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de los bloques de construcción del aldehído de esta invención: ---

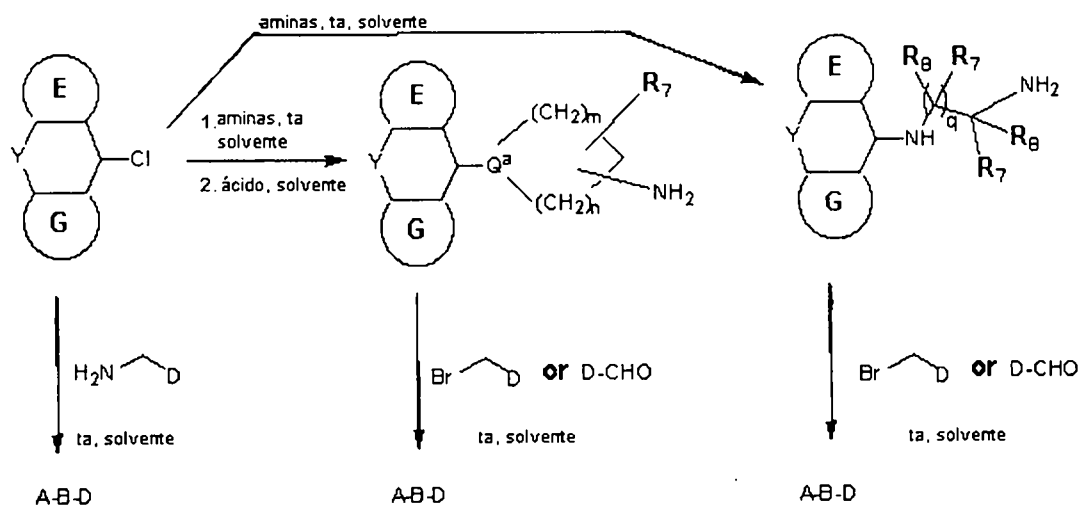
### ESQUEMA 3 -----



La prolinamida disponible comercialmente se trata con cloruro de fumarilo en un solvente apropiado para dar el

compuesto deseado. Este compuesto se trata luego con cloruro de oxalilo en dimetilformamida para dar el compuesto deseado después de purificación. Alternativamente, el producto de acoplamiento de la prolinamida con cloruro de fumarilo puede ser tratado con anhídrido del ácido trifluoroacético en un solvente adecuado para dar el compuesto deseado. La ozonólisis de este compuesto a  $-78^{\circ}\text{C}$  en un solvente adecuado, seguido por procesamiento reductor da el compuesto deseado final como una mezcla del aldehído y su hemiacetal metilo. ----- El tratamiento de la amida del ácido 2-aza-biciclo-[3.1.0]hexano-3-carboxílico, preparado de acuerdo con la WO 01/68603, de la misma manera que se describió más arriba da el compuesto deseado final que contiene una parte ciclopropilo en la posición 4,5 de la parte pirrolidina. -- Esquema de síntesis general para la preparación de los compuestos tricíclicos de esta invención con  $\text{R}^3 = \text{H}$ : -----

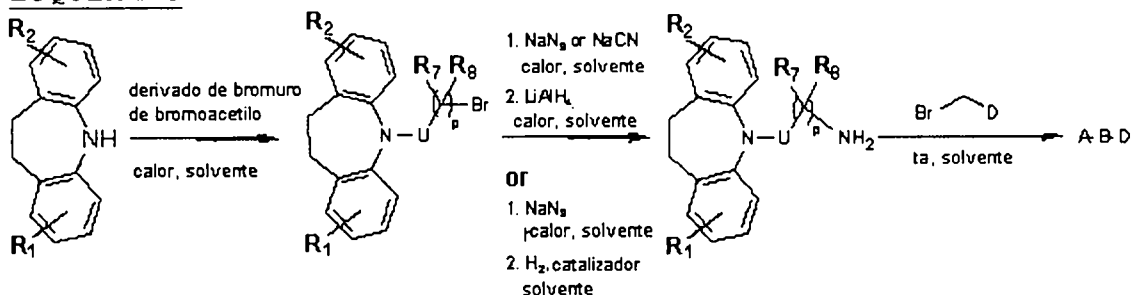
ESQUEMA 4 -----



La reacción de cloruros tricíclicos sustituidos o no sustituidos con un derivado amino en un solvente adecuado como se describió más arriba da el producto deseado final después de purificación. Los cloruros tricíclicos sustituidos o no sustituidos son tratados en un solvente apropiado con un exceso de aminas adecuadas para dar el producto deseado después de purificación. En caso de que el producto de reacción contenga grupos amino protectores adicionales como Boc, los mismos son separados por tratamiento con ácido para dar el compuesto deseado. El uso de estas aminas para una reacción de desplazamiento nucleófilo en un solvente adecuado con un derivado de bromo adecuado da el producto deseado final después de purificación. Alternativamente, las aminas son tratadas con un aldehído adecuado (D-CHO) via aminación reductora para dar el compuesto final después de purificación. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos tricíclicos de esta invención con  $Z = N$ : -----

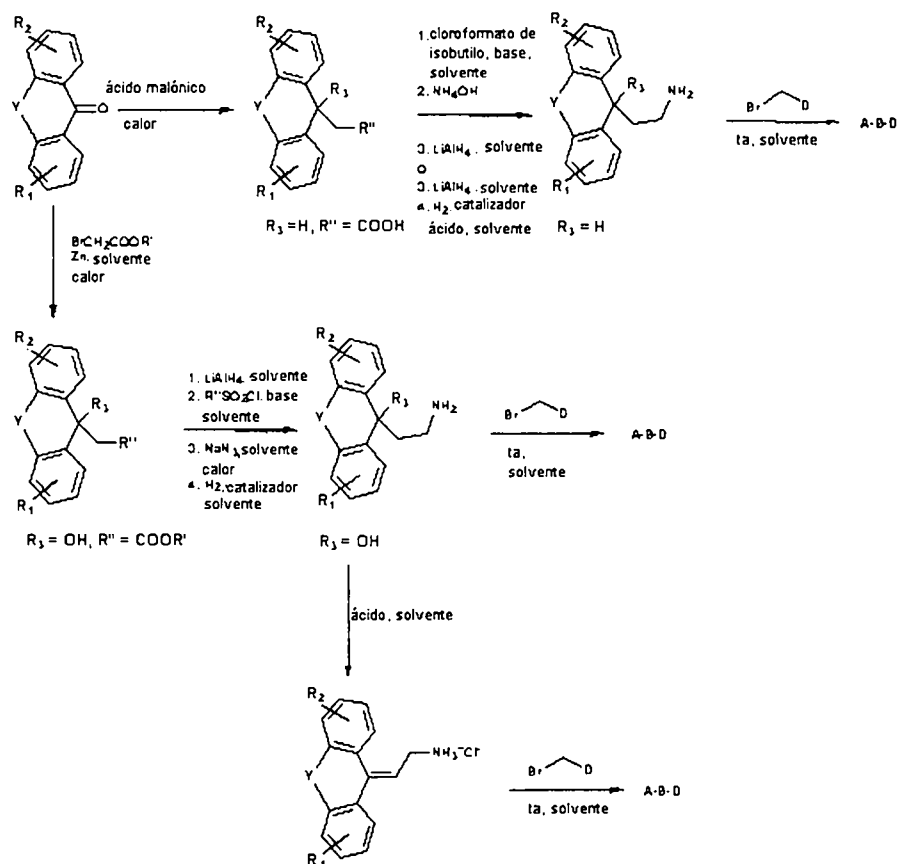
ESQUEMA 5 -----



Los triciclos sustituidos o no sustituidos que contienen un

nitrógeno en la posición doblemente bencílica se tratan con bromuro de bromoacetilo y se calientan para dar los compuestos deseados. El tratamiento de estos compuestos con azida de sodio o cianuro de sodio en un solvente adecuado y calentamiento da los compuestos azido o ciano deseados después de purificación. La hidrogenación catalítica o la reducción con hidruro de aluminio y litio en un solvente adecuado da los compuestos de amina deseados. El uso de estas aminas para una reacción de desplazamiento nucleófilo en un solvente adecuado con un derivado de bromo adecuado da el producto final deseado después de purificación. -----  
Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos tricíclicos de esta invención que tienen H, OH o ningún sustituyente en R<sup>3</sup>.-----

ESQUEMA 6 -----



Las cetonas tricíclicas sustituidas o no sustituidas con  $Y = C(R_4)=C(R_5)$  se tratan con ácido malónico a temperaturas elevadas para dar el producto deseado después de purificación. Estos compuestos son convertidos en las amidas correspondientes por tratamiento con cloroformato de isobutilo y amoníaco. Las amidas se convierten luego en los productos de amina deseados con  $Y = C(R_4)=C(R_5)$  por reducción con hidruro de aluminio y litio o en los productos de amina deseados con  $Y = C(R_4R_5)C(R_4R_5)$  por reducción con hidruro de aluminio y litio seguido por hidrogenación catalítica con un catalizador adecuado. El

uso de estas aminas para una reacción de desplazamiento nucleófilo en un solvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descripto más arriba da el producto final deseado después de purificación.

El tratamiento de las cetonas tricíclicas en una reacción de Reformatskij da el producto deseado después de purificación. La reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en un solvente adecuado da los productos de alcohol con  $\text{R}_3 = \text{OH}$  después de purificación. La activación de uno de los grupos hidroxilo con cloruros de sulfonilo en un solvente adecuado seguido por tratamiento con  $\text{NaN}_3$  da los compuestos deseados después de purificación. La reducción de los productos de la reacción de azida con un catalizador en un solvente adecuado da los compuestos de amina deseados después de purificación. El uso de estas aminas para una reacción de desplazamiento nucleófilo en un solvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descripto más arriba da los productos finales deseados después de purificación. -----

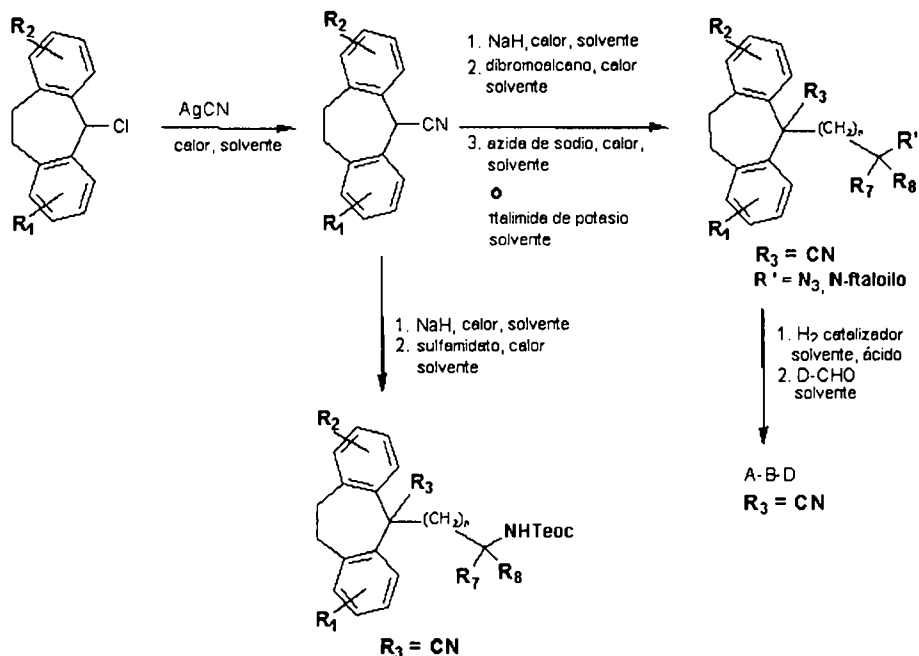
El tratamiento de las aminas con  $\text{R}_3 = \text{OH}$  con ácido en un solvente adecuado da los productos de amina insaturados deseados. El uso de estas aminas para una reacción de desplazamiento nucleófilo en un solvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descripto más arriba da los productos finales deseados después de purificación. -----

Esquemas de síntesis general (7-9) para la preparación de



los compuestos tricíclicos de esta invención con  $R^3 =$  nitrilo, amida, tetrazolilo o N-alquil-tetrazolilo. -----

ESQUEMA 7 -----

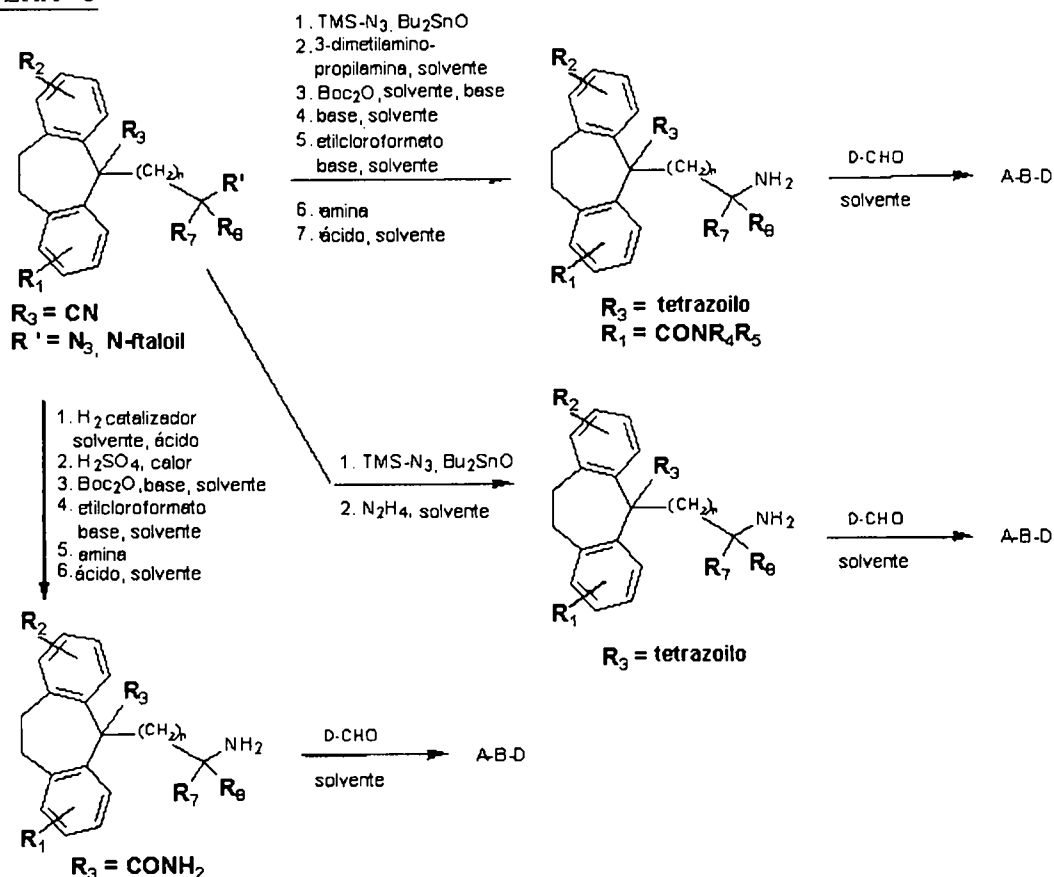


Los cloruros de suberilo sustituidos o no sustituidos se tratan en un solvente adecuado con un leve exceso de AgCN y se calientan para dar el producto deseado después de purificación. El compuesto que contiene nitrilo se trata luego con hidruro de sodio en un solvente adecuado y se calienta. La mezcla se trata luego a temperatura ambiente con un dibromoalcano adecuado y se calienta para dar un intermediario, el cual después de tratamiento con azida de sodio o ftalimida de potasio en un solvente apropiado y calentamiento da el compuesto deseado después de purificación. El tratamiento de la mezcla después de la

adición de hidruro de sodio a temperatura ambiente con un sulfamidato adecuado en un solvente apropiado da el compuesto Teoc-prottegido deseado después de calentar durante varias horas y purificación subsiguiente. -----

La hidrogenación catalítica de los compuestos con  $R' = N_3$  en un solvente adecuado y en presencia de un leve exceso de ácido da los compuestos de amina libres. El acoplamiento de estas aminas con un aldehído adecuado (CHO-D) vía la aminación reductora y purificación subsiguiente da los compuestos finales deseados con  $R^3 = CN$ .-----

#### ESQUEMA 8

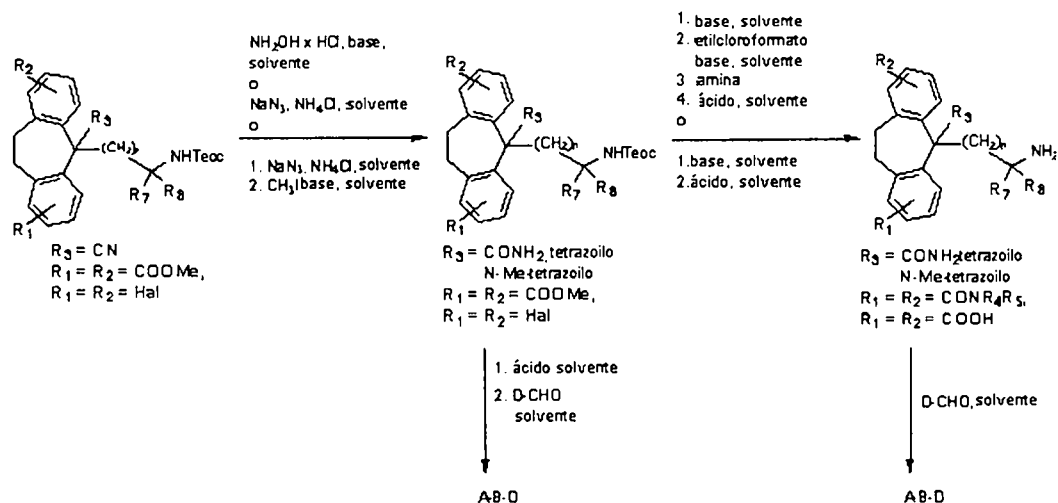


La hidrogenación catalítica de compuestos con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N}_3$  en un solvente adecuado y en presencia de un leve exceso de ácido da los compuestos de amina libre. El tratamiento de los productos de hidrogenación con ácido sulfúrico da los compuestos deseados después de purificación. En el caso  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ , las aminas se hacen reaccionar con un aldehído adecuado ( $\text{D-CHO}$ ) en un solvente apropiado para dar los compuestos finales deseados con  $R_3 = \text{CONH}_2$  y  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ ,  $\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $\text{COOMe}$ . En el caso  $R_1 = \text{COOH}$ , las aminas se tratan con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un solvente adecuado para dar las aminas Boc-protégidas. Estos compuestos se tratan luego con cloroformato de etilo, seguido por tratamiento con una amina para dar los compuestos deseados después de purificación. Los compuestos se tratan luego con ácido, seguido por reacción con un aldehído adecuado ( $\text{D-CHO}$ ) en un solvente apropiado para dar los compuestos finales deseados con  $R_3 = \text{CONH}_2$  y  $R_1 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. -----

Los compuestos con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$  se tratan con un exceso de azida de trimetilsililo y  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  en un solvente apropiado y calentamiento para dar los compuestos deseados con  $R_3 = \text{tetrazolilo}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$ . En el caso  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ , los compuestos se tratan con hidrato de hidrazina a temperatura elevada en un solvente apropiado para dar las aminas deseadas con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$ . La

reacción de estas aminos con un aldehído adecuado (D-CHO) en un solvente adecuado da el compuesto final deseado con  $R_3$  = tetrazoilo y  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ ,  $\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $\text{COOMe}$  después de purificación. En el caso  $R_1 = \text{COOMe}$ , los compuestos se tratan con una amina apropiada en un solvente adecuado para dar los compuestos de amina libre. La protección de las aminos con  $\text{Boc}_2\text{O}$  da los productos Boc-protegidos después de purificación. La saponificación de las partes éster da los derivados de ácido carboxílico NH-Boc-protegidos deseados. Los derivados del ácido se tratan luego con cloroformato de etilo, seguido por una amina para dar los productos deseados después del tratamiento con el ácido. La reacción de estas aminos con un aldehído adecuado (D-CHO) en un solvente apropiado da el compuesto final deseado con  $R_3$  = tetrazoilo y  $R_1 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. -----

### ESQUEMA 9 -----

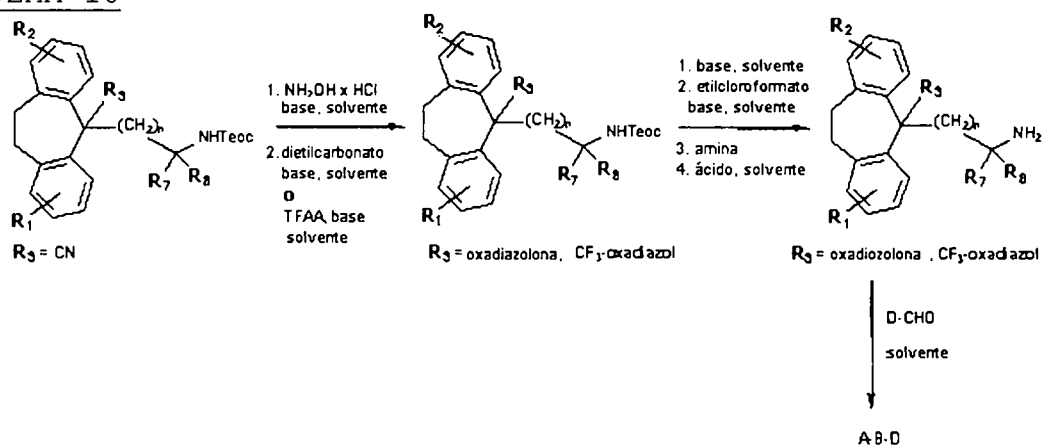


Los compuestos NH Teoc-protectados con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$  o  $R_1 = R_2 = \text{Hal}$  se trataron con clorhidrato de hidroxilamina y un exceso de base a temperaturas elevadas en un solvente apropiado para dar los compuestos deseados con  $R_3 = \text{CONH}_2$  después de purificación. Los mismos compuestos NH Teoc-protectados también se hacen reaccionar con azida de sodio y cloruro de amonio en un solvente adecuado para dar los compuestos deseados con  $R_3 =$  tetrazoilo después de purificación. La reacción ulterior del compuesto con  $R_3 =$  tetrazoilo con yoduro de metilo y base en un solvente adecuado lleva a la formación del compuesto deseado con  $R_3 = \text{N-Me-tetrazoilo}$  después de purificación. Para los compuestos con  $R_3 =$  tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , Hal, el grupo protector Teoc es removido por tratamiento con ácido para dar los compuestos de amina deseados. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado ( $\text{D-CHO}$ ) en un solvente apropiado da el compuesto final deseado con  $R_3 =$  tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , Hal después de purificación. Para los compuestos con  $R_3 =$  tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , las partes éster se remueven por tratamiento con una base en un solvente apropiado para dar los derivados de ácido dicarboxílico deseados después de purificación. El tratamiento de estos compuestos con cloroformato de etilo, seguido por una amina da los

compuestos de amina deseados con  $R_3$  = tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. La separación del grupo protector Teoc con ácido da los compuestos de amina correspondientes. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado (D-CHO) en un solvente apropiado da los compuestos finales deseados con  $R_3$  = tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. Para obtener los compuestos finales deseados con  $R_3$  = tetrazoilo, N-Me-tetrazoilo y  $R_1 = R_2 = \text{COOH}$  después de purificación, se omiten los pasos 2 y 3 de formación de amida. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos tricíclicos de esta invención con  $R^3$  = heteroarilo (por ej., oxadiazolona o trifluorooxadiazol). -

ESQUEMA 10 -----

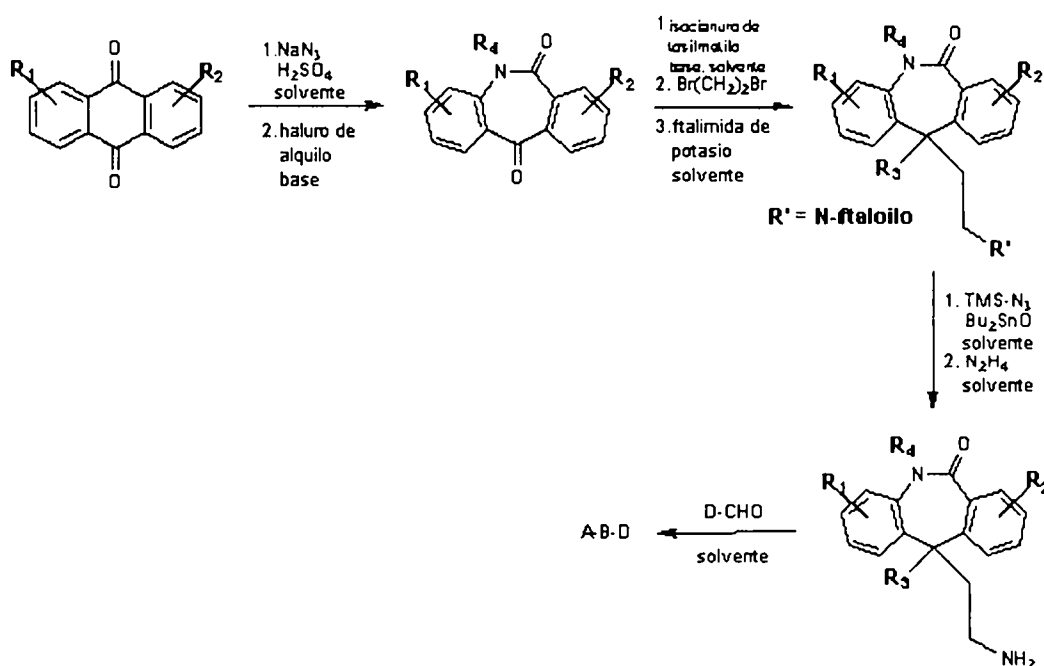


Los compuestos NH Teoc-protectados con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$  se trataron con clorhidrato de hidroxilamina y una base a temperaturas elevadas, seguido por dietilcarbonato

en un solvente apropiado para dar los compuestos deseados con  $R_3 =$  oxadiazolona después de purificación. En caso de que se usen anhídrido del ácido trifluoroacético y base en un solvente adecuado para el paso 2 del esquema arriba mencionado, se obtienen los compuestos deseados con  $R_3 =$   $CF_3$ -oxadiazol después de purificación. Los compuestos con  $R_3 =$  oxadiazolona y  $R_3 =$   $CF_3$ -oxadiazol se tratan luego con una base para dar los derivados de ácido dicarboxílico. Estos ácidos se tratan con cloroformato de etilo, seguido por una amina para dar los compuestos NH-Teoc protegidos deseados con  $R_3 =$  oxadiazolona,  $CF_3$ -oxadiazol y  $R_1 = R_2 =$   $CONR_4R_5$  después de purificación. La separación del grupo protector Teoc con ácido da los compuestos de amina correspondientes. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado ( $D-CHO$ ) en un solvente apropiado da los compuestos finales deseados con  $R_3 =$  oxadiazolona,  $CF_3$ -oxadiazol y  $R_1 = R_2 =$   $CONR_4R_5$  después de purificación.-----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos tricíclicos de esta invención con  $R^3 =$  tetrazol e  $Y = CONR^4$ .-----

ESQUEMA 11 -----



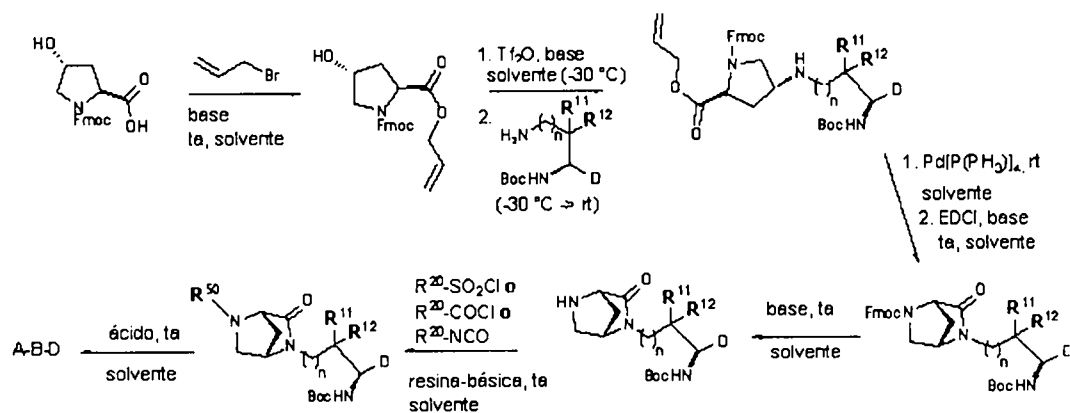
Los derivados de antraquinona se tratan con azida de sodio y ácido sulfúrico en un solvente adecuado para dar los compuestos deseados. Estos compuestos se tratan luego con haluros de alquilo y una base en un solvente adecuado para obtener los compuestos deseados después de purificación. La reacción de estos compuestos con isocianuro de tosilmetilo y una base en un solvente adecuado, seguido por tratamiento con dibromoetano y ftalimida de potasio da los compuestos deseados con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$  después de purificación. La reacción de estos compuestos con trimetilsilil-azida y óxido de dibutilestaño en un solvente adecuado da los compuestos con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$ . La división del grupo protector con hidrato de hidrazina a las aminas deseadas, que se hacen reaccionar



con un aldehído adecuado (D-CHO) en un solvente apropiado para dar el compuesto final deseado con  $R_3$  = tetrazoilo. El compuesto final deseado con  $R_3$  = tetrazoilo y  $R_4$  = H se puede obtener omitiendo el paso de alquilación con haluros de alquilo en el esquema indicado más arriba. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos con piperazinonas con puente de esta invención con  $R^{14a,b} = (=O)$ . -----

ESQUEMA 12 -----



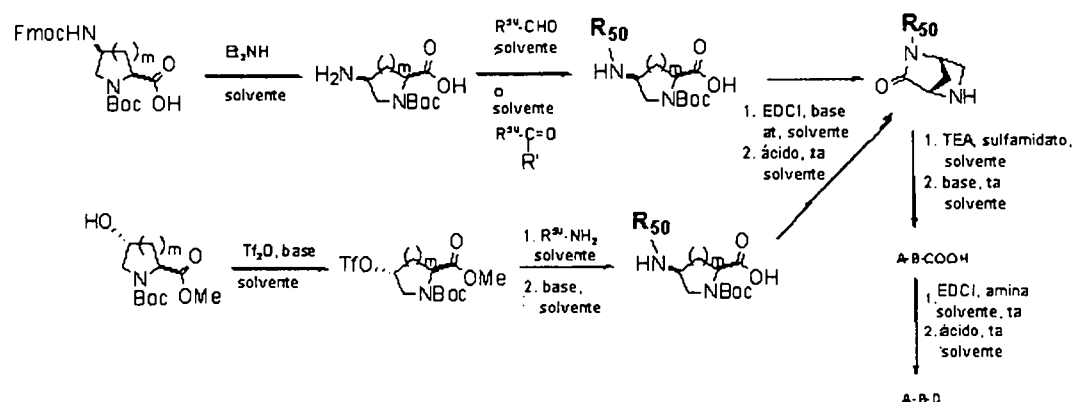
Un derivado de hidroxil-prolina disponible comercialmente se trata con una base y se alquila con bromuro de alilo en un solvente apropiado para dar el aminoácido alilo-prottegido después de purificación. Este compuesto se trata luego a -30°C con una base apropiada, anhídrido triflico y luego un diaminoácido apropiadamente protegido en un solvente apropiado para dar el compuesto deseado después de purificación. Después de la separación de la parte éster

con paladio 0) en un solvente apropiado, el compuesto se trata con EDCI y una base en un solvente apropiado para dar el compuesto deseado después de purificación. La separación del grupo protector Fmoc por tratamiento con una base adecuada da el producto deseado. La amina libre se trata luego en presencia de una base soportada por polímero adecuada con cloruros de sulfonilo, cloruros ácidos o isocianatos para dar los compuestos deseados después de purificación. La remoción del grupo Boc-protector con ácido en un solvente adecuado da los compuestos finales deseados después de purificación. -----

Comenzando con los enantiómeros de los derivados de aminoácidos indicados más arriba, y procediendo de acuerdo con los procedimientos generales como se describió más arriba, se pueden preparar los derivados de piperazinona enantioméricos. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos con piperazinonas con puente de esta invención con  $R^{13a,b} = (=O)$ . -----

ESQUEMA 13 -----



Después de remover el grupo Fmoc del aminoácido comercialmente disponible con Et<sub>3</sub>NH, se trata la amina primaria en un solvente apropiado con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para dar los productos deseados. Alternativamente, el éster del hidroxiaminoácido N-Boc-prottegido, comercialmente disponible, se puede tratar con anhídrido del ácido trifluoroacético. La reacción de desplazamiento nucleófilo del triflato con aminas comercialmente disponibles da los productos deseados, después de saponificación de la parte éster con una base y purificación. Estos compuestos se tratan luego con EDCI y una base en un solvente adecuado para dar las amidas cíclicas después de purificación. Estos compuestos se convierten a los productos deseados removiendo el grupo Boc-protector. Estos compuestos se hacen reaccionar luego en un solvente adecuado con un sulfamidato cíclico, derivado de un derivado de serina, en presencia de una base. La saponificación del éster del producto de reacción

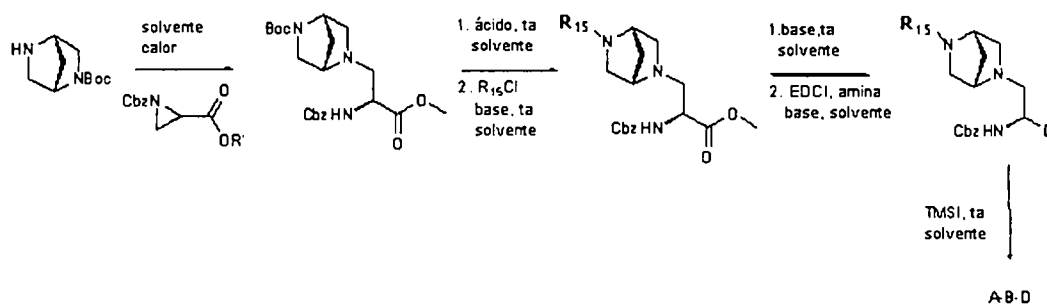
af  
x0

con una base adecuada da los compuestos ácidos deseados después de purificación. El tratamiento ulterior de los ácidos libres con EDCI en presencia de una base apropiada y un derivado de amina adecuado, seguido por la remoción ácida del grupo Boc-protector da los compuestos deseados después de purificación. -----

Comenzando con los enantiómeros del aminoácido y los derivados de amina indicados más arriba, y procediendo de acuerdo con los procedimientos generales como se describieron más arriba, se pueden preparar los derivados de piperazinona enantioméricos. -----

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos con piperazinas con puente de esta invención con  $R^{13a,b}$  y  $R^{14a,b} = H$ . -----

#### ESQUEMA 14 -----

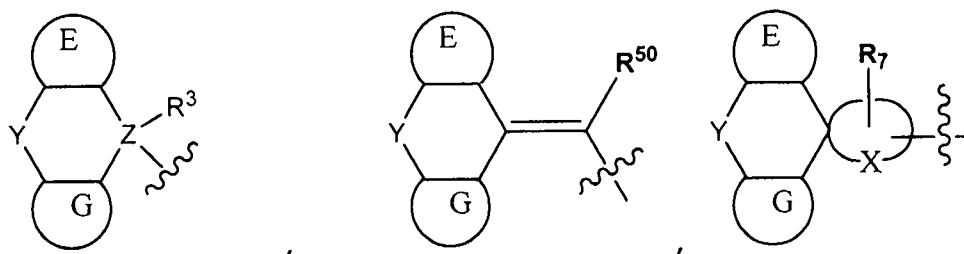


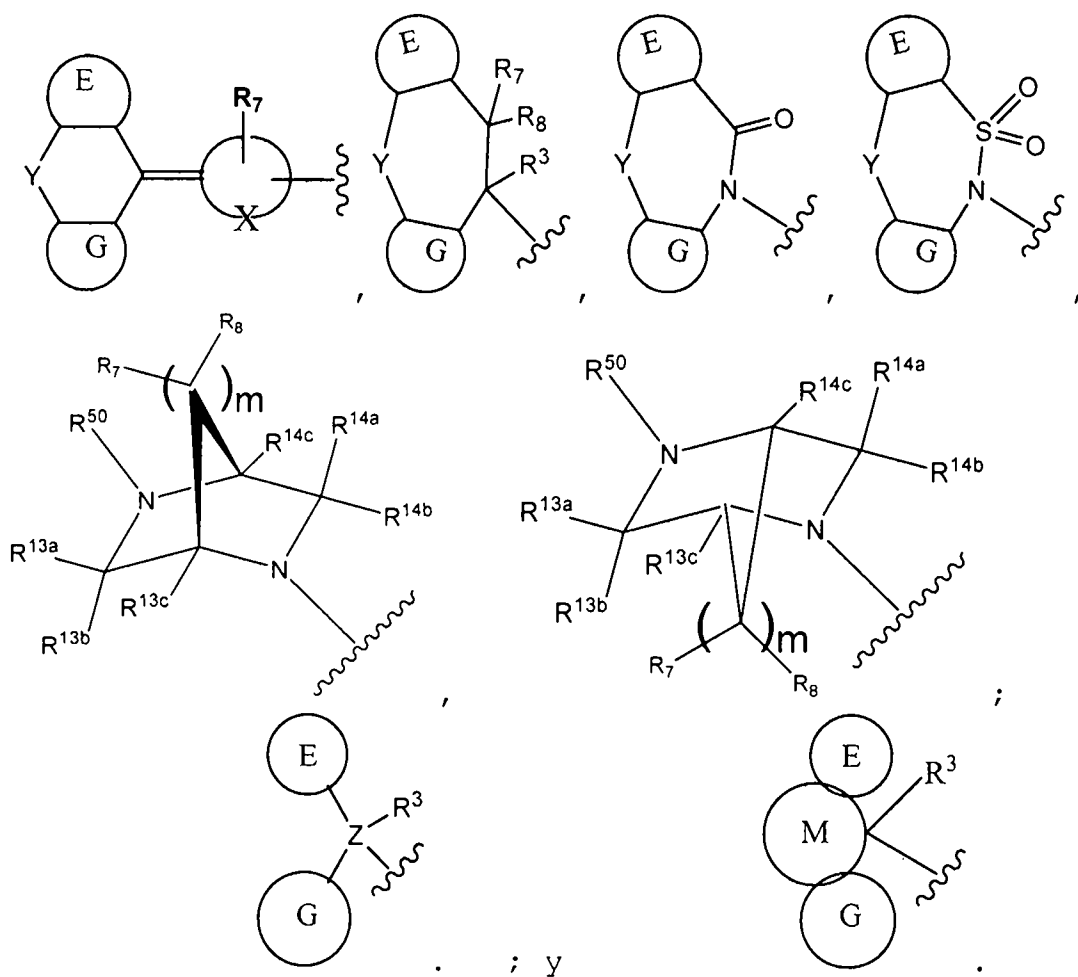
El derivado de piperazina con puente, comercialmente disponible, se trata con un éster de aziridina comercialmente disponible, en un solvente para dar el compuesto deseado después de purificación. Después de la

remoción ácida del grupo Boc-protector, el producto deseado reacciona en presencia de una base con un cloruro ácido o un cloruro de ácido sulfónico para dar los productos deseados después de purificación. Después de saponificación básica, se tratan los ácidos libres con EDCI en presencia de una base apropiada y un derivado de amina adecuado para dar los compuestos deseados después de purificación. El grupo Cbz-protector se remueve luego por tratamiento con TMSI y purificación subsiguiente para dar los compuestos finales deseados. -----

Comenzando con los enantiómeros de los derivados de amina y aziridina indicados más arriba, y procediendo de acuerdo con los procedimientos generales como se describió más arriba, se pueden preparar los derivados de piperazina enantioméricos. -----

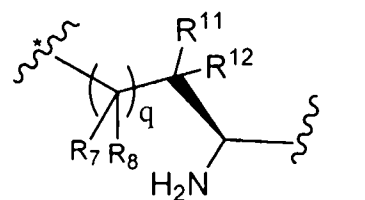
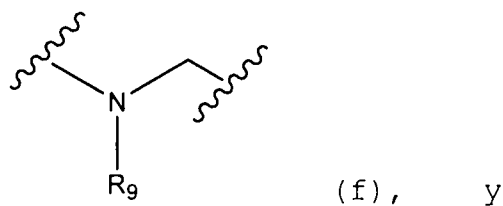
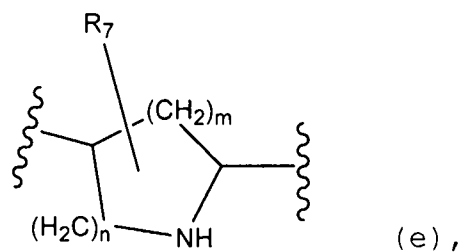
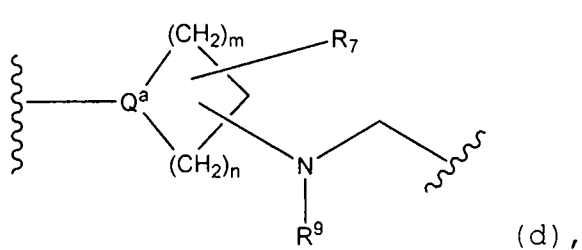
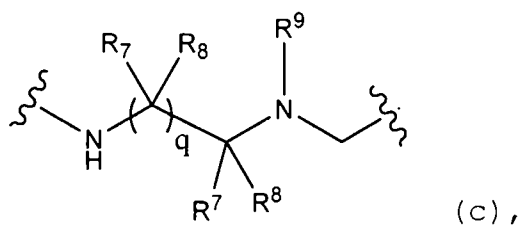
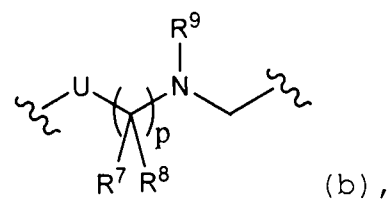
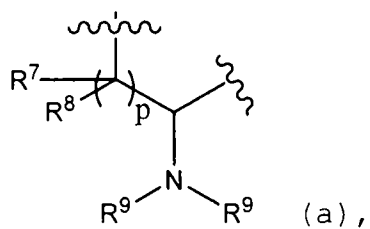
Como se puede ver de los esquemas genéricos, cada una de las estructuras "B" se liga a las estructuras "A" en su lado izquierdo y a las estructuras "D" en su lado derecho como se ilustra más abajo. El compuesto A-B-D elige un "A" que incluye lo siguiente: -----



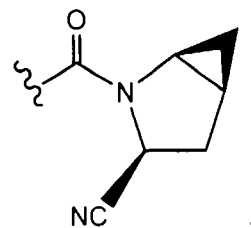
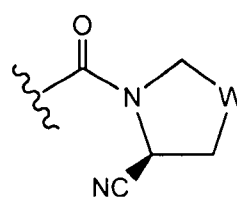
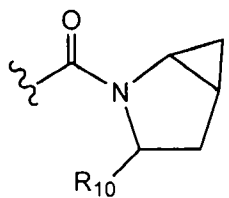
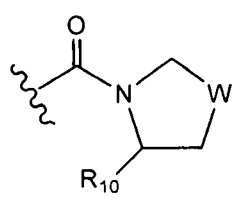


A es convenientemente -----

Las estructuras "B" son elegidas entre: -----



Convenientemente, B es una de las estructuras (a), (b), (c) y (d). Más convenientemente, B es la estructura (b). -----  
Las estructuras "D" se eligen entre: -----



Los sustituyentes son seleccionados como sigue: -----

- E, G y M representan un sistema de tres anillos en donde M comparte dos átomos de carbono con cada uno de E y G; ---

- E y G son seleccionados cada uno independientemente entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros; heteroarilo de 6 miembros; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros; y un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros; convenientemente E y G son fenilo sustituido; M es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, o un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros. -----

- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ; -----

- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ; -----

- X e Y son divalentes y son cada uno independientemente: un enlace,  $CR^4R^5$ , O,  $NR^4$ , S,  $S=O$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)NR^4-$ ,  $-C(R^4R^5)O-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4$ ,  $NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4$ ,  $NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ; o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,



$\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)-NH-CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6\text{)-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden ser todos opcionalmente sustituidos. Convenientemente,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  pueden ser definidos independientemente como  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CN}$  o  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ . -----  
 $-\text{R}^3$  está ausente o es halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC(O)R}^4$ ,  $\text{OC(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C(O)R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$

$C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ ,  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Convenientemente,  $R^3$  está ausente o es  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CN$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $R^5$ , arilo,  $NH(C=O)R^4$ ,  $NH(SO_2)R^4$ , heteroarilo  $-SO_3H$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $R^5$ , arilo,  $NH(C=O)R^4$ , or  $NH(SO_2)R^4$ , y más convenientemente,  $R^3$  es  $-CONR^4R^5$  o tetrazolilo. -----  
 -  $R^a$  es hidrógeno,  $CN$ ,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ; -----  
 -  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son en cada caso, cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,

heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbon y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido. Convenientemente,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente -H o alquilo. -----

-  $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----

-  $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso, cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,

$(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos. Convenientemente,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente H o alquilo. -----  
 -  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo, convenientemente H. -----  
 -  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos. Convenientemente  $R^{10}$  es CN. -----

-  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde

alquilo,                      cicloalquilo,                      cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo,              fluoroalquilo,              heterocicloalquil-  
alquilo,              alqueno,              alquino,              arilo,              heteroarilo,  
arilalquilo,              heteroarilalquilo,              alcoxialquilo              y  
aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos  
son = O; -----  
-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son  
= O; -----  
-  $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----  
-  $Q^a$  es CH o N; -----  
-  $Q^b$  es CH o N; -----  
- U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)-_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  
 $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  
 $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  
 $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  
 $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ,  
o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo,  
cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales  
pueden ser opcionalmente sustituidos. Convenientemente, U  
es  $CH_2$ . -----  
- W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----  
- Z es C o N; -----  
- m es 1, o 2; -----  
- n es 0, 1, o 2; -----

- p es 0 a 6; -----
- q es 0 a 6; y -----
- t es 0, 1, o 2. -----

### **Ejemplos** -----

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales, mezclas enantioméricas y enantiómeros, tautómeros, atropisómeros y rotámeros individuales, incluyéndose todas las formas isoméricas en la presente invención. Los compuestos descritos en esta invención que contienen enlaces dobles olefínicos incluyen a los isómeros geométricos E y Z. También están incluidas en esta invención todas las formas de sales, polimorfos, hidratos y solvatos. Todos los compuestos arriba mencionados están incluidos dentro del alcance de la invención. -----

La actividad inhibidora de la DPP-IV de los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la presente invención puede ser medida usando cualquier ensayo adecuado conocido en el arte. Se describe un ensayo estándar *in vitro* para medir la actividad inhibidora de la DPP-IV. -----

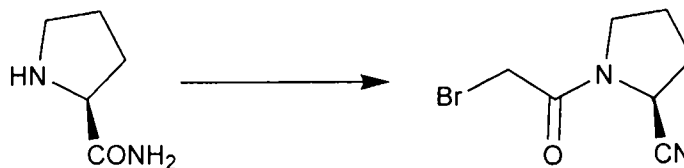
La síntesis de los compuestos inhibidores de la DPP-IV de la invención y su ensayo de actividad biológica se describen en los siguientes ejemplos que no pretenden ser

limitativos de ninguna manera. -----

EJEMPLOS Y MÉTODOS -----

Todos los reactivos y solventes fueron obtenidos de fuentes comerciales y usados sin purificación ulterior. Los espectros de protones ( $^1\text{H}$ ) fueron registrados en un espectrómetro de NMR de 250 MHz en solventes deuterados. La cromatografía se realizó usando gel de sílice Roth (Si 60, 0,06-0,2 mm) y solventes orgánicos adecuados como se indica en los ejemplos específicos. Para la cromatografía flash se usó gel de sílice Roth (Si 60, 0,04-0,063 mm). La cromatografía en capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice con detección UV. La cromatografía en capa delgada preparativa (TLC-Prep) se realizó con placas de gel de sílice de 0,5 mm o 1 mm (Merck Si 60, F<sub>254</sub>) y los solventes indicados en los ejemplos específicos. ----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1 -----



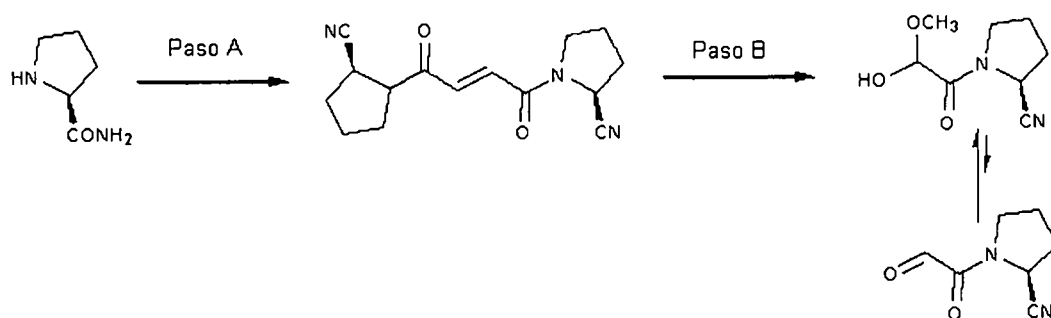
La prolinamida comercialmente disponible (5 g) se trató primero con bromuro de bromacetilo (4,2 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego con anhídrido del ácido trifluoracético en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como se describió en la WO 98/19998 para dar el compuesto



del título (7,85 g; 83%). -----

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,05-2,40 (m, 4H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,70-4,86 (m, 1H). -----

### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2 -----



### Paso A -----

L-prolinamida (25 g) comercialmente disponible se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1200 ml) y trietilamina (30 ml) y se agregó 4-dimetilaminopiridina (1,9 g). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con cloruro de fumarilo (11,7 ml). La mezcla oscura se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se agregó de a gotas TFAA (77 ml) con agitación y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 a 2 días. Se agregó hielo (500 g) seguido por la adición cuidadosa de  $\text{NaHCO}_3$  sat. (600 ml). Después que cesó la evolución de gas, se separó la fase orgánica y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (350 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (350 ml), y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (28,6 g; 98%). -

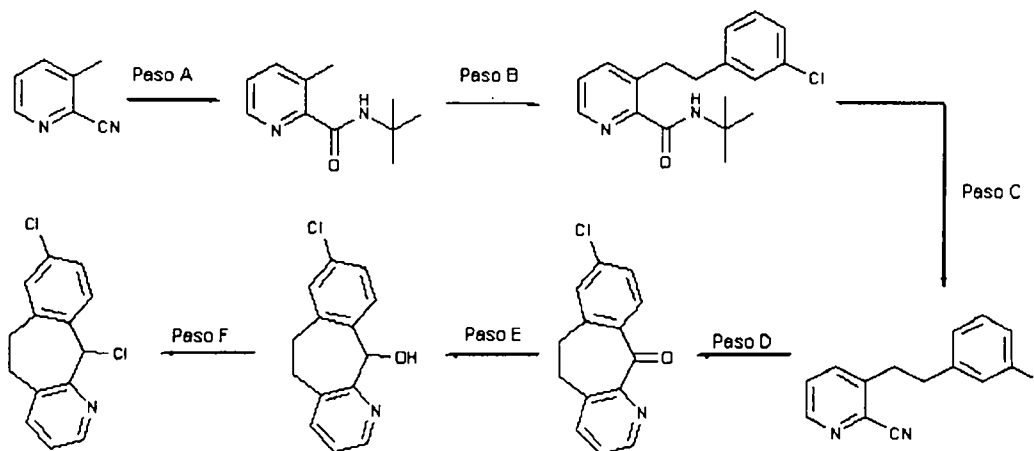
$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,12-2,30 (m, 8H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,73-3,89 (m, 2 H), 4,72-4,83 (m, 2H), 7,26 (s, 2H). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (9,6 g) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (90 ml) y MeOH (90 ml) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . A  $-78^\circ\text{C}$  se pasó un flujo lento de ozono (que provenía de un cilindro de  $\text{O}_2$ ) a través de la mezcla durante 3 hs. La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  y se agregó sulfuro de dimetilo (6 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, se dejó llegar a T.A. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:0  $\rightarrow$  92:8) para dar el compuesto del título como una mezcla del aldehído y metoxi hemiacetal en una relación de  $\sim 1:9$  (8,9 g; 69 %). -----

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 2,10-2,38 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,60-3,84 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,5 (s, 9/10H), 7,9 (s, 1/10 H). --

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3 -----



Paso A -----

La 2-ciano-3-metilo piridina (25 g) comercialmente disponible se disolvió en t-butanol (50 ml) y se agitó a 80°C. Se agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (25 ml) durante un período de 45 minutos. Después de la adición completa del ácido se continuó agitando a 80°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y tolueno (125 ml). El pH se ajustó a 10 con amoníaco acuoso al 25% (110 ml). La fase orgánica separada se concentró al vacío dando el producto deseado (27 g, 90%).

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,4 (s, 9H), 2,7 (s, 3H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (s br, 1H), 8,4 (m, 1 H). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A (12 g) indicado más arriba se disolvió en THF (150 ml) y se enfrió a -64°C. Se agregó n-butililitio (1,6 M en hexano, 77 ml) durante un período de 30 min. Después de la adición de bromuro de sodio (0,6 g) se continuó agitando durante 30 min a -64°C. Se agregó cloruro de m-clorobencilo (11 g) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -55°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a -60°C y durante otras 2 hs a -10°C. Subsiguientemente, la reacción se enfrió bruscamente con agua (100 ml) y se concentró. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío dando el compuesto del

título (22 g; 82 %). -----

$^1\text{HNMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,4 (s, 9H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 8,0 (s br, 1H), 8,4 (m, 1 H). -----

Paso C -----

El compuesto del título del Paso B (21,5 g) indicado más arriba se disolvió en oxicloruro de fósforo (80 ml) y se sometió a reflujo durante 5 hs. La reacción se concentró y neutralizó con NaOH acuoso al 50%. El sólido se separó y se lavó con isopropanol caliente para dar el compuesto del título (10,4 g; 63 %). -----

$^1\text{HNMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 1 H)

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C (10 g) indicado más arriba se disolvió en ácido trifluorosulfónico (80 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Se agregó a T.A. Se agregó de a gotas HCl acuoso 6N (80 ml). La reacción se sometió a reflujo durante 1 h y subsiguientemente, se vertió sobre hielo. Después de neutralización con NaOH acuoso al 50% se separó el precipitado, se lavó con agua y se recristalizó a partir de isopropanol/agua (3.1) dando el compuesto del título. La solución madre se concentró y el residuo se lavó con agua y cloroformo para dar compuesto del título adicional (9,4 g; 94%). -----

$^1\text{HNMR}$   $\delta$  ( $\text{MeOD-d}_4$ ) 3,3-3,4 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,5 (m,

2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (d, 1H). -----

Paso E -----

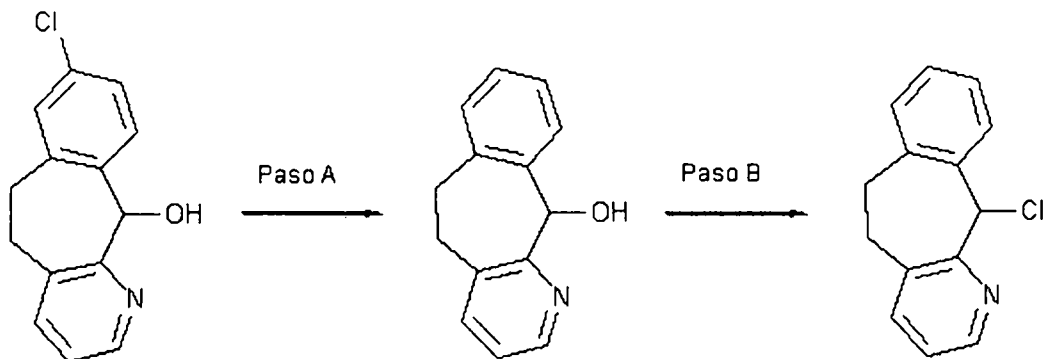
El compuesto del título del Paso D (700 mg) indicado más arriba se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó NaBH<sub>4</sub> (95 mg) en una porción. La mezcla se dejó calentar a T.A. y se agitó durante 1 h. La reacción se acidificó con HCl 1N y subsiguientemente, se llevó a pH 12 con NaOH 1N. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró dando el compuesto del título (705 mg; 100%). -----

<sup>1</sup>HNMR δ (MeOD-d<sub>4</sub>) 3,0-3,4 (m, 4H), 6,1 (s, 1H), 7,1.7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,3-8,4 (m, 1H). -----

Paso F -----

El compuesto del título del Paso E (370 mg) indicado más arriba se disolvió en tolueno (5 ml) y se enfrió a -15°C. Se agregó lentamente cloruro de tionilo (286 mg) y la reacción se dejó llegar a T.A. y actuar durante la noche. La solución se neutralizó con trietilamina y se usó directamente en el paso siguiente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4 -----



#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 3 Paso E (285 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y Pd/C al 10% (100 mg) y se agregó formiato de amonio (916 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 hs. Subsiguientemente, la reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con cloroformo (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano 1:4) para dar el compuesto del título (200 mg; 82 %). -----

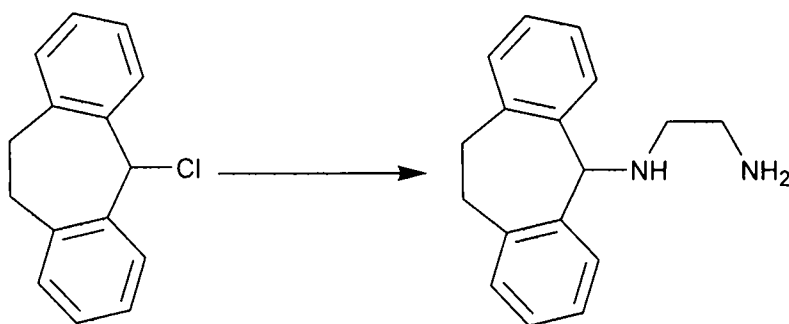
<sup>1</sup>HNMR δ (MeOD-d<sub>4</sub>) 2,9-3,1 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 1 H), 8,3 (m, 1 H). -----

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A (200 mg) indicado más arriba se disolvió en tolueno (5 ml) y se enfrió a -15°C. Se agregó lentamente cloruro de tionilo (235 mg) y la reacción se dejó llegar a T.A. y actuar durante la noche. La solución se neutralizó con trietilamina usada

directamente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5 -----

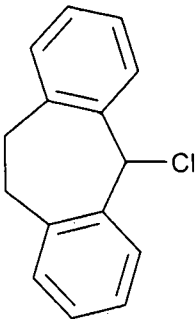
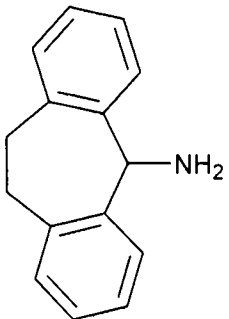
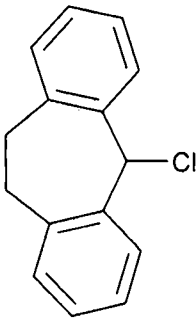
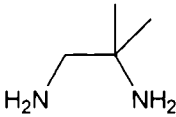
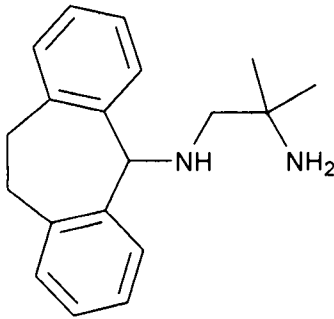
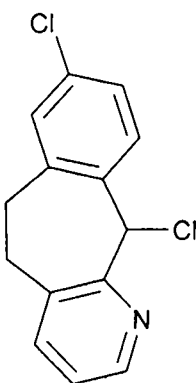
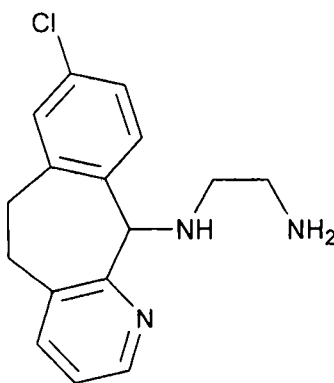


A una solución enfriada ( $12^{\circ}\text{C}$ ) de etilendiamina comercialmente disponible (30 ml) se agregó dentro de 5 min cloruro de dibenzosuberilo que se puede obtener comercialmente (3,3 g). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y luego se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,8 g). Después de 30 min adicionales a T.A., la mezcla se filtró, las sales se lavaron con 5 ml de etilendiamina y se concentraron los filtrados. El residuo se disolvió en 80 ml de EtOAc, 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 5 ml de solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (3,4 g; 93%;  $\text{MH}^+ = 253$ ).-----

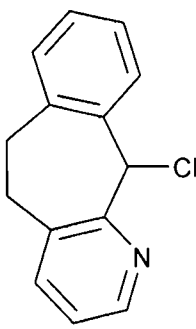
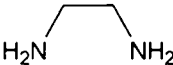
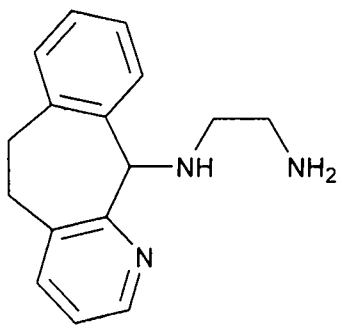
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 6-9 -----

Los compuestos del título de los Ejemplos de preparación 6 a 9 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 5 usando los cloruros y aminos como se indica en la Tabla más abajo. En caso de que los cloruros no se disolvieran en las aminos después de 10 min,

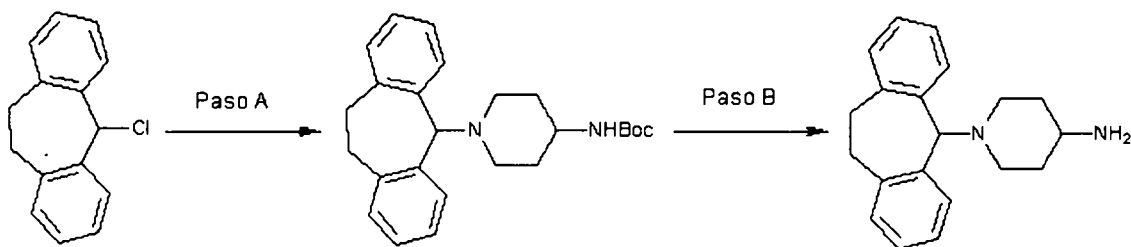
se agregó CH<sub>3</sub>CN o THF hasta que se obtuvo una solución clara. -----

| Ejemplo de preparación | Cloruro                                                                             | Amina                                                                               | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. MH <sup>+</sup>                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6                      |   | NH <sub>4</sub> OH                                                                  |   | 1. 61%<br>2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) 2,0 (s, 2H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,36-7,41 (m, 2H) |
| 7                      |  |  |  | 1. 97%<br>2. 281                                                                                                                                             |
| 8                      |  |  |  | 1. 60%<br>2. 288                                                                                                                                             |



|   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 |  |  |  | 1. 78%<br>2. $^1\text{H-NMR}$ $\delta$<br>( $\text{CD}_3\text{OD}$ )<br>2.6-2.8<br>(m, 4H),<br>3.0-3.2<br>(m, 2H),<br>3.3-3.6<br>(m, 2H),<br>5.2 (s,<br>1H), 7.1-<br>7.2 (m,<br>4H), 7.3-<br>7.4 (m,<br>1H), 7.5<br>(m, 1H),<br>8.2-8.3<br>(m, 1H) |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 10-----



#### Paso A -----

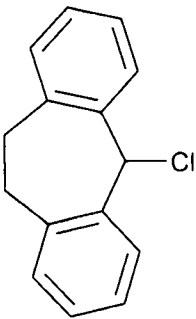
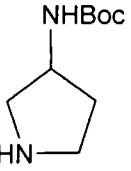
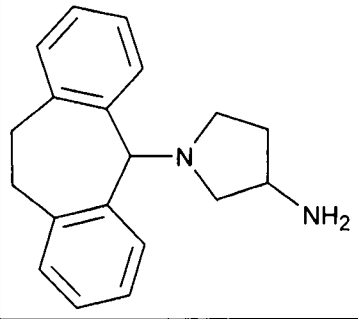
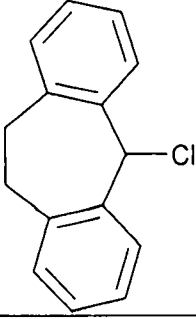
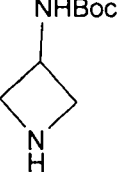
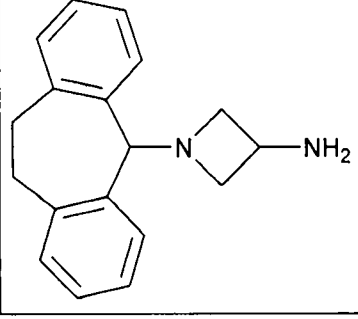
Cloruro de dibenzosuberilo comercialmente disponible (300 mg) y 4-N-Boc-amino-piperidina (290 mg) se suspendieron en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml). Después de 10 min se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (545 mg) y la mezcla se agitó a T.A. durante 3 hs. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (460 mg; 89%;  $\text{MH}^+ = 393$ ).-----

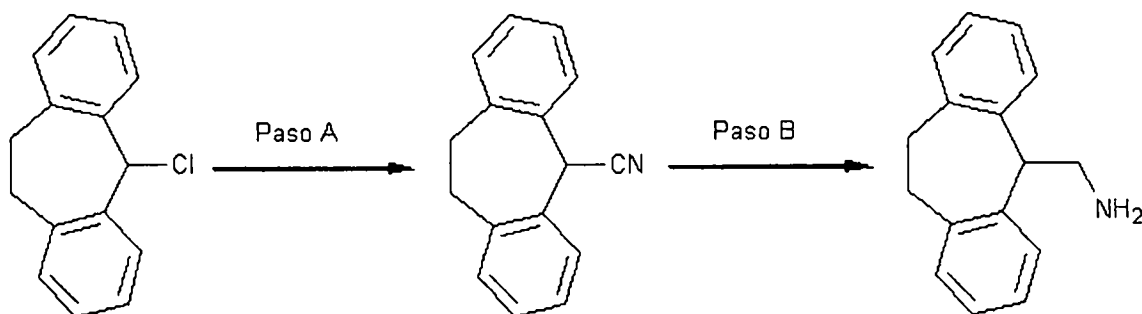
#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (460 mg) se disolvió en una solución de HCl 4M en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 hs y se concentró para dar el compuesto del título (335 mg; 97%;  $MH^+ = 293$ ). -

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 11-12 -----

Los compuestos del título de los Ejemplos de preparación 11 y 12 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 10 usando los cloruros y aminas como se indica en la Tabla a continuación. -----

| Ejemplo de preparación | Cloruro                                                                             | Amina                                                                               | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. $MH^+$ |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 11                     |  |  |  | 1. 64%<br>2. 279            |
| 12                     |  |  |  | 1. 56%<br>2. 265            |

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 13-----

----- P  
Paso A -----

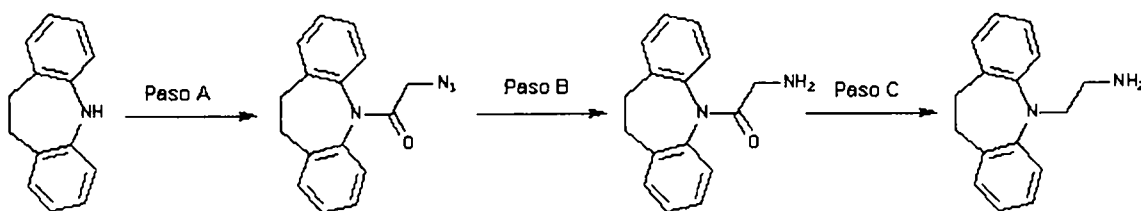
A una suspensión de AgCN (4,7 g) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) bajo nitrógeno se agregó a T.A. una solución de cloruro de dibenzosuberilo disponible comercialmente (6 g) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) y benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hs, se enfrió a T.A. y se filtró. Las sales se lavaron con 20 ml de CH<sub>3</sub>CN y se concentraron los filtrados. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para dar el compuesto del título (5 g; 87%; MNa<sup>+</sup> = 242). -----

Paso B -----

Una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (360 mg) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) se trató lentamente con una solución de AlCl<sub>3</sub> (950 mg) en Et<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 10 min y luego se agregó el compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1.03 g) dentro de 5 min. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 min y luego se sometió a reflujo durante 8 hs.

Después de la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 ml), la mezcla se filtró y las sales se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (157 mg; 15%;  $\text{MH}^+ = 224$ ). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 14 -----



#### Paso A -----

A una solución de iminodibencilo (5 g) en tolueno (25 ml) disponible comercialmente se agregó bromuro de bromoacetilo disponible comercialmente (4,35 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs 30 min, se enfrió y se concentró. Una porción de producto crudo (800 mg) se disolvió en DMA (6 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (815 mg). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se trató con  $\text{EtOAc}$ /ciclohexano (1:9) (2 ml), se sonicó durante 2 min y se removieron los solventes por medio de una jeringa. El residuo se secó para dar el compuesto del título (483 mg; 69%;  $\text{MH}^+ = 279$ ). -----

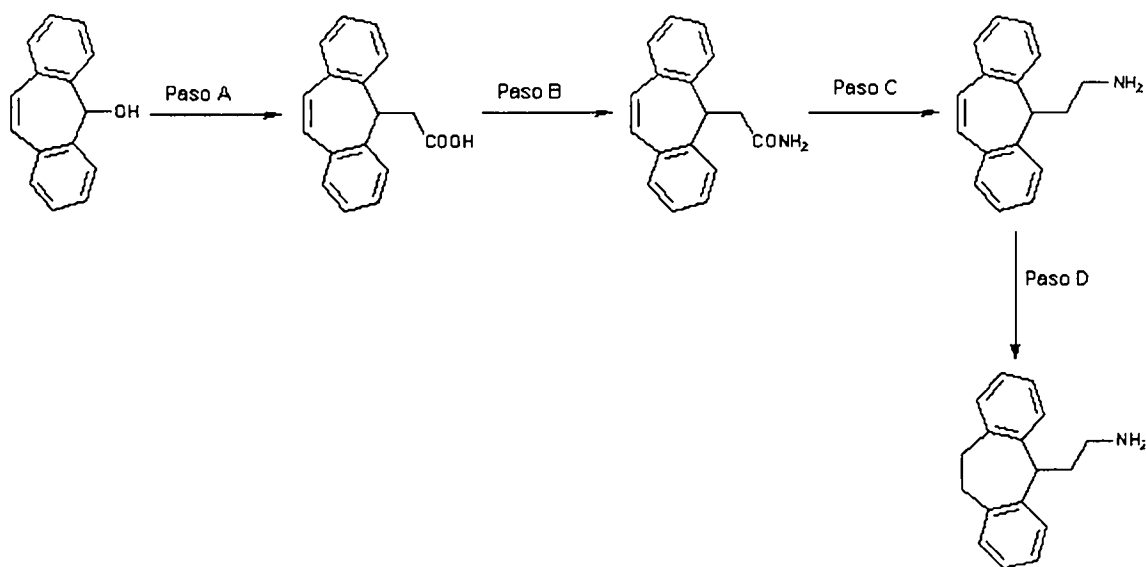
Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (483 mg) se disolvió en MeOH (25 ml) y se agregó Pd/C al 10% (100 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (415 mg; 95%; MH<sup>+</sup> = 253).-----

Paso C -----

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (242 mg) en THF (6 ml) se agregó una solución del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (322 mg) en THF (6 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs 30 min. La mezcla se enfrió a 0°C, se enfrió bruscamente con H<sub>2</sub>O (0,3 ml) y se diluyó con una solución de NH<sub>4</sub>OH al 15% (0,3 ml) y H<sub>2</sub>O (0,8 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 45 min, se filtró y las sales se lavaron con THF (8 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (79 mg; 26%; MH<sup>+</sup> = 239).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 15 -----



P

Paso A

Una mezcla de dibenzosuberanol disponible comercialmente (1,5 g) y ácido malónico (830 mg) se calentó a 160-170°C durante 2 hs. Se agregó una mezcla de H<sub>2</sub>O (5 ml) y HCl 0,1M (5 ml) y la mezcla se enfrió a T.A.. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (775 mg; 43%; MNa<sup>+</sup> = 273).

Paso B

Una mezcla del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (775 mg) y trietilamina (0,59 ml) en THF (20 ml) se enfrió a -40°C y se trató con cloroformato de isobutilo. Después de agitar a -40°C durante 1 h, la mezcla se filtró

y las sales se lavaron con THF (5 ml). Los filtrados se trataron luego a 0°C con NH<sub>4</sub>OH al 25% (15 ml) durante 1 h 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se trató con CHCl<sub>3</sub> (1,5 ml), el solvente se removió por medio de una jeringa y el residuo se secó para dar el compuesto del título (677 mg; 88%; MH<sup>+</sup> = 250).-----

Paso C -----

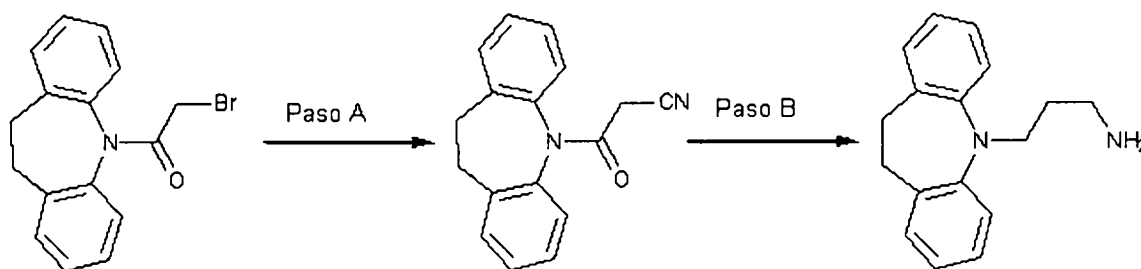
A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (513 mg) en THF (15 ml) se agregó una solución del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (677 mg) en THF (25 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs. La mezcla se enfrió a 0°C, se enfrió bruscamente con H<sub>2</sub>O (0,65 ml) y se diluyó con una solución de NaOH 4M (2,5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 45 min, se filtró y las sales se lavaron con THF (15 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (560 mg; 88%; MH<sup>+</sup> = 236).-

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (350 mg) se disolvió en MeOH (15 ml) y Pd/C al 10% (300 mg) y se agregó HCl 1M (1,5 ml). La mezcla se hidrogenó durante la noche, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml). La fase orgánica se

separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (232 mg; 66%;  $\text{MH}^+ = 238$ ). -

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 16 -----



Paso A -----

El intermediario del Ejemplo de preparación 14 Paso A (1 g) se disolvió en DMA (6 ml) y se trató con NaCN (368 mg). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se diluyó con EtOAc (50 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (282 mg; 34%;  $\text{MH}^+ = 263$ ). -----

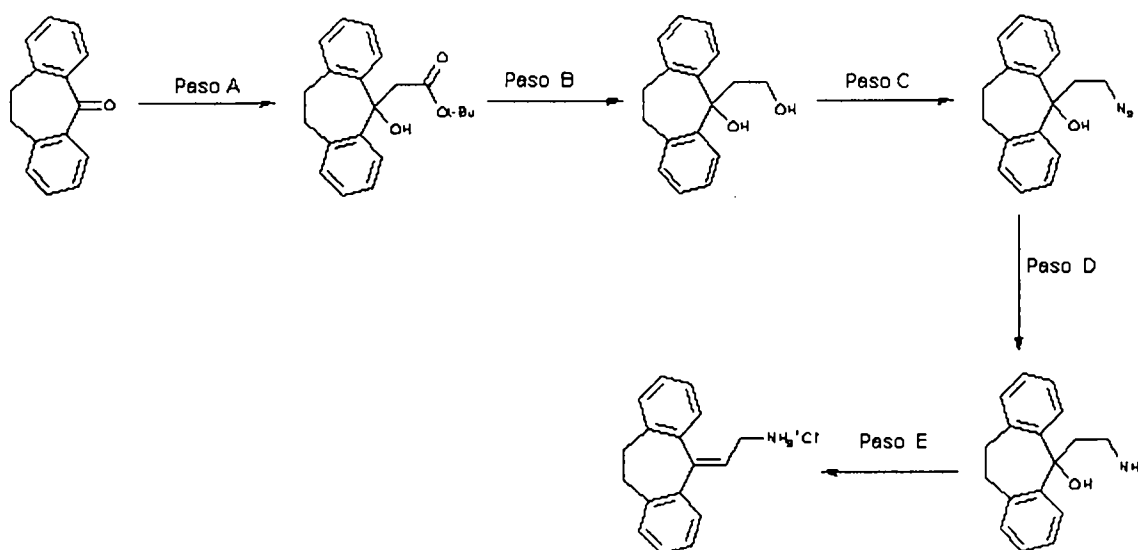
Paso B -----

A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (123 mg) en THF (6 ml) se agregó una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (282 mg) en THF (6 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 hs, se enfrió a 0°C y se trató con  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 ml) y NaOH 4M (0,8 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 45 min, se trató con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. El filtrado se



concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (32 mg; 12%;  $\text{MH}^+ = 253$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 17 -----



#### Paso A -----

A una suspensión de magnesio (701 mg) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (7 ml) se agregó lentamente bromuro de etilo (2,15 ml). Después de la formación del reactivo de Grignard, la mezcla se enfrió a  $5^\circ\text{C}$  y se agregó lentamente una solución de dietilamina (3 ml) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 min, se enfrió a  $5^\circ\text{C}$  y se trató con una mezcla de dibenzosuberona disponible comercialmente (3 g) y tert-butilacetato (1,95 ml) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs, se enfrió a T.A. y se vertió sobre agua helada que contenía un exceso de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para dar el compuesto del título (3.5 g; 75%;  $\text{MNa}^+ = 347$ ). -----

Paso B -----

A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (346 mg) en THF (12 ml) se agregó una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (2 g) en THF (12 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con NaOH 4M (4,5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 45 min y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 3:7) para dar el compuesto del título (937 mg; 60%;  $\text{MNa}^+ = 277$ ). -----

Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (937 mg) se disolvió en benceno (1,5 ml) y piridina (1,5 ml). La mezcla se enfrió a  $5^\circ\text{C}$  y se trató con una solución de cloruro de p-tosilo en benceno (1,5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 7 hs, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (10 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se

concentró. El intermediario crudo se disolvió en DMA (9 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (1,2 g). La mezcla se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante la noche y se removió el DMA. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:4) para dar el compuesto del título (704 mg; 68%;  $\text{MNa}^+ = 302$ ).-----

Paso D -----

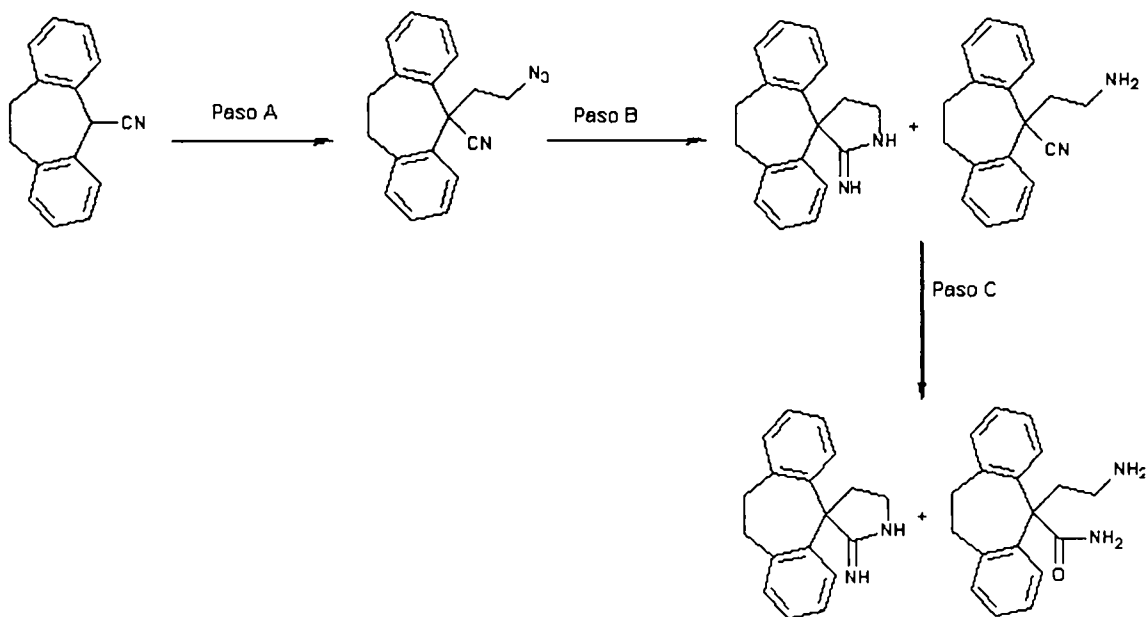
El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (200 mg) se disolvió en MeOH (8 ml) y se agregó Pd/C al 10% (40 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h 30 min, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título (175 mg; 96%;  $\text{MH}^+ = 254$ ).-----

Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (75 mg) se disolvió en EtOH (1 ml) y se agregó una solución 4M de HCl en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 hs y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (67 mg; 96%;  $\text{M}^+ - \text{NH}_3 = 219$ ).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 18 -----

-----



#### Paso A

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 13 Paso A (1,1 g) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó a una suspensión de NaH (132 mg) en THF (5 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h, se enfrió a T.A. y se trató con 1,2-dibromoetano (0,9 ml) en THF (1 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 hs, se enfrió a T.A. y se filtró. Las sales se lavaron con THF (5 ml) y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió en DMA (12 ml) y se trató con NaN<sub>3</sub> (1,6 g). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se removió el DMA. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo

se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para dar el compuesto del título (1.14 g; 78%;  $MH^+ = 289$ ).-----

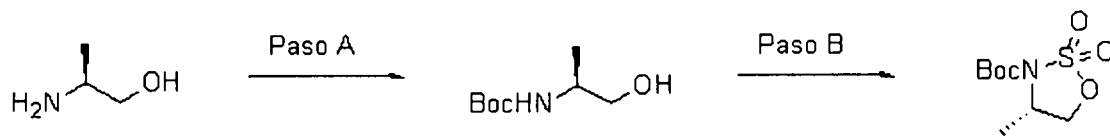
Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (510 mg) se disolvió en MeOH (20 ml) y se agregó Pd/C al 10% (150 mg) y HCl 2M (0.9 ml). La mezcla se hidrogenó durante 1 h 30 min, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2$ /MeOH, 95:5 a  $CH_2Cl_2$ /MeOH, 4:1) para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica (450 mg; 96%;  $MH^+ = 263$ ). -----

Paso C -----

Los compuestos del título del Paso B indicado más arriba (350 mg) se trataron con 2 ml de  $H_2SO_4$  al 57%. La mezcla se calentó a  $100^\circ C$  durante 3 hs, se enfrió a R.A. y se diluyó con  $H_2O$  (10 ml). La mezcla se alcalinizó (pH ~11) agregando NaOH al 10% y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2$ /MeOH, 9:1 a  $CH_2Cl_2$ /MeOH ( $NH_3$  7M), 9:1) para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica (223 mg; 60%;  $MH^+ = 281$ ).--

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 19 -----



#### Paso A -----

(S)-2-Aminopropan-1-ol (2,0 g) disponible comercialmente se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se agregó Boc<sub>2</sub>O (6,4 g). Después de agitar durante 4 hs a temperatura ambiente se removió el solvente para dar el compuesto del título (4,7 g, 99%). -----

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,40 (s, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,80 (s, 1H). -----

#### Paso B -----

Se disolvió imidazol (4,1 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se enfrió a 0°C. Cloruro de tionilo (1,3 ml) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agregó de a gotas y la suspensión resultante se dejó calentar a T.A. Se continuó agitando durante 1 h a T.A. y luego se enfrió la mezcla a -78°C. Se agregó una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1,8 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) durante un período de 1 h y la mezcla resultante se dejó calentar a T.A. y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el auxiliar de filtrado se lavó bien con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a un volumen de aprox. 100 ml. -----

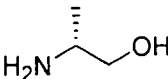
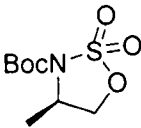
Se agregó una solución de NaIO<sub>4</sub> (4,3 g) en agua (100 ml) y

la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó Ru(IV)O<sub>2</sub> hidrato (150 mg) y la suspensión negra se agitó durante 2 hs a 0°C. Se calentó luego a T.A. y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se filtró. El tratamiento del filtrado con carbón activado (2 g) durante 30 min removi6 trazas de rulanium. La mezcla se filtró nuevamente y se evaporó para dar el compuesto del título (1,5 g, 63%). -----

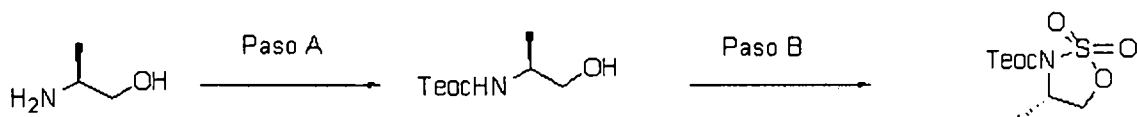
<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 20 -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 19 usando el aminoalcohol como se indicó en la Tabla a continuación. -----

| Ejemplo de preparación | Aminoalcohol                                                                        | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. <sup>1</sup> H-NMR                                                                                              |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20                     |  |  | 1. 69%<br>2. <sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H). |

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 21 -----

Paso A

A una solución agitada del 2-(S)-amino propanol (17,4 g) disponible comercialmente en agua (200 ml) se agregó una solución de trietilamina (32 ml) en dioxano (200 ml). A la solución se agregó 1-[2-(trimetilsilil)etoxi-carboniloxi]-pirrolidin-2,5-diona (60 g) disponible comercialmente. La mezcla se agitó a T.A. durante la noche, luego se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con HCL 1N, y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 × 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y evaporó para dar el compuesto del título (44,2 g; 87%).

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,02 (s, 9H), 0,90-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 2,80 (br s, 1H), 3,40-3,80 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,85 (s, 1H).

Paso B

Se disolvió imidazol (96 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 ml) y se enfrió a 0°C. Se diluyó cloruro de tionilo (30,8 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) y se agregó de a gotas. La suspensión resultante se dejó calentar a T.A. Se continuó agitando durante 1 h a T.A. y luego se enfrió la mezcla a -78°C. La solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (44,2 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 ml) se agregó durante un período de 1 h y la mezcla resultante se dejó calentar a T.A. y se agitó



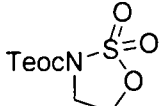
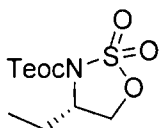
durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, el auxiliar de filtrado se lavó bien con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua (2 x 700 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a un volumen de aprox. 1000 ml. -----

Se agregó una solución de  $\text{NaIO}_4$  (100 g) en agua (1000 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se agregó  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 g) y la suspensión negra se agitó durante 2 hs a  $0^\circ\text{C}$ . Luego se calentó a T.A. y se agitó durante la noche. Las fases se separaron y la fase orgánica se trató con carbón granulado (~20 g). La mezcla se agitó durante aprox. 1 h, se filtró a través de celite y el filtrado se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (50,7 g, 89%). -----

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,35-4,45 (m, 3H), 4,65 (dd, 1H). -----

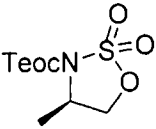
#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 22-23 -----

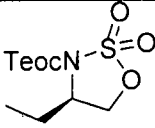
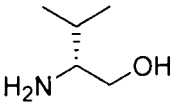
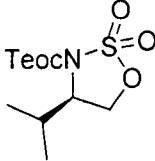
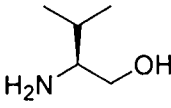
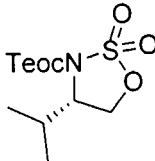
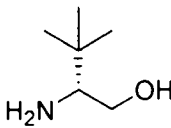
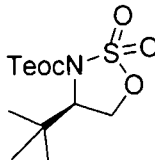
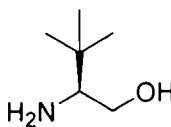
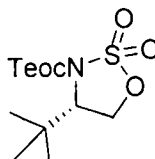
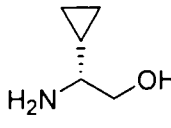
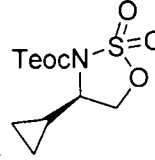
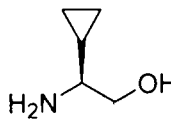
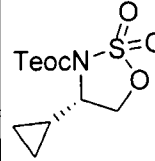
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 21 pero usando los aminoalcoholes como se indicó en la Tabla a continuación, se obtuvieron los compuestos del título. -----

| Ejemplo de preparación | Aminoalcohol              | Producto                                                                           | 1. Rendimiento<br>2. $^1\text{H-NMR}$                                                                                                                  |
|------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22                     | <chem>NCCO</chem>         |   | 1. 58%<br>2. $^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H). |
| 23                     | <chem>CC[C@H](N)CO</chem> |  | 1. 32%<br>(M + Na) <sup>+</sup> = 318                                                                                                                  |

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 24-46 -----

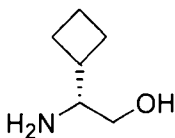
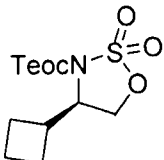
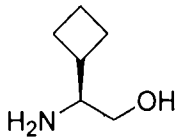
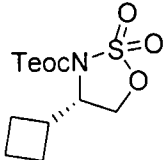
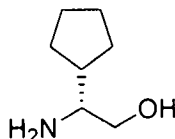
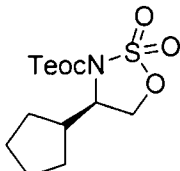
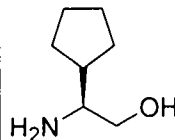
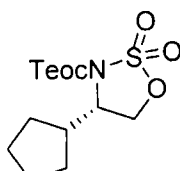
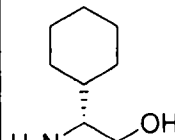
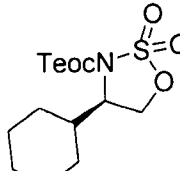
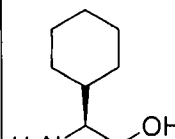
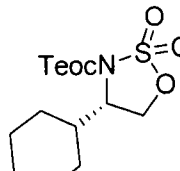
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 21 pero usando los aminoalcoholes como se indicó en la Tabla a continuación, se obtendrían los siguientes productos. -----

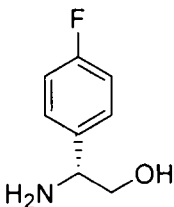
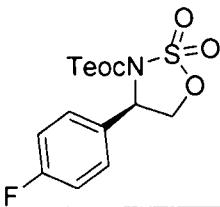
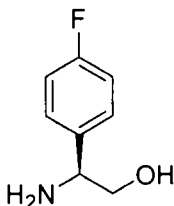
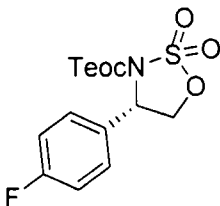
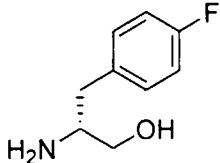
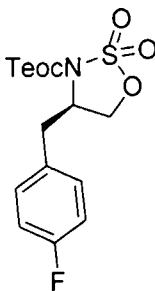
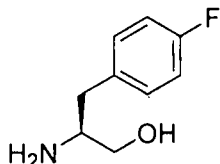
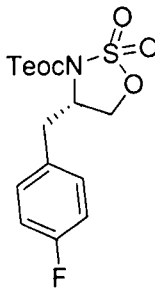
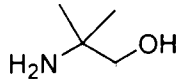
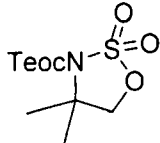
| Ejemplo de preparación | Aminoalcohol              | Producto                                                                             |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 24                     | <chem>N[C@H](C)CO</chem>  |  |
| 25                     | <chem>N[C@@H](C)CO</chem> |                                                                                      |

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |    |
| 26 |    |    |
| 27 |    |    |
| 28 |  |  |
| 29 |  |  |
| 30 |  |  |
| 31 |  |  |

137  
1130

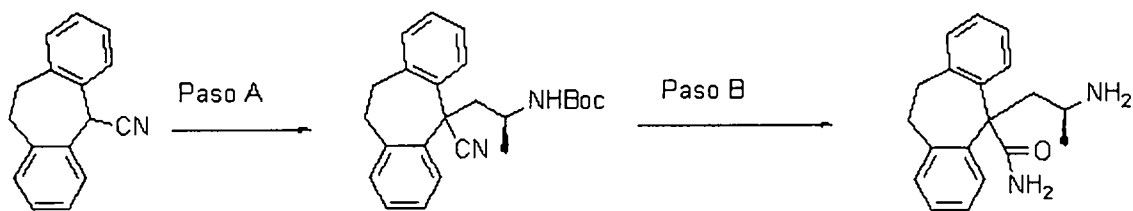
127

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |    |    |
| 33 |    |    |
| 34 |   |   |
| 35 |  |  |
| 36 |  |  |
| 37 |  |  |

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 |    |    |
| 39 |    |    |
| 40 |   |   |
| 41 |  |  |
| 42 |  |  |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 43 |  |  |
| 44 |  |  |
| 45 |  |  |
| 46 |  |  |

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 47



#### Paso A

Se agregó una suspensión de NaH (132 mg) en THF (10 ml) a una solución del Ejemplo de preparación 13 Paso A (1,1 g) en THF (20 ml) y se calentó a 60°C durante 1 h. Luego se enfrió la mezcla a 0°C y se agregó una solución del Ejemplo

de preparación 19 (1,2 g) en THF (10 ml). La suspensión se calentó a 60°C durante 4 hs y luego se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La remoción de los solventes y la cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 1:4) da el compuesto del título (1,7g, 90%, MH<sup>+</sup> = 377).-----

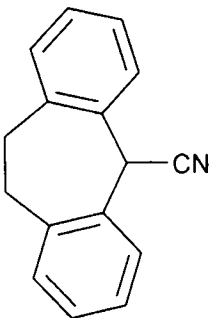
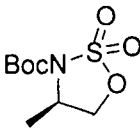
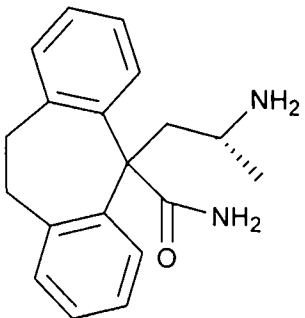
Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1,5 g) se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 57% y la solución se calentó a 100°C durante 2 hs. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se descartó y se agregó una solución acuosa de KOH al 50% a la fase acuosa hasta un pH > 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título. (600 mg, 53%). -----

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H). -----

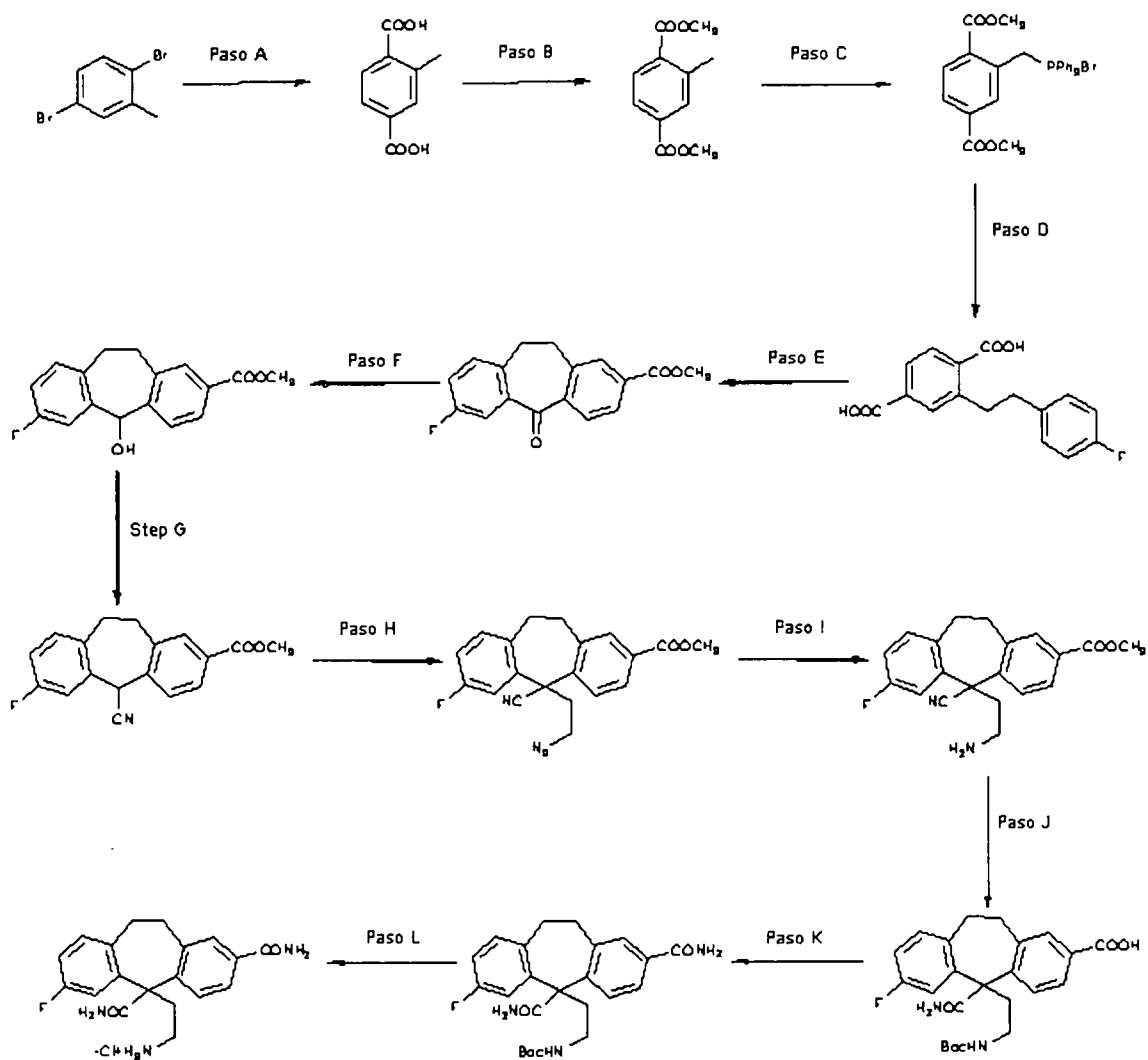
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 48 -----

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 47 usando el sulfamidato del Ejemplo de preparación 20 como se indica en la Tabla a continuación. -----

| Ej.de<br>prepa-<br>ración | Nitrilo                                                                            | Sulfami-<br>dato                                                                  | Producto                                                                            | 1. Rendi-<br>miento<br>2. <sup>1</sup> H-NMR                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48                        |  |  |  | 1. 80%<br>2. <sup>1</sup> H-NMR δ<br>(CDCl <sub>3</sub> ):<br>0,95 (d,<br>3H), 1,82<br>(s, 2H),<br>2,37-2,58<br>(m, 2H),<br>2,82-2,92<br>(m, 1H),<br>3,18 (s,<br>4H), 5,60<br>(s, 2H),<br>7,08-7,24<br>(m, 6H),<br>7,40-7,48<br>(m, 2H). |

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 49 -----





### Paso A

2,5-Dibromotolueno (8,28 ml) disponible comercialmente se disolvió en hexano (90 ml) y se trató con una solución 1,6M de butyllitio en hexano (160 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 20 hs, se enfrió a T.A. y se vertió sobre una mezcla de hielo seco en Et<sub>2</sub>O (750 ml). La mezcla se dejó calentar a T.A., se filtró y el precipitado se lavó con 90

ml de Et<sub>2</sub>O. El precipitado se tituló con 140 ml de ácido acético glacial para dar el compuesto del título (10 g; 92%). -----

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,58 (s, 3H), 7,80-7,90 (m, 3H). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (13 g) se suspendió en MeOH (300 ml) y se trató lentamente con cloruro de tionilo (15,7 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 hs para tornarse una solución clara. Los solventes se concentraron para dar el compuesto del título (13,3 g; 88%; MH<sup>+</sup> = 209). -----

Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (13,3 g) se disolvió en CCl<sub>4</sub> (500 ml) y se agregó N-bromosuccinimida (10,7 g) comercialmente disponible. La mezcla se calentó a 80°C y se agregó AIBN (327 mg) comercialmente disponible. La mezcla se irradió luego con una lamparita de 100 W y se calentó a 100-105° C durante 2 hs 30 min. La mezcla enfriada se filtró y el precipitado se lavó con 50 ml de CCl<sub>4</sub>. Los filtrados se concentraron y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (180 ml). La mezcla se trató con trifenilfosfina (16 g) y se calentó bajo reflujo durante 3 hs. La mezcla se concentró a ~100 ml y se agregó Et<sub>2</sub>O (500 ml). La mezcla se dejó descansar a T.A. durante 30 min, se filtró y el precipitado se lavó con Et<sub>2</sub>O (30 ml)

para dar el compuesto del título (20 g; 57%). -----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (20 g) se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (160 ml) y se agregó 4-fluorobenzaldehído (5,4 ml) comercialmente disponible. La mezcla se trató luego con DBN (10 ml) disponible comercialmente y se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (2 x 75 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{H}_2\text{O}$  (240 ml) y MeOH (20 ml) y se agregó KOH (20 g). La mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 hs, se enfrió a T.A. y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 75 ml). La fase acuosa se acidificó (pH ~1) agregando HCl conc., se filtró, el precipitado se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se secó al aire. El residuo se disolvió en MeOH (900 ml) y se agregó Pd/C al 10% (1,5 g). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró, el catalizador se lavó con MeOH (50 ml) y se concentró para dar el compuesto del título (8,6 g; 82%;  $\text{MH}^+ = 289$ ). -----

Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (1,44 g) se suspendió en sulfolano (9 ml) y se trató con ácido polifosfórico (30 g). La mezcla se calentó bajo  $\text{N}_2$  a  $170\text{--}175^\circ\text{C}$  durante 3 hs y se vertió sobre agua helada (150

ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con cloruro de tionilo (1 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto del título (960 mg; 67%;  $\text{MH}^+ = 285$ ).-----

Paso F -----

El compuesto del título del Paso E (1420 mg) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) y MeOH (20 ml) y se trató con  $\text{NaBH}_4$  (230 mg). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y se vertió sobre agua helada (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (1420 mg; 99%,  $\text{M}^+ + \text{Na} = 309$ ).-----

Paso G -----

El compuesto del título del Paso F indicado más arriba (1420 mg) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con cloruro de tionilo (0,91 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 16 hs y se concentró sin calentamiento. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (17 ml) y se trató con AgCN (785 mg). La mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 hs 30 min, se filtró y las sales

se lavaron con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto del título (1160 mg; 79%;  $\text{MH}^+ = 296$ ). -----

Paso H -----

El compuesto del título del Paso G indicado más arriba (1327 mg) se disolvió en THF (15 ml) degasificado y se agregó a una suspensión de NaH (119 mg) en THF (5 ml) degasificado. La mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 1 h 15 min y se enfrió a T.A. La mezcla se trató luego con 1,2-dibromoetano (0,81 ml) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 hs 30 min. La mezcla se enfrió a T.A., se diluyó con 100 ml de EtOAc, 10 ml de salmuera y 10 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se disolvió en DMA (10 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (720 mg). La mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 hs y se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con 0,1 m de HCl (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:4) para dar el compuesto del título (931 mg; 57%;  $\text{MH}^+ = 365$ ).-----

Paso I -----

El compuesto del título del Paso H indicado más arriba (1050 mg) se disolvió en MeOH (40 ml). La mezcla se trató

con HCl concentrado (0,25 ml) y Pd/C al 10% (250 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (20 ml). Los filtrados se concentraron para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica en una relación 9:1 (950 mg; 97%;  $MH^+ = 339$ ).-----

Paso J -----

Los compuestos del título del Paso I indicado más arriba (950 mg) se trataron con  $H_2SO_4$  al 57% (5 ml) y se calentaron bajo  $N_2$  a  $90^\circ C$  durante 3 hs. La mezcla se enfrió, se diluyó con  $H_2O$  (80 ml) y se alcalinizó (pH ~10) agregando NaOH al 50%. La mezcla se lavó con EtOAc (20 ml) y la fase acuosa se diluyó con dioxano (40 ml). La mezcla se trató con un exceso de  $Boc_2O$  y se agitó a T.A. durante 16 hs mientras se mantuvo el pH a pH ~10,0. La mezcla se acidificó a pH ~4,0 agregando HCl 1M y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 9:1) para eluir el producto colateral de la amidina cíclica, seguido por  $CH_2Cl_2/MeOH$  (4:1) para dar el compuesto del título (282 mg, 23%;  $MNa^+ = 465$ ).-----

Paso K -----

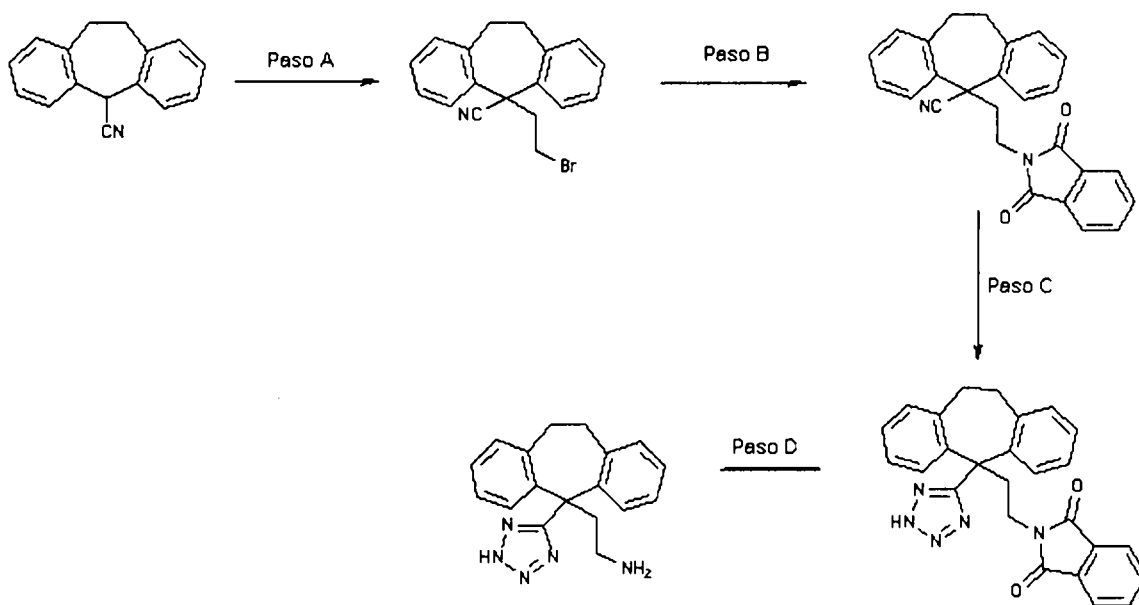
El compuesto del título del Paso J indicado más arriba (135 mg) se disolvió en THF (6 ml) y trietilamina (0,056 ml). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ C$  y se trató con cloroformato de etilo (0,031 ml). La mezcla se agitó a  $-40^\circ C$  durante 1 h,

se diluyó con 4 ml THF y se trató a 0°C con solución acuosa de amoníaco al 33% (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego 1 h a T.A. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (25 ml), NH<sub>4</sub>Cl sat. (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (97 mg, 72%, MNa<sup>+</sup> = 464).-----

Paso L -----

El compuesto del título del Paso K indicado más arriba (94 mg) se trató con una solución 4M de HCl en dioxano (2,5 ml) y el matraz se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 5 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se filtró a través de una unidad de filtrado Millex VV (0,1 µM) y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (65,8 mg, 82%, MH<sup>+</sup> = 342).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 50 -----



#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 13 Paso A (3,3 g) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó lentamente a una suspensión de NaH (540 mg) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a T.A. y se trató con 1,2-dibromoetano (4 ml). La reacción se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió a T.A. y se filtró. El solvente se removi6 dando el compuesto del título (4,8 g; 98%). -----

<sup>1</sup>HNMR δ CDCl<sub>3</sub> 2,9-3,2 (m, 6H), 3,2-3,4 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,9-8,0 (m, 2H). -----

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1,5 g) y ftalimida de potasio (13,8 g) se suspendieron en DMF (20 ml) y se agitaron a 100°C durante la noche. El



precipitado se removió y la reacción se concentró al vacío. La cromatografía del residuo sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) dio el compuesto del título (1,4 g; 78%). ----  
 $^1\text{H NMR}$   $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9-8,0 (m, 2H). -----

Paso C -----

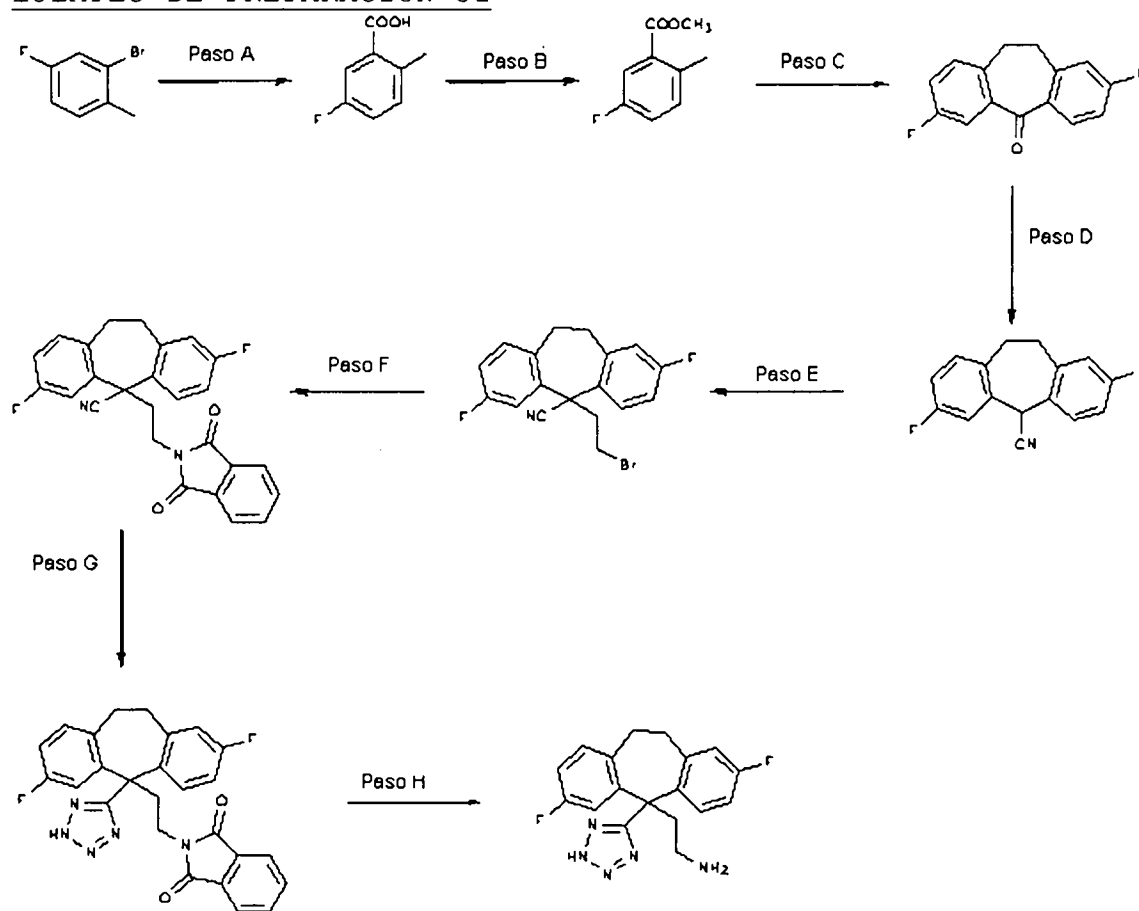
El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (1,40 g) se disolvió en tolueno (30 ml) y se trató con óxido de dibutilestano (446 mg) y azida de trimetilsililo (2,3 ml). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche. Se agregaron óxido de dibutilestano (200 mg) y azida de trimetilsililo (2,3 ml) adicionales y la reacción se continuó durante 24 hs a  $90^\circ\text{C}$ . El solvente se removió y el residuo se trató con EtOAc (30 ml) y HCl 1N (30 ml) a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (600 mg, 39%,  $\text{MH}^+ = 436$ ). -----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (100 mg) a T.A. La solución se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 hs y luego se agitó durante 1h a T.A. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató

con  $\text{CHCl}_3$  y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (60 mg, 43%,  $\text{MH}^+ = 306$ ).--

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 51 -----



#### Paso A -----

2-Bromo-4-fluorotolueno (5 g) disponible comercialmente se diluyó con dietil éter (10 ml). Aprox. 1/3 de la solución resultante se agregó a virutas de magnesio (761 mg) que se cubrieron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 ml). La solución de 2-bromo-4-fluorotolueno remanente se agregó de a gotas después de comenzar la reacción. La reacción se mantuvo a reflujo

durante 2 hs. El reactivo de Grignard se vertió sobre una mezcla de hielo seco triturado en Et<sub>2</sub>O (750 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a T.A. El solvente se removió, el residuo resultante se trató con EtOAc (100 ml) y se extrajo con HCl 1N acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,3 g; 56%). -----

<sup>1</sup>H-NMR δ CDCl<sub>3</sub> 2,5 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,7 (m, 1H). --

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (2,3 g) se disolvió en THF (50 ml). Se agregaron yoduro de metilo (0,95 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml). La reacción se agitó a T.A. durante 2 hs. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,3 g; 90%). -----

<sup>1</sup>H-NMR δ CDCl<sub>3</sub> 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H). -----

#### Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (8,9 g) y N-bromosuccinimida disponible comercialmente (14 g) se suspendieron en CCl<sub>4</sub> (500 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agregó AIBN (270 mg). La mezcla se irradió con una lamparita de 100 W y se calentó a 100-105°C durante 3,5 hs. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (150 ml). La mezcla se

trató con trifenilfosfina (14 g), se calentó bajo reflujo durante 3 hs y luego se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (160 ml) y se trató con 3-fluorobenzaldehído disponible comercialmente (6,5 g) y DBN (13 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 hs. La reacción se concentró a la mitad de su volumen y se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se suspendió en una mezcla de 1:1  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (100 ml) y se trató con KOH (30 g). La mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche, enfrió a T.A. y se lavó con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó (pH ~1) agregando HCl conc. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo crudo se suspendió en sulfolano (20 ml) y se trató con ácido polifosfórico (25 g). La mezcla se calentó bajo  $\text{N}_2$  a  $200^\circ\text{C}$  durante 2 hs, se vertió agua helada (150 ml) y se agitó a T.A. durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/Ciclohexano) para dar el compuesto del título (4,0 g; 31%;  $\text{MH}^+ = 245$ ).-----

#### Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (5,4 g) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) y MeOH (30 ml) y se trató

con  $\text{NaBH}_4$  (1,4 g). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) y se extrajo con  $\text{HCl}$  acuoso (50 ml;  $\text{pH} = 1$ ). La fase orgánica se separó, se concentró, luego se suspendió nuevamente en tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en tolueno (50 ml). Se agregó  $\text{SOCl}_2$  (3,94 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó durante la noche a T.A. El solvente se removió y el material restante se volvió a suspender en tolueno y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) y se trató con  $\text{AgCN}$  (2,96 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hs y luego se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{EtOAc/Ciclohexano}$ ) para dar el compuesto del título (4,4 g; 78%). -----

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$   $\text{CDCl}_3$  3,1-3,2 (m, 4H), 5,3 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H). -----

#### Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (1,5 g) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó lentamente a T.A. a una suspensión de  $\text{NaH}$  (212 mg) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 min, luego se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con 1,2-dibromoetano (2,3 ml). La reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 hs, se enfrió a T.A. y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,1

g; 99%). -----

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,8-3,0 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H). ---

Paso F -----

El compuesto del título del Paso E indicado más arriba (2,1 g) y ftalimida de potasio (5,4 g) se suspendieron en DMF (30 ml) y se agitaron a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. El solvente se removió y el residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (1,91 g; 76%). -----

$^1\text{HNMR}$   $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,8-3,2 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 6H). ---

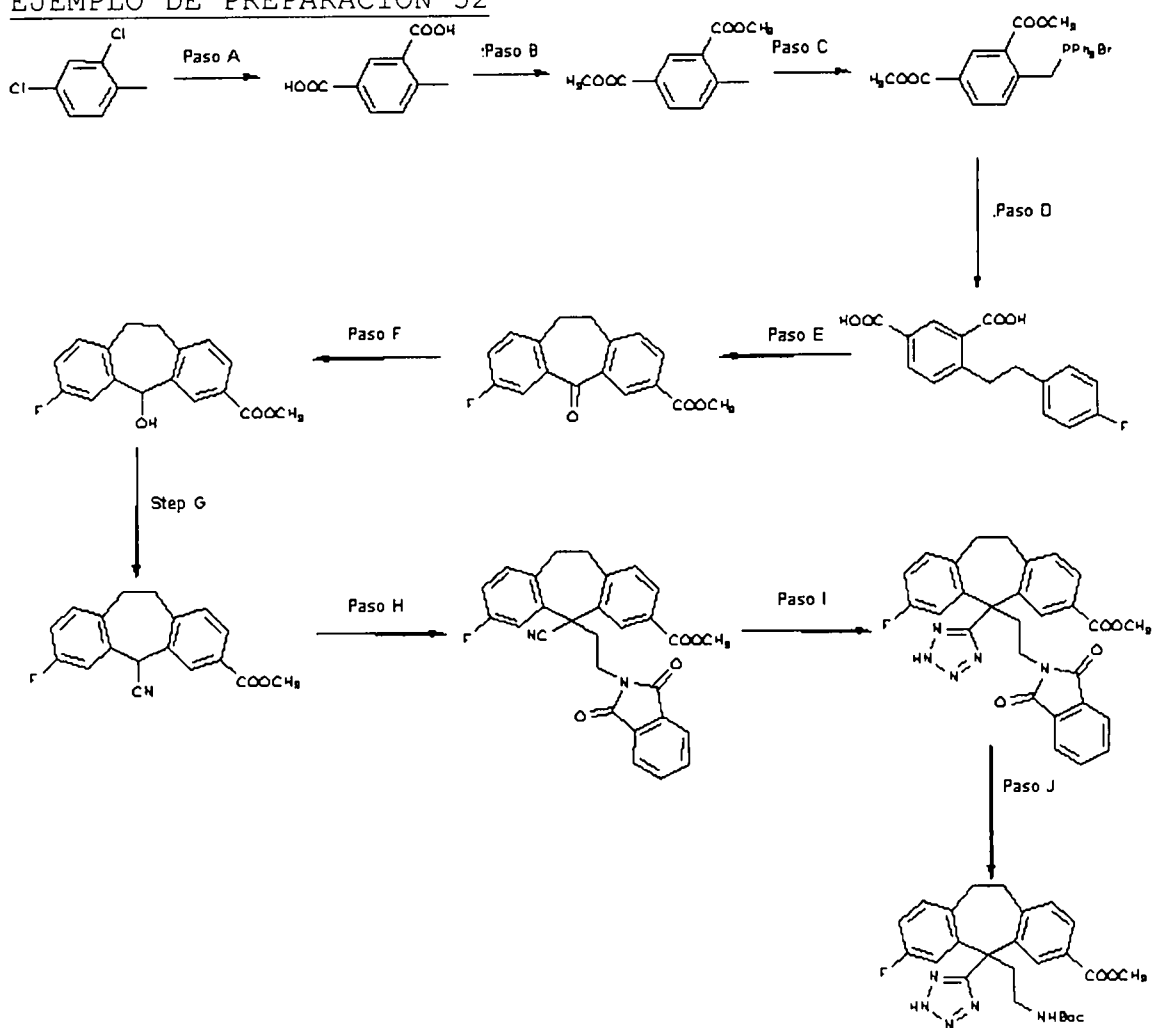
Paso G -----

El compuesto del título del Paso F (1,90 g) se disolvió en tolueno (20 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (553 mg) y azida de trimetilsililo (3,7 ml). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 días. La reacción se enfrió bruscamente con  $\text{HCl}$  1N acuoso (20 ml) y se agitó durante 1 h a  $50^\circ\text{C}$ . Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con tolueno y la fase orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (600 mg, 33%,  $\text{MH}^+ = 472$ ). -----

Paso H -----

El compuesto del título del Paso G indicado más arriba (300 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (127 mg). La solución se agitó a 80°C durante 2 hs y subsiguientemente se agitó durante 1 h a T.A. El solvente se removi6 y el residuo se trat6 con HCl 1N (20 ml) y CHCl<sub>3</sub> (10 ml). La fase acuosa se separ6, se filtr6 y se concentr6 dando el compuesto del título (240 mg, 100% MH<sup>+</sup> = 342). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 52 -----



Paso A -----

2,4-Diclorotolueno disponible comercialmente (24,6 g) y cianuro de cobre (I) seco (50 g) en N-metilpirrolidona (130 ml) se calentaron bajo reflujo (200-216°C) durante 4 días. Mientras estaba caliente (110°C), la mezcla se vertió en un matraz que contenía una solución ac. de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 33% (390 ml) y tolueno (100 ml) y se agitó para romper los grumos. Después la mezcla se enfrió a T.A., se agregó  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) y se filtró a través de una tela. El precipitado se lavó (2 x 100 ml  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  1:1). El filtrado oscuro se vertió en un embudo separador y las fases se separaron con la ayuda de  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) adicional. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$  1:1 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10% (4 x 110 ml, hasta que la fase básica ya no era azul), con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml), y salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se mezcló con  $\text{NaOH}$  (24,8 g) y se agregó dietilenglicol (275 ml) junto con algunas gotas de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se calentó a 215 - 220°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (220 ml) y se acidificó a pH 1 con  $\text{HCl}$  ac. al 10%. La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con  $\text{HCl}$  0,1 N (50 ml). El sólido se cristalizó a partir de ácido acético glacial para dar el compuesto del título (18,4 g, 78%;  $\text{MH}^+ = 181$ ). -

Paso B -----



Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso B, el compuesto del título del Paso A indicado más arriba (22,1 g) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título (30,0 g, 100%). -----

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,65 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H). -----

#### Paso C -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso C, se hizo reaccionar el compuesto del título del Paso B indicado más arriba (30,0 g). A diferencia del ejemplo mencionado, la mezcla final se dejó descansar durante el fin de semana para formar el precipitado. Después de filtración, se obtuvo el compuesto del título crudo (38,0 g, 100%;  $[\text{M-Br}]^+ = 469$ ). -----

#### Paso D -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso D, se hizo reaccionar el compuesto del título del Paso C indicado más arriba (38,0 g). A diferencia del ejemplo mencionado, la hidrogenación se realizó durante 2 días. (29,2 g, 77%;  $\text{MH}^+ = 289$ ). -----

#### Paso E -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso E, se hizo reaccionar el compuesto del título del Paso D indicado más arriba (4,32 g) y se obtuvo el compuesto del título (1,77 g, 41%;  $\text{MH}^+ =$

285). -----

Paso F -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso F, se hizo reaccionar el compuesto del título del Paso E indicado más arriba (2,39 g) y se obtuvo el compuesto del título (2,45 g, 100%;  $MNa^+ = 309$ ). -----

Paso G -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso G, se hizo reaccionar el compuesto del título del Paso F indicado más arriba (3,07 g) y se obtuvo el compuesto del título (2,17 g, 69%;  $MH^+ = 296$ ). -----

Paso H -----

El compuesto del título del Paso G indicado más arriba (2,17 g) se disolvió en THF (30 ml) y se agregó a una suspensión de NaH (250 mg) en THF (9 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h 15 min y se enfrió a T.A. La mezcla se trató luego con 1,2-dibromoetano (1,6 ml) en THF (3,7 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 hs 30 min. La mezcla se enfrió a T.A., se diluyó con 200 ml de EtOAc, 20 ml de salmuera y 20 ml de  $NH_4Cl$  sat. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$  y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2$ ) para dar el intermediario bromoetilo (1,42 g, 50%;  $[MNH_4]^+ = 419$ ) y

material de partida (636 mg, 24%). El compuesto de bromoetilo (1,42 g) se disolvió en DMF anhidro (18 ml) y se trató con ftalimida de potasio (1,96 g). La suspensión se agitó a 80°C durante la noche. El solvente se removió y el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (1525 mg; 92%; MH<sup>+</sup> = 469).-----

Paso I -----

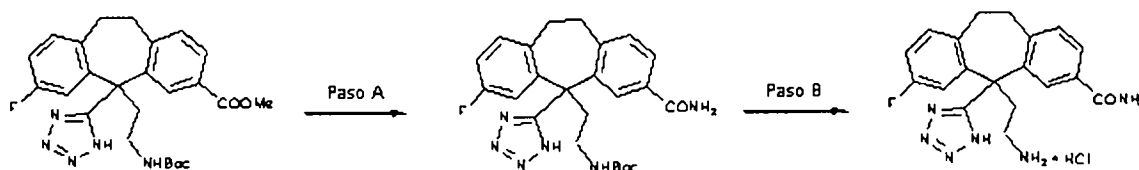
El compuesto del título del Paso H indicado más arriba (1475 mg) se disolvió en tolueno anhidro (25 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (784 mg) y azida de trimetilsililo (8,3 ml). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a 90°C durante 3 días. El solvente se removió, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> al 10% (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (1216 mg, 75%, MH<sup>+</sup> = 512).-----

Paso J -----

El compuesto del título del Paso I indicado más arriba

(1216 mg) se disolvió en MeOH (14 ml) anhidro y Et<sub>3</sub>N (0,66 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y se agregó N,N'-dimetilamino-propilamina (0,71 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 25 hs y subsiguientemente se evaporó, se agregó tolueno (10 ml), se evaporó nuevamente y se secó en HV. El residuo se disolvió en dioxano (8 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml). A la solución levemente turbia se agregó Boc<sub>2</sub>O (2,6 g) y Et<sub>3</sub>N (1,2 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante la noche. Después de evaporación del solvente, se agregó H<sub>2</sub>O (20 ml) y la solución se acidificó a pH ~4,0 agregando HCl 1M y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (567 mg, 50%, MNa<sup>+</sup> = 504).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 53 -----



#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 52 (215 mg) se disolvió en THF (4 ml) y se agregó una solución de NH<sub>4</sub>OH al 33% (40 ml). La solución se agitó en un recipiente cerrado a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a T.A. y subsiguientemente se evaporó a

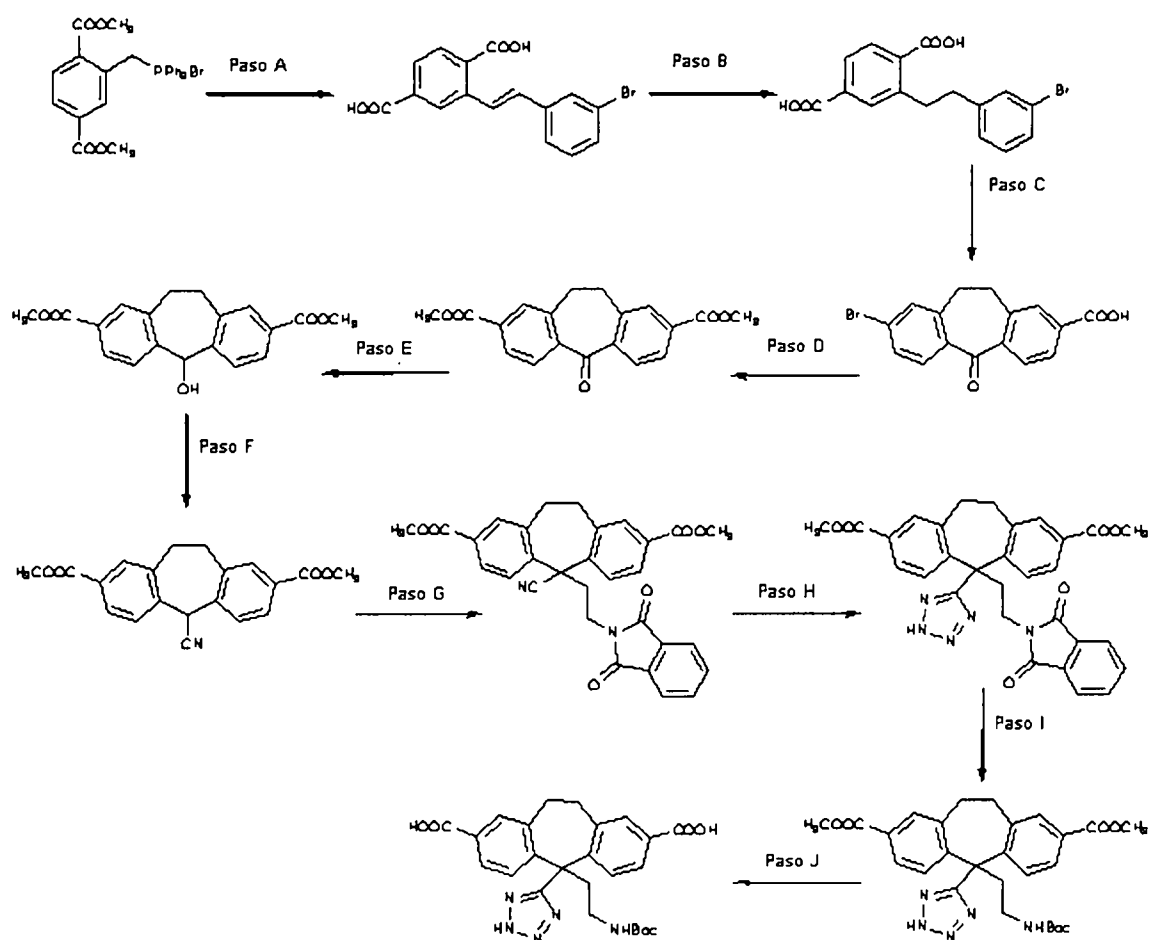
sequedad. El producto crudo, que consistía en una mezcla de la amida ( $MNa^+ = 489$ ) y el ácido libre ( $MNa^+ = 490$ ), se disolvió en THF anhidro (8,5 ml) y se agregó trietilamina (0,28 ml). El precipitado resultante se disolvió agregando  $CH_3CN$  anhidro (6 ml). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ C$  y se agregó lentamente cloroformato de etilo (0,17 ml). La mezcla se agitó a  $-25^\circ C$  durante 1 h y se dejó calentar a  $0^\circ C$ . Se agregó una solución de 7 M  $NH_3/MeOH$  (10 ml) a  $0^\circ C$  y la mezcla se agitó a  $0^\circ C$  durante 30 min y durante 1 h a T.A. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $H_2O$  (14 ml) y THF (3 ml). El pH se ajustó a pH  $\sim 4,0$  agregando  $HCl$  0,1 N y la fase acuosa - después de adición de salmuera (10 ml) - se extrajo con EtOAc que contenía THF al 10% (4 x 33 ml) y  $CH_2Cl_2$  que contenía THF al 10% (1 x 25 ml)). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (241 mg; 100%,  $MNa^+ = 489$ ).-----

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (240 mg) se suspendió/disolvió en  $CH_2Cl_2/MeOH$  4:1 (5 ml) y se agregó una solución 4M de  $HCl$  en dioxane (7 ml) después de lo cual se obtuvo una solución clara. La mezcla se agitó a T.A. durante 3 hs y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc que contenía THF al 10% (25 ml) y  $HCl$  0,01 N (25 ml). La fase orgánica se extrajo con  $H_2O$  (25 ml) y  $HCl$

0,01 N (25 ml). La fase acuosa combinada se concentró para dar el compuesto del título (162 mg, 90%,  $MH^+ = 367$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 54 -----



#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 49 Paso C (47,6 g) se suspendió en  $CH_3CN$  (350 ml) y se agregó 3-bromobenzaldehído disponible comercialmente (13,9 ml). Después de la adición de DBN (24 ml), la mezcla se calentó a  $100^\circ C$  durante 1 h. La mezcla se enfrió y el precipitado

se recogió por filtración para dar la trans-olefina (7,5 g). La solución madre se concentró a la mitad de su volumen y se vertió en H<sub>2</sub>O (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), la fase orgánica se lavó con 5% HCl (2 x 80 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. A este residuo se agregó la trans-olefina mencionada más arriba y la mezcla se suspendió en H<sub>2</sub>O (500 ml), MeOH (60 ml) y dioxano (60 ml). Después de la adición de KOH (47 g), la mezcla se calentó a 60°C durante 16 hs, se enfrió a T.A. y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó (pH ~1) agregando HCl conc., se filtró, el precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O (150 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título como una mezcla de cis/trans-olefinas (26,5 g; 88%; MH<sup>+</sup> = 347). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (6 g) se disolvió en MeOH (450 ml) y EtOAc (150 ml). Después de la adición de una suspensión de Pt/C al 5% (2,5 g) en HCl al 10% (5 ml) y MeOH (10 ml), la mezcla se hidrogenó durante 6 hs. La mezcla se filtró, el catalizador se lavó con MeOH (60 ml) y los filtrados se evaporaron para dar el compuesto del título (5,5 g, 91%). -----

<sup>1</sup>HNMR  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,81-2,90 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H). -----

Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (4 g) se suspendió en sulfolano (9 ml) y se trató con ácido polifosfórico (30 g). La mezcla se calentó bajo  $N_2$  a 175-180°C durante 2 hs 30 min y se vertió en agua helada (250 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título crudo (3,56 g; 94%;  $MH^+ = 331$ ).-----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (3,5 g) se disolvió en N-metil pirrolidona (25 ml) y se agregó CuCN (900 mg). La mezcla se calentó a 200°C durante 8 hs, se enfrió a T.A. y se diluyó con  $H_2O$  (200 ml) y HCl 1M (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con  $H_2O$  (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó. El residuo se disolvió en dioxano (50 ml) y se agregó HCl conc. (50 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 hs y los solventes se evaporaron. El residuo se suspendió en MeOH (75 ml), se trató con  $SOCl_2$  (1,5 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen, se diluyó con  $Et_2O$  (300 ml) y se lavó con  $NaHCO_3$  sat. (80 ml) y salmuera (80 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice



(EtOAc/hexano, 1:4) para dar el compuesto del título (1040 mg; 27%;  $MH^+ = 325$ ).-----

Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (1040 mg) se disolvió en  $CHCl_3$  (15 ml) y MeOH (15 ml) y se agregó el  $NaBH_4$  (150 mg). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h, se diluyó con agua helada (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2$ /acetona, 98:2 ->  $CH_2Cl_2$ /acetona, 95:5) para dar el compuesto del título (817 mg, 78%,  $MNa^+ = 349$ ).-----

Paso F -----

El compuesto del título del Paso E indicado más arriba (817 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con  $SOCl_2$  (0,46 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche y los solventes se evaporaron. El residuo se disolvió en  $CH_3CN$  (10 ml) y benceno (5 ml) y se agregó a una suspensión de AgCN (406 mg) en  $CH_3CN$  (10 ml). La mezcla se calentó a  $90^\circ C$  durante 5 hs, se filtró y las sales se lavaron con  $CH_3CN$  (10 ml). Los filtrados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2$ /acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (572 mg, 68%,  $MH^+ = 336$ ).-----

Paso G -----

167  
160

El compuesto del título del Paso F indicado más arriba (676 mg) se suspendió en THF (20 ml) y DMF (5 ml) y se trató bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> con NaH (106 mg). La mezcla se calentó a ~95°C durante 75 min, se enfrió a T.A. y se trató con una solución de 1,2-dibromoetano (0,7 ml) en THF (3 ml). La mezcla se calentó luego a 95°C durante 10 hs, se enfrió a T.A. y se trató con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DMA (8 ml) y se trató con ftalimida de potasio (554 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, el solvente se removió y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (740 mg, 72%, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> = 526). -----

Paso H -----

El compuesto del título del Paso G indicado más arriba (600 mg) se suspendió en tolueno (5 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (138 mg) y azida de trimetilsililo (1,45 ml). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a 90-95°C durante 3 d y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en MeOH (10 ml) y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El

residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) para dar el compuesto del título (415 mg, 68%,  $\text{MH}^+ = 552$ ).-----

Paso I -----

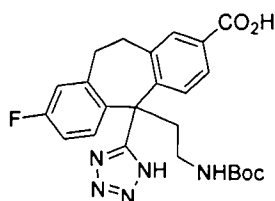
El compuesto del título del Paso H indicado más arriba (415 mg) se disolvió en MeOH (6 ml) y trietilamina (0,23 ml). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó 3-dimetilamino-propilamina (0,23 ml). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min y a T.A. durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH (10 ml), se concentró nuevamente y se secó en HV. El residuo se disolvió en dioxano (5 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) y el pH se ajustó a pH = 8-9 agregando KOH 1M. La mezcla se trató con Boc2O (870 mg) y se agitó durante la noche. La mezcla se ajustó a pH = 4 agregando HCl 1M y se diluyó con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5  $\rightarrow$  4:1) para dar el compuesto del título (227 mg, 58%,  $\text{MH}^+ = 522$ ).-----

Paso J -----

El compuesto del título del Paso I indicado más arriba (227 mg) se disolvió en dioxano (10 ml) y KOH 1M (3,75 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche y el pH se ajustó a pH = 4 agregando HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc,

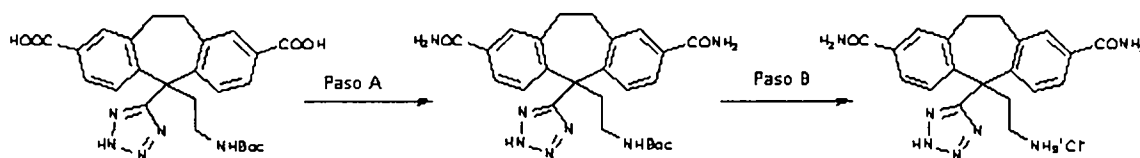
que contenía THF al 10% (2 x 150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (177 mg, 82%;  $\text{MH}^+ = 494$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 55 -----



-----  
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 54, pero usando 3-fluorobenzaldehído en el Paso A y omitiendo el Paso D, se obtendría el compuesto deseado. -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 56 -----



#### Paso A -----

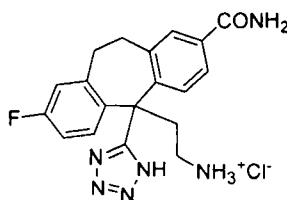
El compuesto del título del Ejemplo de preparación 54 (177 mg) se disolvió en THF (6 ml) y se agregó trietilamina (0,2 ml). El precipitado se disolvió/suspendió agregando  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). La mezcla se enfrió hasta  $-40^\circ\text{C}$  y se agregó lentamente cloroformato de etilo (0,1 ml). La mezcla se agitó a  $-25^\circ\text{C}$  durante 1 h y se dejó calentar a  $0^\circ\text{C}$ . A  $0^\circ\text{C}$

se agregó una solución 7 M de  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7 ml) y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min y 1 h a T.A. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y THF (2 ml). El pH se ajustó a pH ~4,0 agregando 100 mM de HCl y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml) que contenía THF al 10%. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (110 mg; 62%,  $\text{MNa}^+ = 514$ ).-----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (103 mg) se disolvió en THF (2 ml) y se agregó una solución 4M de HCl en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 hs y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 8 ml). La fase acuosa se concentró, el residuo se disolvió en 50 mM de HCl (6 ml) y se filtró a través de una unidad de filtrado Millex VV (0,1  $\mu\text{M}$ ). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (90 mg, 94%,  $\text{MH}^+ = 392$ ).-----

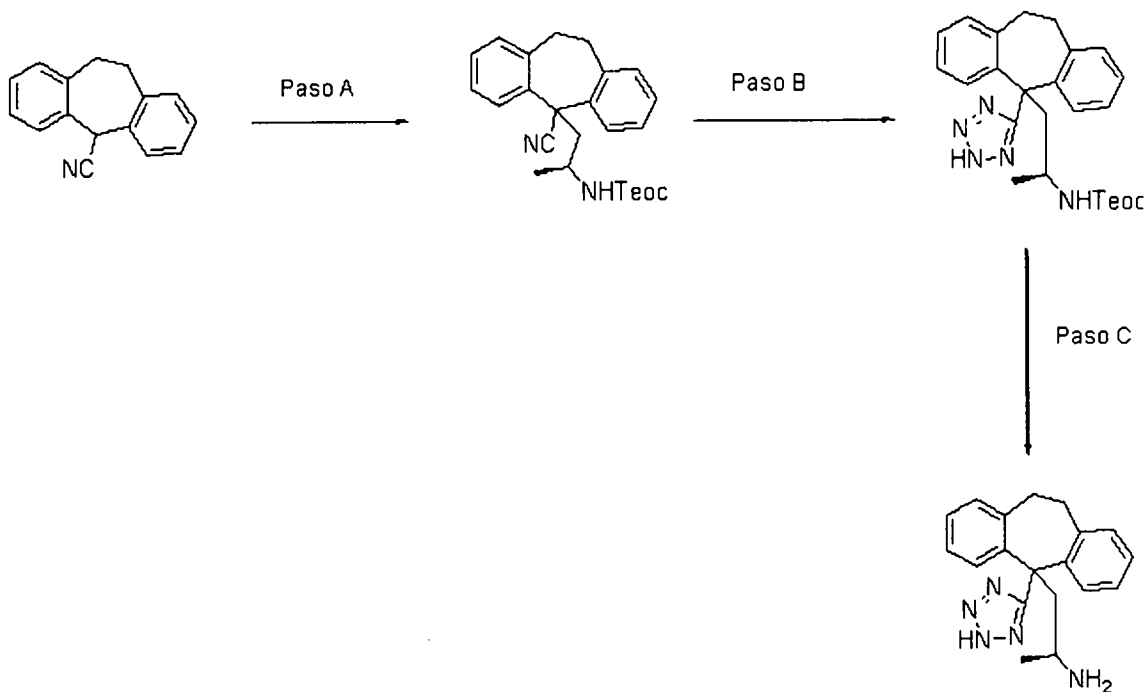
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 57 -----



Si se tuviera que seguir un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 56, pero usando el

compuesto del título del Ejemplo de preparación 55, se obtendría el compuesto deseado. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 58 -----



Paso A -----

Una suspensión de NaH (66 mg) en THF (10 ml) se agregó a una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 13 Paso A (0,57 g) en THF (20 ml) y se calentó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a 0°C y se agregó una solución de Ejemplo de preparación 21 (0,74 g) en THF (10 ml). La suspensión se calentó a 65°C durante 5 hs y luego se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La remoción de los solventes y la cromatografía en columna

(EtOAc/hexano, 1:4) dio el compuesto del título (630 mg, 58%,  $MH^+ = 421$ ).-----

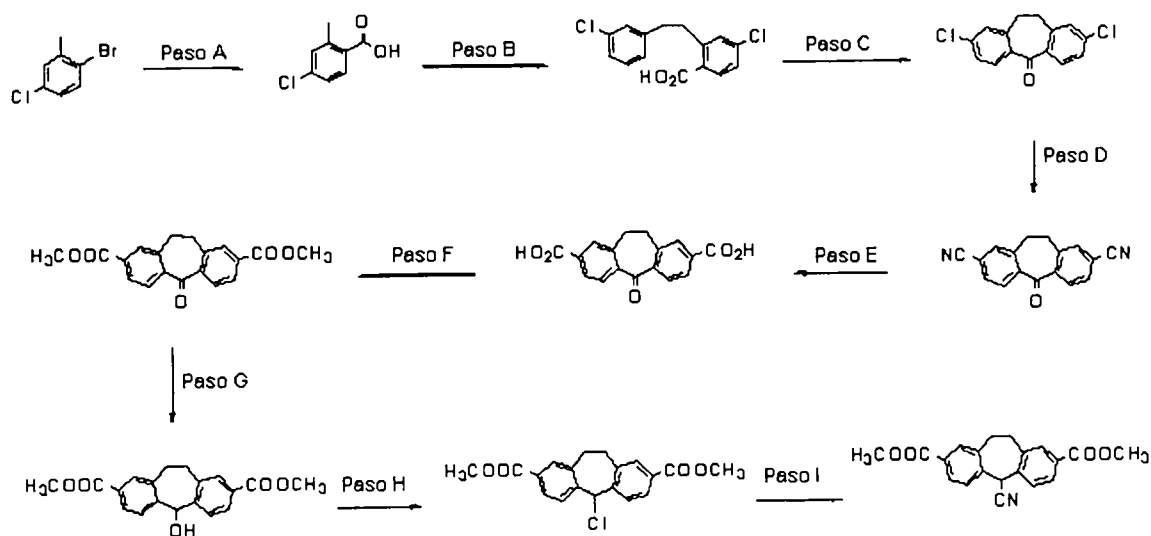
#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (632 mg) se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con  $NaN_3$  (1,2 g) y  $NH_4Cl$  (963 mg). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de  $N_2$  a  $110^\circ C$  durante 3 d y el solvente se evaporó. La cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 9:1) dio el compuesto del título (350 mg, 51%,  $MH^+ = 464$ ).-----

#### Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (350 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con  $TBAF \cdot 3H_2O$ . La mezcla se agitó a T.A. durante 4 hs y el solvente se evaporó. La TLC preparativa usando  $CH_2Cl_2/MeOH$  (4:1) dio el compuesto del título (121 mg, 50%,  $MH^+ = 320$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 59 -----



Paso A -----

El 2-bromo-5-cloro-tolueno (123 g) disponible comercialmente se diluyó con Et<sub>2</sub>O (70 ml) y 10 % de esta solución se agregó a una mezcla de Mg (15,2 g) y yodo (3 cristales) en Et<sub>2</sub>O (250 ml). Después que comenzó la reacción de Grignard, el material de partida remanente se agregó a una velocidad tal como para mantener un suave reflujo. Después de la adición completa del material de partida, la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 60°C durante 45 min. La mezcla se enfrió luego a T.A. y se vertió sobre una mezcla de hielo seco en Et<sub>2</sub>O (1800 ml). La mezcla se dejó calentar a T.A. durante un período de 2 hs y se removi6 el solvente. El residuo se disolvió con EtOAc (1200 ml) y se lavó con HCl 3N (3 x 1000 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (94,3 g, 92%). -----

<sup>1</sup>HNMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,51 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 12,9 (br-s, 1H). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (47 g) se disolvió en THF (500 ml) y la mezcla se enfrió a -60°C. A -60°C se agregó lentamente una solución 1,3M de sec-BuLi (455 ml) en hexano como para mantener la temperatura interna por debajo de -30°C. El precipitado



comenzó a disolverse después de la adición de más de la mitad de la solución de sec-BuLi. Después de la adición completa de sec-BuLi, la solución rojo oscuro se agitó a  $-50^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La solución de anión se transfirió luego a través de una cánula a una solución enfriada ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) de disponible bromuro de 3-cloro-bencilo disponible comercialmente (62,3 g) en THF (150 ml). La adición del anión se realizó a una velocidad tal como para mantener a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante la adición. Después que se completó la adición del anión, la mezcla se agitó a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y luego se dejó calentar a T.A. durante un período de 3 hs. La reacción se enfrió bruscamente agregando NaOH 2M (1000 ml) y el THF se removi6 al vacío. La solución remanente se extrajo con ciclohexano (2 x 500 ml) y la fase acuosa se acidific6 a pH = 1 agregando HCl conc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml), la fase orgánica sec6 sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtr6 y se concentr6 para dar el compuesto del título (71 g, 87%). -----

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  (acetona- $\text{d}_6$ ) 2,83-2,91 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 7,13-7,40 (m, 6 H), 7,98 (d, 1H). -----

#### Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (71 g) se suspendió en sulfolano (250 ml) y se agregó PPA (700 g). La mezcla se agitó con un agitador mecánico y se calent6 a una temperatura del baño de aceite de  $170^{\circ}\text{C}$

durante 9 hs. La mezcla caliente (~120°C) se vertió luego sobre hielo triturado (4000 g) y se agitó durante la noche. El precipitado se dejó sedimentar durante 30 min y la fase acuosa se decantó. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (1500 ml) y se lavó con NaOH 1M (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (50 g, 75%). -----

<sup>1</sup>HNMR δ (CDCl<sub>3</sub>) 3,16 (s, 4 H), 7,23 (d, 2 H), 7,32 (dd, 2 H), 8,0 (d, 2H). -----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (25 g) se disolvió en tolueno (160 ml) y se agregó a una mezcla de KCN (117 g), dipiperidinometano (7,26 ml), sulfolano (2 ml) y 1,4-Bis-(difenilfosfino)-butano (6 g). La mezcla se desgasificó por sonicación bajo una corriente de nitrógeno y luego se agregó acetato de paladio (II) (1,6 g). La mezcla se calentó luego en un recipiente reacción de vidrio sellado a una temperatura del baño de aceite de 160°C durante 18 hs. La mezcla se enfrió a T.A., se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (90 ml) y se sonicó. La suspensión se trató luego con ciclohexano (400 ml) y se dejó descansar durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire

para dar el compuesto del título (18 g, 77%,  $MH^+ = 259$ ).---

Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (18 g) se suspendió en EtOH (75 ml) y  $H_2O$  (20 ml) y se agregó el KOH (19,3 g). La mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de  $100^\circ C$  durante 12 hs, se concentró y el residuo se disolvió en  $H_2O$  (500 ml). La fase acuosa se acidificó a  $pH = 1$  agregando HCl conc. y el precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar el compuesto del título (19.5 g, 95%,  $MH^+ = 297$ ).-----

Paso F -----

El compuesto del título del Paso E indicado más arriba (19,5 g) se suspendió en MeOH (600 ml) y se trató con cloruro de tionilo (29 ml). La mezcla se calentó luego a una temperatura de baño de aceite de  $90^\circ C$  durante 3 hs, la mezcla caliente se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (800 l) y se lavó con  $NaHCO_3$  sat. (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (18.8 g, 88%,  $MH^+ = 325$ ).-----

Paso G -----

El compuesto del título del Paso F indicado más arriba (18,8 g) se disolvió en  $CHCl_3$  (250 ml) y MeOH (250 ml). La mezcla se trató luego con  $NaBH_4$  (2,47 g) en pequeñas porciones. Después de la adición completa del agente

reductor, la mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla se vertió sobre agua helada (800 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ , 98:2 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ , 95:5) para dar el compuesto del título (11.9 g, 63%,  $\text{MNa}^+ = 349$ ). -

Paso H -----

El compuesto del título del Paso G indicado más arriba (11,9 g) se disolvió en THF (150 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . A  $0^\circ\text{C}$  se agregó el cloruro de tionilo (6,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a T.A. durante la noche. El solvente se removi6 luego al vacío para dar el compuesto del título crudo. -----

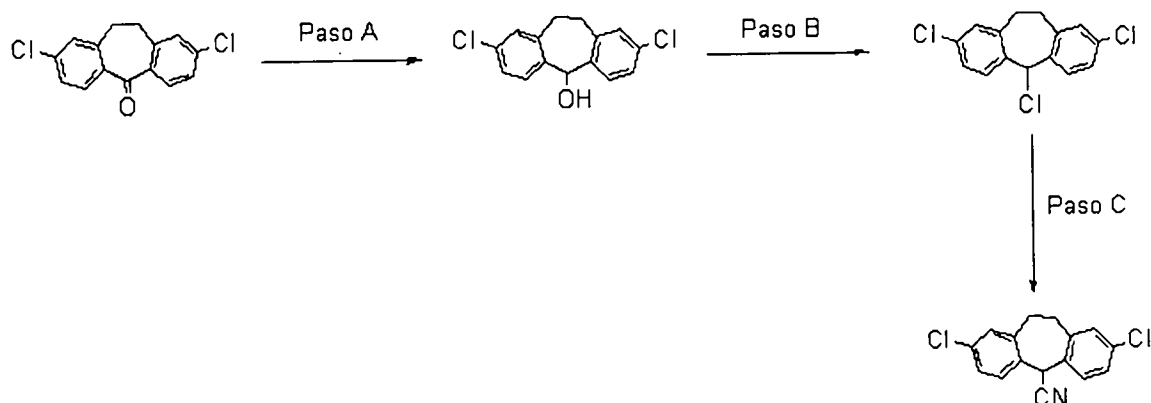
$^1\text{HNMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,93-3,05 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 6,10 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H). ---

Paso I -----

El compuesto del título del Paso H indicado más arriba se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 ml) y benceno (95 ml). Después de la adición de  $\text{AgCN}$  (5,9 g) la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de  $95^\circ\text{C}$  durante 2 hs 45 min. La mezcla se filtró mientras estaba caliente y las sales se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ , 98:2) para dar el compuesto del título

(11.3 g, 92%,  $MH^+ = 336$ ). -----

# EJEMPLO DE PREPARACIÓN 60 -----



## Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 59 Paso C (9,5 g) se disolvió en  $CHCl_3$  (100 ml) y MeOH (60 ml) a  $0^\circ C$ . La mezcla se trató luego con  $NaBH_4$  (1,64 g) en pequeñas porciones. Después de la adición completa del agente reductor, la mezcla se agitó a T.A. durante 3 hs. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El producto crudo se usó sin purificación ulterior (9 g, 90%,  $MNa^+ = 301$ ). -----

## Paso B -----

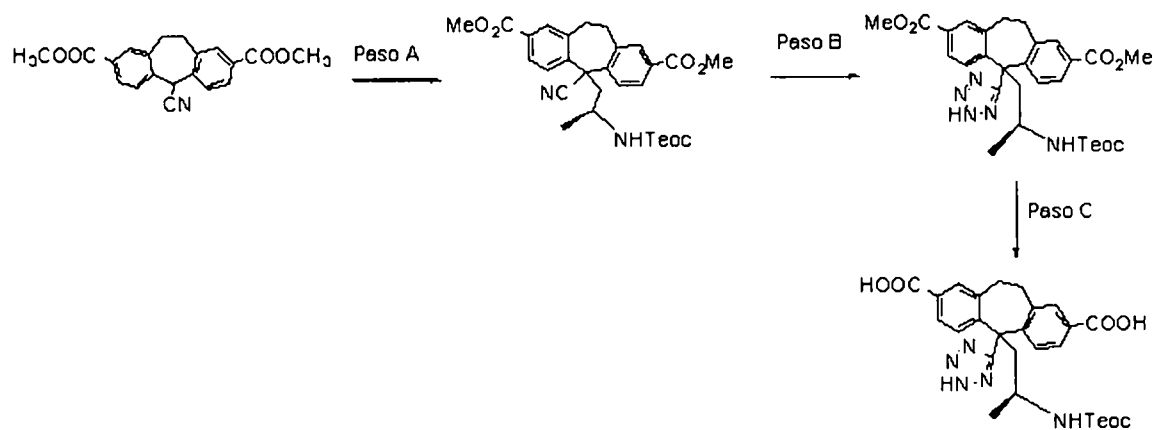
El compuesto del título crudo del Paso A indicado más arriba (9 g) se disolvió en THF (100 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^\circ C$ . A  $0^\circ C$ , se agregó cloruro de tionilo (7,1 ml)

y la mezcla se dejó calentar a T.A. durante la noche. El solvente se removió luego al vacío para dar el compuesto del título (9,2 g). -----

#### Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (9,2 g) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (180 ml) y benceno (60 ml). Después de la adición de AgCN sólido (5,2 g) la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 90°C durante 2,5 hs. La mezcla se filtró mientras estaba caliente a través de celite y las sales se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título crudo (8,66 g, 93%, MH<sup>+</sup> = 288). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 61 -----



#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 59 (3,8 g) se suspendió en THF (50 ml) y DMF (35 ml). La mezcla se trató bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> con NaH (408 mg) y la mezcla

se calentó a una temperatura del baño de aceite de  $\sim 95^{\circ}\text{C}$  durante 90 min, se enfrió a T.A. y se trató con el compuesto del título del Ejemplo de preparación 21 (4,78 g). La mezcla se calentó luego a  $90-95^{\circ}\text{C}$  durante 4 hs, se enfrió a T.A. y se enfrió bruscamente con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (75 ml) y salmuera (90 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) para dar el compuesto del título (5 g, 82%,  $\text{MH}^+ = 537$ ).-----

Paso B -----

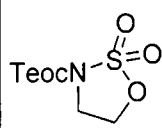
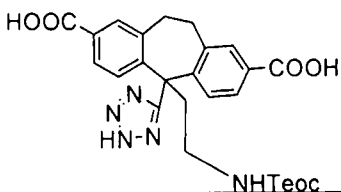
El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (5 g) se disolvió en DMA (90 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (5,9 g) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4,8 g). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $100-105^{\circ}\text{C}$  durante 50 hs. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml). La capa acuosa se acidificó a  $\text{pH} = 4$  agregando  $\text{HCl}$  1M y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{HCl}$  100 mM (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1  $\rightarrow$  4:1) para dar el compuesto del título (4 g, 74%,  $\text{MH}^+ = 580$ ).-----

Paso C -----

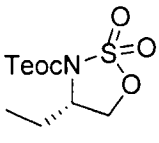
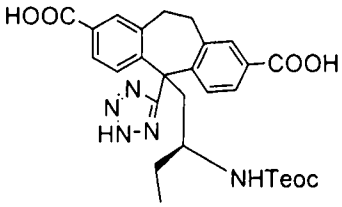
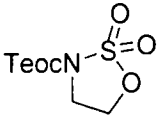
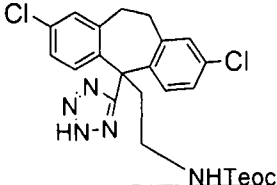
El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (4 g) se disolvió en dioxano (153 ml). Después de la adición de KOH 1M (42,5 ml), la mezcla se agitó a T.A. durante la noche. La mezcla se concentró y luego se agregaron 43 ml de HCl 1M. El precipitado se disolvió en EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se combinó. El solvente se removió luego para dar el compuesto del título (3,9 g, cuant., MH<sup>+</sup> = 552).-----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 62-64 -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 61 pero usando los sulfamidatos y los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indica en la Tabla a continuación, se obtuvieron los compuestos del título. -----

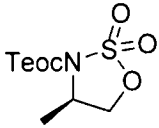
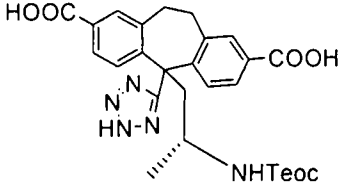
| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Sulfamidato                                                                         | Compuesto del título                                                                 | MH <sup>+</sup> |
|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 62                     | 59                     |  |  | 538             |



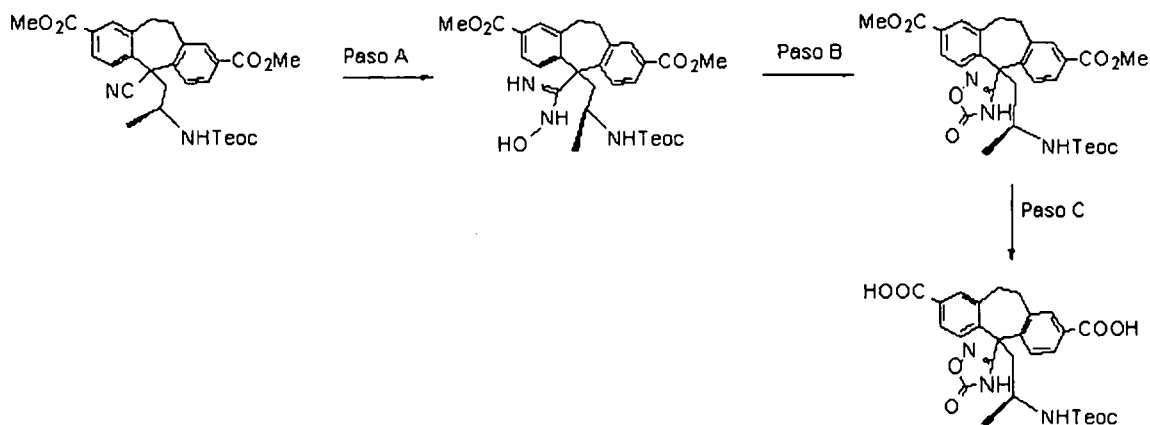
|    |    |                                                                                   |                                                                                    |     |
|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 63 | 59 |  |  | 566 |
| 64 | 60 |  |  | 475 |

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 65 -----

Si se tuviera que tratar el compuesto del título del Ejemplo de preparación 59 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de preparación 61, pero usando el sulfamidato como se indica en la tabla a continuación, se obtendría el compuesto del título. -----

| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Sulfamidato                                                                         | Compuesto del título                                                                 |
|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 65                     | 59                     |  |  |

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 66 -----



#### Paso A -----

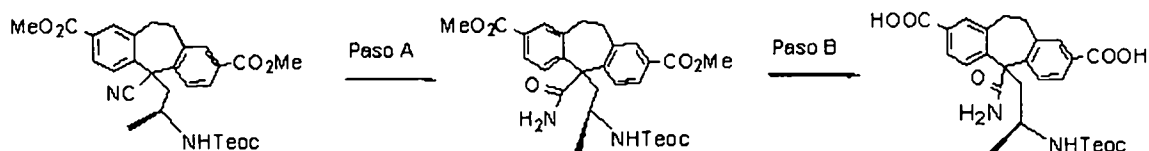
El compuesto del título del Ejemplo de preparación 61 Paso A (1000 mg) se suspendió en MeOH (10 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (517 mg) y se agregó una solución 5,5M de metóxido de sodio en MeOH (1,4 ml). La mezcla se calentó en un recipiente a presión a 110°C durante 12 hs y luego se removió el solvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/EtOAc 1:3 -> 1:1) para dar el compuesto del título (210 mg, 20%, MH<sup>+</sup> = 570).-

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (180 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agregaron metóxido de sodio (233 mg) y carbonato de dietilo (1130 mg). La mezcla se calentó a 110°C en un recipiente a presión durante la noche. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CHCl<sub>3</sub>) para dar el compuesto del título (110 mg, 58%, M<sup>+</sup> - 27 = 568).-----

Paso C -----

El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (110 mg) se disolvió en THF (25 ml) y se trató con KOH 1M (6 ml). Después de agitar a T.A. durante la noche, se agregó HCl 1M HCl (2,8 ml) y los solventes se removieron para dar el compuesto del título crudo (105 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 540$ ). -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 67 -----Paso A -----

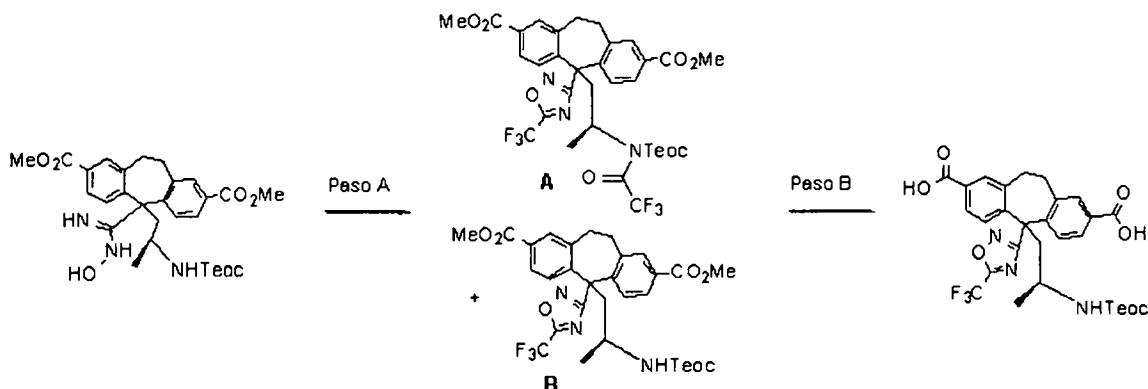
Se suspendió clorhidrato de hidroxilamina (401 mg) en MeOH anhidro (14 ml) y se agregó una solución 5,5M de metóxido de sodio en MeOH (0,946 ml). Esta mezcla se agitó a T.A. durante 45 min y se agregó el compuesto del título del Ejemplo de preparación 61 Paso A (1400 mg). La mezcla resultante se calentó en un recipiente cerrado a 100°C durante la noche y subsiguientemente se dejó enfriar a T.A. Debido a conversión incompleta, se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (401 mg) y una solución 5,5M de metóxido de sodio en MeOH (0,946 ml) y la mezcla se calentó nuevamente a 100°C durante 20 hs. Después de enfriar a T.A., las sales se filtraron y se lavó con EtOAc (15 ml) y CHCl<sub>3</sub> (15 ml).

Las fases orgánicas unidas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2 -> 6:4) para dar el compuesto del título del Ejemplo de preparación 66 Paso A (300 mg, 20%,  $MH^+ = 570$ ) y el compuesto del título (1130 g, 74%,  $MNa^+ = 577$ ).-----

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1380 g) se disolvió en THF (30 ml) y se trató con KOH 1M (9 ml). Después de agitar a T.A. durante la noche, se agregó KOH 1M (9 ml) y se continuó agitando durante 22 hs. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4M a pH 2-3, se extrajo con EtOAc/THF 10/1 (4 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1220 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 499$ ,  $MNa^+ = 549$ ). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 68 -----



Paso A -----

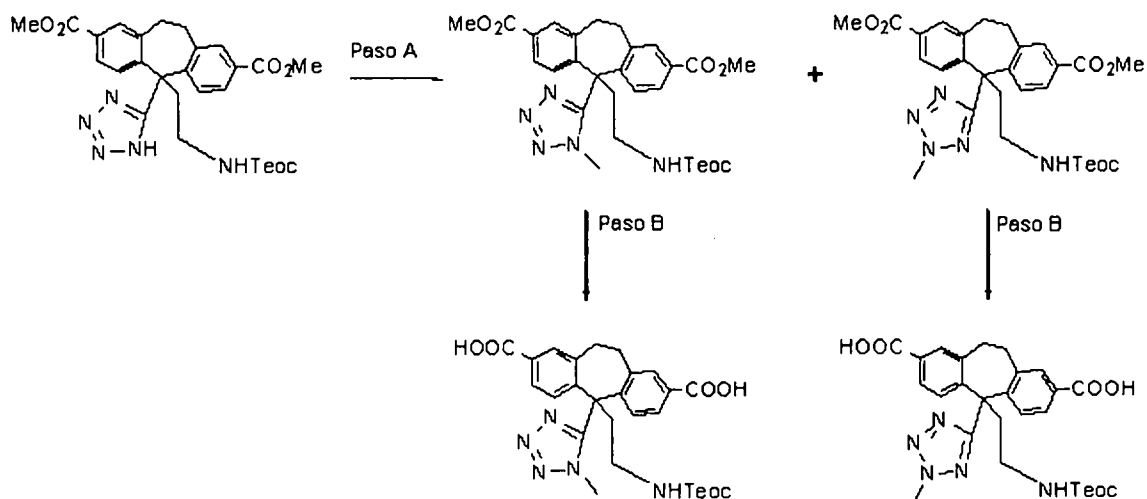
El producto de *N*-hidroxiamidina del Ejemplo de preparación 66 Paso A (300 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml), la solución se enfrió a 0°C y se agregaron trietilamina (147 µl) y anhídrido trifluoroacético (103 µl). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante la noche. Debido a una conversión incompleta, se agregaron trietilamina (221 µl) y anhídrido trifluoroacético (155 µl) a 0°C y se continuó agitando a T.A. durante 3 d. Se agregaron diclorometano (9 ml) y agua (10 ml) a la mezcla agitada. Después de 5 min, la fase orgánica separada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para dar los compuestos del título A (267 mg, 68%, MNa<sup>+</sup> = 766) y B (36 mg, 10%, MNa<sup>+</sup> = 670).-----

Paso B -----

Los compuestos del título A (267 mg; MNa<sup>+</sup> = 766) y B (36 mg, MNa<sup>+</sup> = 670) del Paso A indicado más arriba se disolvieron en dioxano (11 ml) y se agregó agua (11 ml). La suspensión resultante se trató con NaOH 1M (3,6 ml). Después de agitar a T.A. durante la noche, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1M a pH 2-3, se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se

secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (282 mg, cuant.,  $\text{MNa}^+ = 642$  ).-

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 69 -----



#### Paso A -----

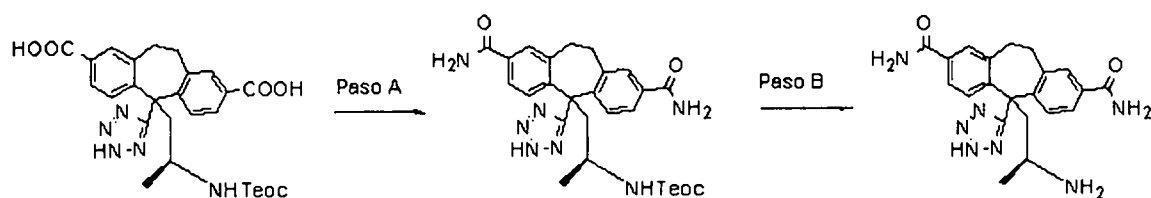
Al compuesto del título del Ejemplo de preparación 61 Paso A (500 mg) en DMF anhidro (10 ml) se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (123 mg). Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó de a gotas yoduro de metilo (75  $\mu\text{l}$ ) a la mezcla agitada. Después de 10 min, la mezcla se dejó llegar a T.A. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se diluyó con solución ac. de  $\text{NaCl}$  saturada acidificada (pH 2-3) y se agregó a EtOAc (150 ml) agitado. La fase orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2  $\rightarrow$  7:3) para dar los compuestos del título: el 1-Me-tetrazol (170

mg, 33%,  $MH^+ = 580$ ) y el 2-Me-tetrazol (163 mg, 32%,  $MH^+ = 580$ ). -----

Paso B -----

Los compuestos del título del Paso A indicado más arriba (170 mg del 1-Me-tetrazol y 163 mg del 2-Me-tetrazol) se disolvieron separadamente en dioxano (5,5 ml) y se trataron con KOH 1M (1,5 ml) cada uno. Después de agitar at T.A. durante 3 h, las mezclas de reacción se concentraron a 1/3 de sus volúmenes y el pH se ajustó a 3 con HCl 1M. La suspensión ac. resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar los compuestos del título: el 1-Me-tetrazol (171 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 524$ ) y el 2-Me-tetrazol (172 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 524$ ).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 70 -----



Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 61 (2 g) se disolvió en THF (75 ml) y  $CH_3CN$  (75 ml) y se agregó trietilamina (4 ml). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ C$  y se agregó lentamente cloroformato de etilo (2,3 ml). La mezcla se agitó a  $-25^\circ C$  durante 1 h, se filtró y las sales se

189

lavarón con 35 ml de THF. El filtrado se colocó en un baño de enfriamiento ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) y se agregó una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 33% (30 ml). La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y 15 min a T.A. Como el LC-MS indicó que la conversión no era completa, la mezcla se concentró. La reacción se repitió usando las mismas condiciones de reacción. Después de la segunda corrida el LC-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título crudo junto con sales de la reacción ( $\text{MNa}^+ = 572$ ).--

Paso B -----

El compuesto del título crudo del Paso A indicado más arriba se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ . A  $0^{\circ}\text{C}$ , se agregó TFA (25 ml) y se continuó agitando a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 hs. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). El pH se ajustó a  $\text{pH} = 7,0$  agregando NaOH al 10% y la solución neutra se cargó sobre una columna RP (Merck; gel de sílice 60 RP-18, 40-63  $\mu\text{M}$ ). La columna se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  para remover las sales, seguido por  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) para eluir el compuesto del título (1,3 g, 88%,  $\text{MH}^+ = 406$ ).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 71-87 -----

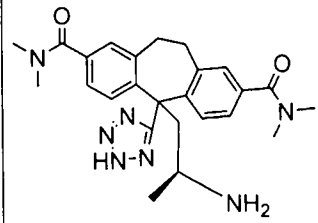
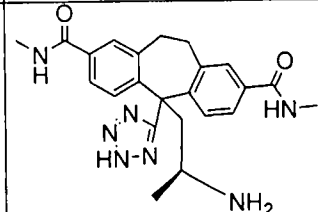
Tratando los compuestos del Ejemplo de preparación con las aminas como se indicó en la Tabla a continuación, de acuerdo con un procedimiento modificado como se describió en el Ejemplo de preparación 70, los compuestos del título

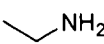
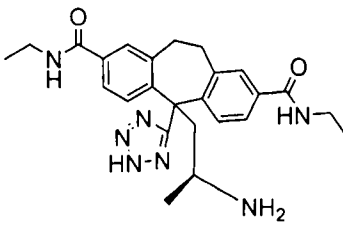
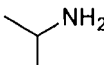
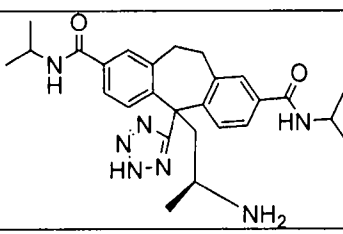
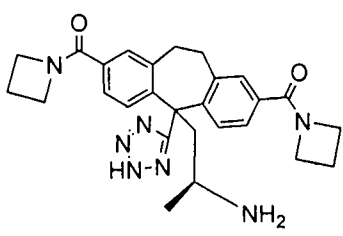
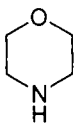
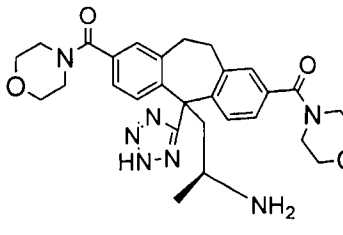
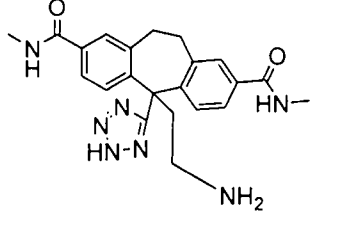


se obtuvieron como las sales HCl: -----

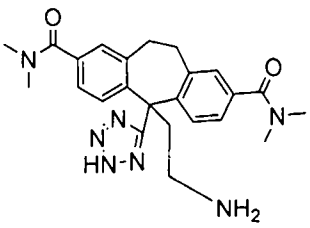
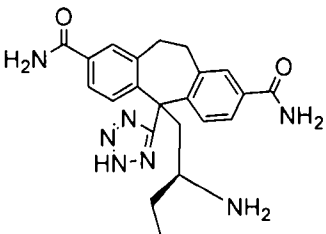
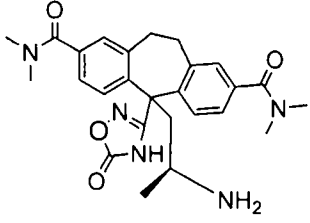
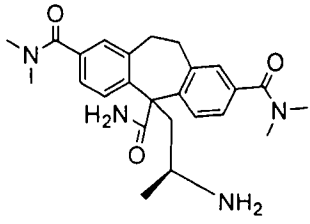
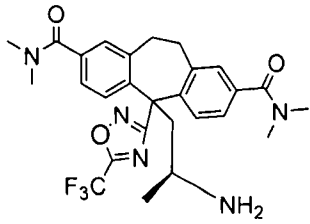
Modificaciones: -----

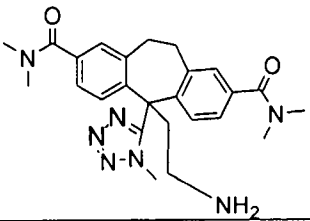
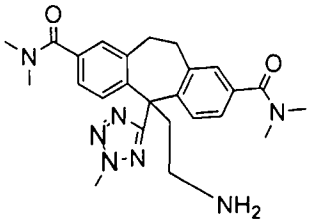
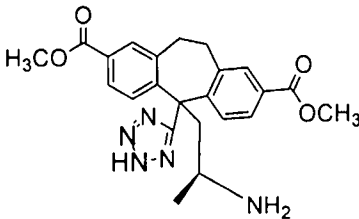
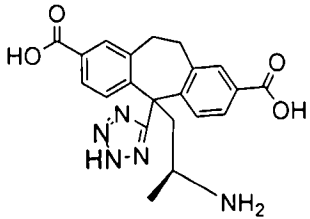
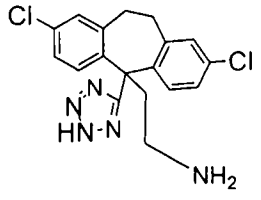
- Paso A: La mezcla cruda del Paso A se disolvió en H<sub>2</sub>O y el pH se ajustó a pH = 4,0 agregando HCl 1M. La mezcla se extrajo luego con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se removieron los solventes.-----
- Paso B: El residuo después de la remoción del grupo protector Teoc se diluyó con HCl 1M y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La concentración de la fase acuosa dio el compuesto del título como sal HCl.-----

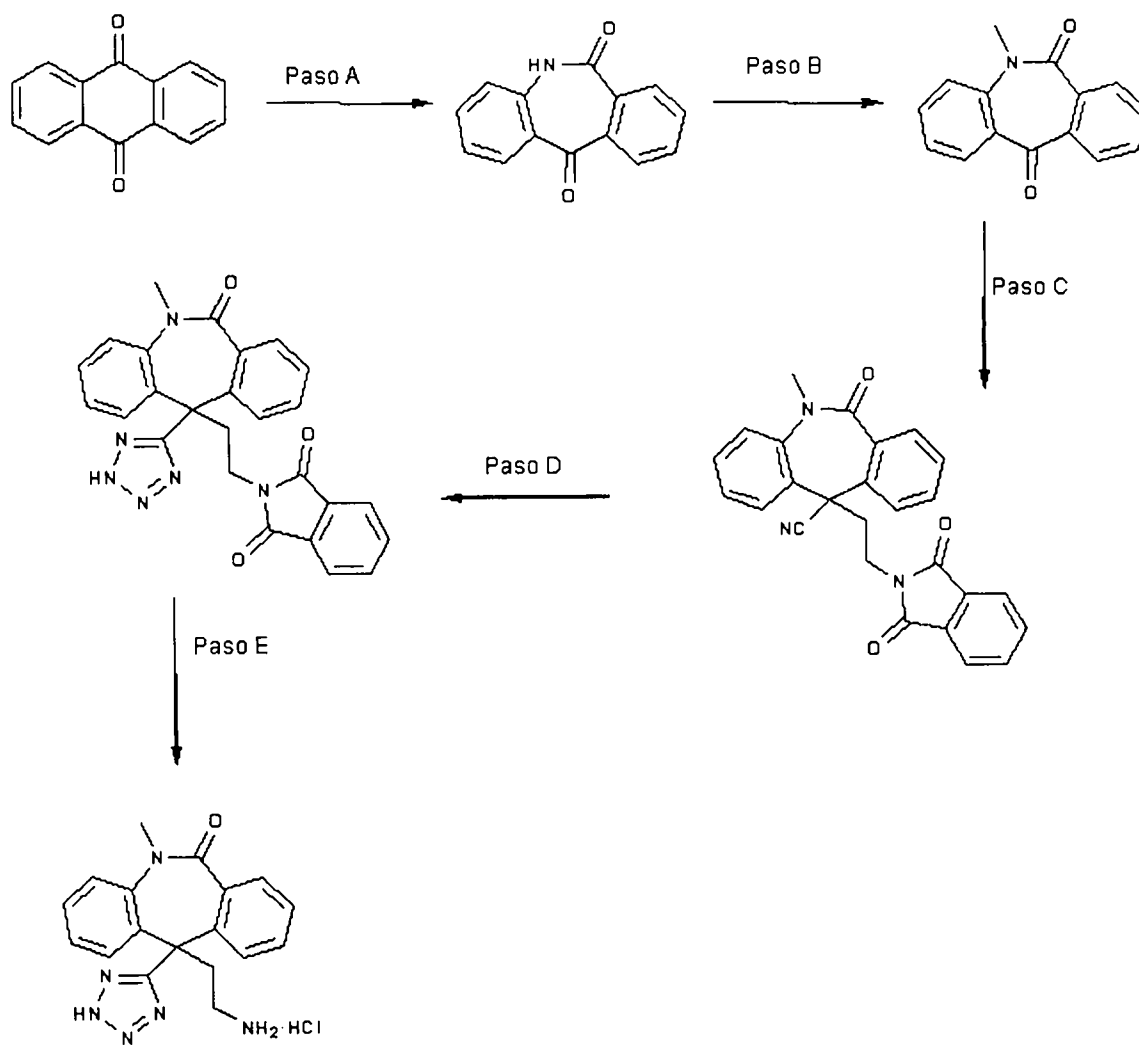
| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Aminas                                                                              | Compuesto del título                                                                 | MH <sup>+</sup> |
|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 71                     | 61                     |  |  | 462             |
| 72                     | 61                     |  |  | 434             |

|    |    |                                                                                     |                                                                                      |     |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 73 | 61 |    |    | 462 |
| 74 | 61 |    |    | 490 |
| 75 | 61 |   |   | 486 |
| 76 | 61 |  |  | 546 |
| 77 | 62 |  |  | 420 |

182

|    |    |                                                                                     |                                                                                      |     |
|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 78 | 62 |    |    | 447 |
| 79 | 63 | NH <sub>3</sub>                                                                     |    | 420 |
| 80 | 66 |  |  | 478 |
| 81 | 67 |  |  | 437 |
| 82 | 68 |  |  | 530 |

|    |                         |                                                                                   |                                                                                      |     |
|----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 83 | 69<br>1-Me-<br>tetrazol |  |    | 406 |
| 84 | 69<br>2-Me-<br>tetrazol |  |    | 406 |
| 85 | 61 Paso B               | ninguna                                                                           |   | 436 |
| 86 | 61                      | ninguna                                                                           |  | 408 |
| 87 | 64                      | ninguna                                                                           |  | 374 |



#### Paso A -----

La antraquinona (8,0 g) disponible comercialmente se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y se agregó  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (20 ml). El sistema bifásico resultante se agitó rápidamente y se agregó  $\text{NaN}_3$  (3,1 g) en porciones a T.A. La mezcla se agitó durante 1 h a T.A. y a  $30-40^\circ\text{C}$  (baño de agua) durante otras 3 hs. Después de la adición de agua helada (80 ml), el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el

compuesto del título (8,40 g; 97%;  $MH^+ = 224$ ).-----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (8,0 g) se disolvió en DMSO (140 ml) bajo  $N_2$  a  $10^\circ C$ . Después de la adición de  $KOtBu$  (5,7 g), la mezcla se agitó durante 15 min a esa temperatura. Después de la adición de  $CH_3I$  (4,2 ml), la mezcla se dejó calentar a T.A. y se agitó durante 2 hs. Después de la adición de  $HCl$  1M (130 ml) y  $EtOAc$  (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $EtOAc$  (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con  $H_2O$  (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $EtOAc/ciclohexano$ ) para dar el compuesto del título (4,88 g; 61%;  $MH^+ = 238$ ).-----

Paso C -----

Se disolvió isocianuro de tosilmétilo en DMSO (10 ml) bajo  $N_2$  a  $10^\circ C$  y se agregó  $KOtBu$  (1,36 g). La mezcla se agitó durante 5 min y se agregó  $MeOH$  (0,173 ml). El compuesto del título del Paso B indicado más arriba (0,8 g) se agregó inmediatamente a la mezcla. Después de 10 min se agregó dibromoetano (1,51 ml) y se continuó agitando durante 1 h a T.A. La mezcla se diluyó con  $EtOAc$  (10 ml) y se agregó  $NH_4Cl$  sat. (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $EtOAc$  (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con  $H_2O$  (50 ml), salmuera (50 ml), se

secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (40 ml) y se agregó ftalimida de potasio (3,13 g). La mezcla resultante se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 hs y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (612 mg; 43%;  $\text{MH}^+ = 422$ ).-----

Paso D -----

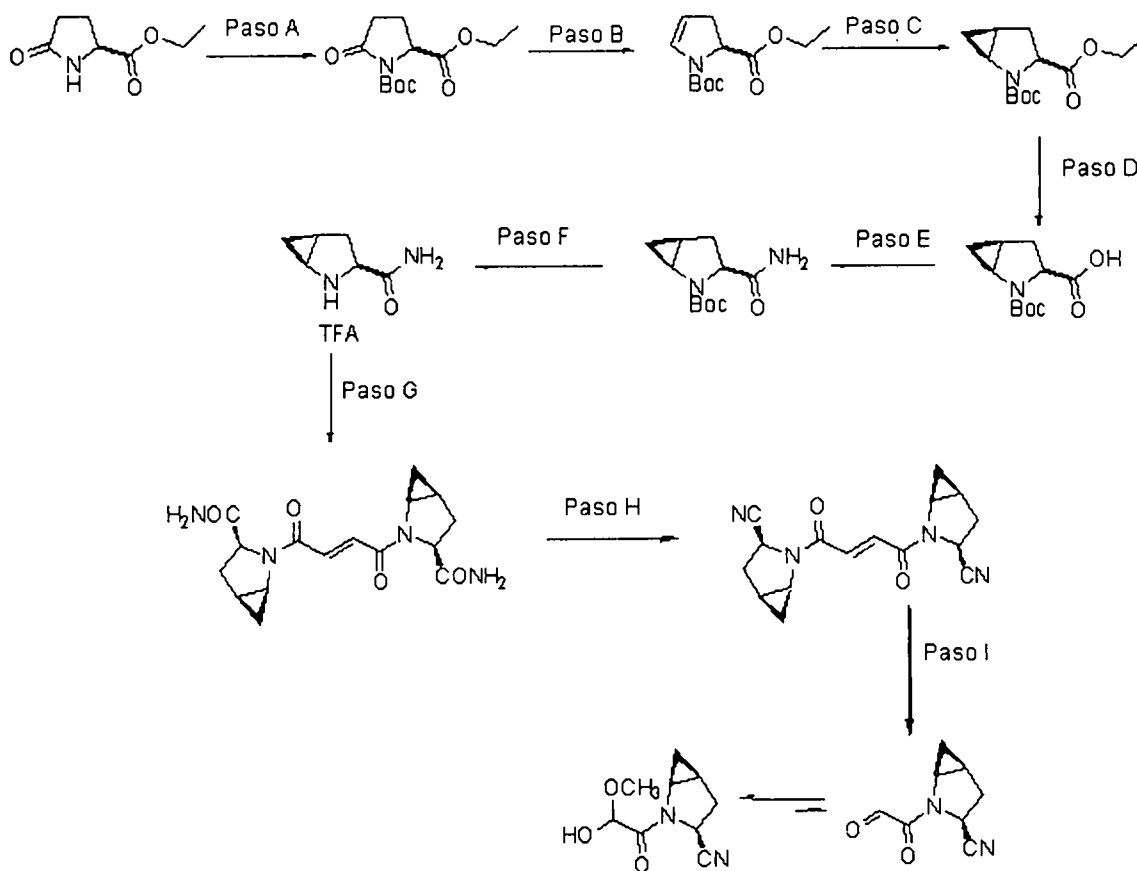
El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (0.6 g) se disolvió en tolueno (30 ml) bajo  $\text{N}_2$  y se agregaron óxido de dibutilestaño (1,68 g) y azida de trimetilsililo (8,9 ml). La mezcla se calentó luego a  $75^\circ\text{C}$  durante 24 hs. La mezcla se concentró, el residuo se suspendió en EtOAc (40 ml) y  $\text{HCl}$  1M (40 ml) y se agitó durante 2 hs a T.A. Se agregó MeOH (10 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto del título (565 mg; 84%;  $\text{MH}^+ = 465$ ).-----

Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (0,22 g) se disolvió en EtOH (7 ml) y  $\text{CHCl}_3$  (3 ml) y la mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$ . Se agregó hidrazina monohidrato (0,108 g) y la mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 h. La

mezcla se dejó enfriar a T.A. dentro de 1 h. El precipitado se removi6 por filtraci6n y se lav6 con EtOH. El filtrado se concentr6 y se disolvi6 en  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) y HCl 1M (10 ml). La fase acuosa se separ6, se filtr6 y se evapor6 para dar el compuesto del t6tulo (85 mg; 48%;  $\text{MH}^+ = 335$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACI6N 89 -----



#### Paso A -----

A una soluci6n de etil6ster del 6cido L-piroglut6mico disponible comercialmente (15,7 g) en cloruro de metileno (90 ml) se agregaron secuencialmente a T.A. dicarbonato de



di-tert-butilo (24 g) y una cantidad catalítica de DMAP (120 mg). Después de agitar durante 6 hs a T.A. la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con salmuera saturada y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto del título (16,3 g, 63%,  $\text{MNa}^+ = 280$ ).-----

Paso B -----

Una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (16,3 g) en tolueno (100 ml) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se agregó de a gotas borohidruro de trietilo (67 ml de una solución 1,0M en THF) durante 90 minutos. Después de 3 hs, se agregó de a gotas 2,6 lutidina (43 ml) seguido por DMAP (20 mg). A esta mezcla se agregó TFAA (11 ml) y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente durante 2 hs. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y los orgánicos se lavaron con HCl 3 N, agua, bicarbonato acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/ $\text{EtOAc}$  5:1) para dar el compuesto del título (10,9 g, 72%,  $\text{MNa}^+ = 264$ ).-----

Paso C -----

Una solución del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (3,5 g) en 1,2 dicloroetano (75 ml) se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$  y se agregó de a gotas  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (25 ml de una solución

1,0M en THF). A esta mezcla se agregó de a gotas  $\text{ClCH}_2\text{I}$  (4,5 ml) durante 30 minutos. Después de agitar durante 18 hs a  $-15^\circ\text{C}$  la mezcla se enfrió bruscamente con bicarbonato acuoso saturado y el solvente se evaporó y la reacción se tomó en acetato de etilo y se lavó con salmuera. -----  
La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/ $\text{EtOAc}$  4:1) para dar el compuesto del título diastereoméricamente puro (1,5 g, 41%,  $\text{MNa}^+ = 278$ ).-

Paso D -----

Una solución del compuesto del título del Paso C indicado más arriba (1,4 g) en  $\text{MeOH}$  (40 ml) y  $\text{THF}$  (20 ml) se trató con  $\text{LiOH}$  1N (10 ml) y agitó durante la noche a T.A. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con  $\text{HCl}$  2N y se agitó durante 15 min a T.A. La mezcla se extrajo luego con  $\text{EtOAc}$ , la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto del título (1,2 g, 96%,  $\text{MNa}^+ = 250$ ). -----

Paso E -----

A una solución del compuesto del título del Paso D indicado más arriba (1,2 g) en  $\text{THF}$  (20 ml) se agregó a  $-15^\circ\text{C}$  4-metilmorfolina (710  $\mu\text{l}$ ) y luego cloroformato de isobutilo (780  $\mu\text{l}$ ) durante 5 minutos y se agitó luego durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  y se trató con una solución de  $\text{NH}_3$  en dioxano (25 ml, 0,5M en

dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se calentó a T.A. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/ $\text{EtOAc}$  1:10) para dar el compuesto del título (1,0 g, 84%,  $\text{MNa}^+ = 248$ ).-----

----- P  
aso F -----

A una solución agitada del compuesto del título del Paso E indicado más arriba (0,9 g) en cloruro de metileno (5 ml) se agregó secuencialmente a 0°C TFA (5 ml). Después de agitar durante 12 hs a 0°C la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,9 g, 100%,  $\text{MH}^+ = 127$ ).-----

Paso G -----

El compuesto del título del Paso F indicado más arriba (450 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) y trietilamina (0,4 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó DMAP (25 mg) seguido por cloruro de fumarilo (0,099 ml). La mezcla se agitó a 0°C y se dejó calentar a T.A. durante la noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título crudo ( $\text{MH}^+ = 333$ ).-----

Paso H -----

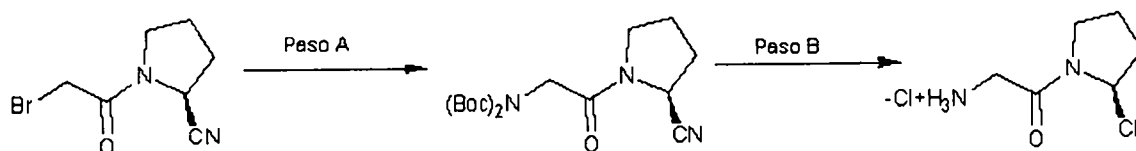
201

A una solución enfriada (0°C) de DMF (4 ml) se agregó cuidadosamente cloruro de oxalilo (0,32 ml). Después que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min. Luego se agregó piridina (0,6 ml) seguido por una solución del compuesto del título crudo del Paso G indicado más arriba en DMF (2 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 2 hs. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (250 mg, 92%, MH<sup>+</sup> = 297).-----

Paso I -----

El compuesto del título del Paso H indicado más arriba (328 mg) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (3 ml) y MeOH (3 ml). La mezcla se trató luego con ozono de acuerdo con el Ejemplo de preparación 2 Paso C para dar el compuesto del título (350 mg, 80%, MH<sup>+</sup> = 165 (aldehído); MH<sup>+</sup> = 219 (hemiacetal)). ----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 90 -----



Paso A -----

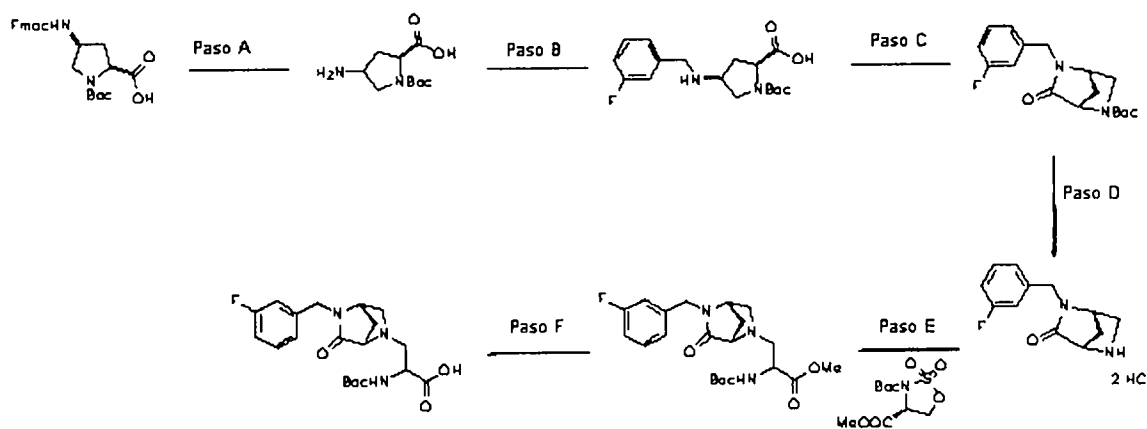
A una solución agitada de hidróxido de potasio (1,2 g) en

etanol (10 ml) se agregó secuencialmente a T.A. la bis(tert.-butildicarbonil)amina disponible comercialmente (4,5 g). Después de agitar durante 1 h a T.A. la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con éter y el precipitado se filtró y se lavó con éter (3x10 ml) para dar el compuesto del título (3,4 g). -----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (95 mg) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (2,25 ml) y se agregó 1,3-dimetoxibenceno (0,18 ml). A la mezcla se agregó luego TFA (0,75 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró, se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml) y se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en HCl 100 mM (3 ml) y EtOAc (3 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con EtOAc (2 ml) y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,5 ml), se sonicó durante 1 min y el  $\text{CH}_3\text{CN}$  se removió por medio de una jeringa. El residuo se secó luego en HV para dar el compuesto del título (42 mg, 84%,  $\text{MH}^+ = 154$ ). -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 91 -----



#### Paso A -----

A una solución del aminoácido Boc-Fmoc-protegido disponible comercialmente (1,05 g) en metanol (25 ml) se agregó dietilamina (1,5 ml). Después de agitar durante 2,5 hs a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua (50 ml) y Et<sub>2</sub>O (50 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (3 x 50 ml) y los extractos acuosos combinados se concentraron. El residuo se usó durante el siguiente paso sin purificación ulterior. --

#### Paso B -----

A una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (530 mg) y 3-fluorobenzaldehído (245 µl) en 15 ml de metanol se agregó NaBH<sub>3</sub>CN (150 mg), y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se extrajo con agua (3 x 50 ml) y los extractos acuosos combinados se concentraron. El residuo se usó durante el paso siguiente sin purificación ulterior. -----

Paso C -----

A una solución agitada del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (760 mg) en DMF (20 ml) se agregó HOBt (470 mg) seguido por EDCI (670 mg) y DMAP (30 mg). Se agregó N-metilmorfolina (440  $\mu$ l) y se continuó agitando a T.A. durante la noche. El solvente se removi6 al vacio, el residuo se diluy6 con EtOAc y luego se lav6 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se sec6 sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentr6 y el residuo se purific6 por cromatografía flash sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (430 mg, 60% en 3 pasos, MH<sup>+</sup> = 321).-----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (760 mg) se disolvió en EtOAc (6 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (6 ml). Después de 2 hs la mezcla se trituro6 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso a pH 7,5 y se agit6 durante 15 min a T.A. Después de evaporación del solvente, el producto crudo se purific6 por cromatografía flash sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (420 mg, 80%, MH<sup>+</sup> = 221).-----

Paso E -----

A una solución del compuesto del título del Paso D indicado más arriba (85 mg) en THF (5 ml) se agregó trietilamina (80  $\mu$ l) y la mezcla se agit6 durante 1 h a 50°C. Luego se agregó el sulfamidato (240 mg), preparado de acuerdo con la

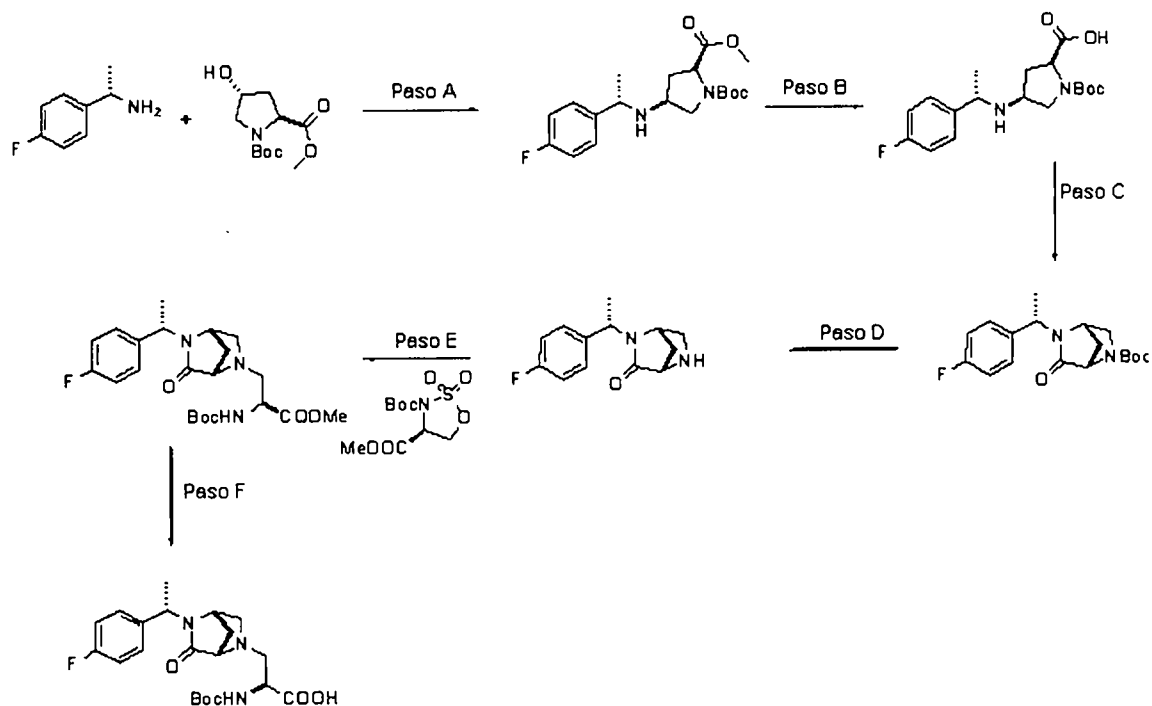
WO 03/037327, en una porción a  $-15^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. Después de la adición de una solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  1M (5 ml), la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó un exceso de solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y se continuó agitando durante otros 15 min. La mezcla se dividió luego entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (135 mg, 79%,  $\text{MH}^+ = 422$ ).-----

Paso F -----

Una solución del compuesto del título del Paso E indicado más arriba (135 mg) en MeOH (2,5 ml) y THF (5 ml) se trató con LiOH 1N (1,5 ml) y se agitó durante la noche a T.A. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con HCl 2N y se agitó durante 15 min a T.A. La mezcla se extrajo luego con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto del título (125 mg, 96%,  $\text{MH}^+ = 408$ ).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 92 -----





#### Paso A -----

Una solución de éster de N-Boc-trans-4-hidroxil-L-prolina disponible comercialmente (2,93 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  y se trató con DIEA (4,8 ml). Después de la adición de anhídrido triflico (2,2 ml), la mezcla se agitó at  $-30^\circ\text{C}$  durante 60 min y luego se trató con una solución de la amina disponible comercialmente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). La mezcla se dejó calentar a T.A. durante la noche. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dejar un residuo, el cual se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona, 4:1) para dar el compuesto del título (2,22 g, 75%,  $\text{MH}^+ =$

367). -----

Paso B -----

Una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (700 mg) en MeOH (24 ml) y THF (12 ml) se trató con LiOH 1N (6 ml) y se agitó durante la noche a T.A. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con HCl 1N y se agitó durante 15 min a T.A. La mezcla se extrajo luego con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título (665 mg, 95%, MH<sup>+</sup> = 353). -----

Paso C -----

A una solución agitada del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (665 mg) en DMF (15 ml) se agregó HOBT (390 mg) seguido por EDCI (560 mg) y DMAP (30 mg). Se agregó N-metilmorfolina (420 µl) y se continuó agitando a T.A. durante la noche. El solvente se removió al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (556 mg, 87%, MH<sup>+</sup> = 335). -----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (760 mg) se disolvió en EtOAc (4 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (4 ml). Después de 2 hs la mezcla se

trituro con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso a pH 7,5 y se agito durante 15 min a T.A. Despues de evaporacion del solvente, el residuo crudo se purifico por cromatografia flash sobre silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del titulo (300 mg, 77%,  $\text{MH}^+ = 235$ ).-----

#### Paso E -----

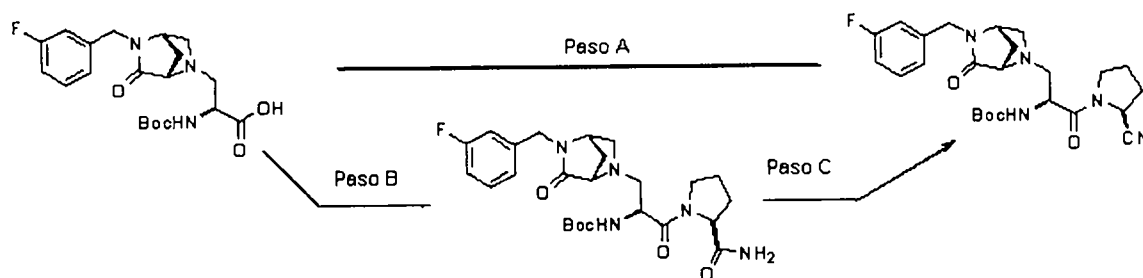
A una solucion del compuesto del titulo del Paso D indicado mas arriba (290 mg) en THF (5 ml) se agrego trietilamina (280  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se agito durante 1 h a  $50^\circ\text{C}$ . Luego el sulfamidato (590 mg), preparado de acuerdo con la WO 03/037327, se agrego en una porcion a  $-15^\circ\text{C}$  y la mezcla se agito a temperatura ambiente durante 2 d. Despues de la adicion de una solucion 1M de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 ml), la mezcla se agito durante 30 min. Luego se agrego un exceso de solucion de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y se continuo agitando durante otros 15 min. La mezcla se dividio luego entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase organica combinada se seco sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentro al vacio. El residuo se purifico por cromatografia en columna sobre silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ , 4:1) para dar el compuesto del titulo (163 mg, 30%,  $\text{MH}^+ = 436$ ).-----

#### Paso F -----

Una solucion del compuesto del titulo del Paso E indicado mas arriba (163 mg) en MeOH (2.5 ml) y THF (5 ml) se trato con LiOH 1N (1,5 ml) y se agito durante la noche a T.A. La

mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con HCl 2N y se agitó durante 15 min a T.A. La mezcla se extrajo luego con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto del título (140 mg, 96%,  $\text{MH}^+ = 422$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 93 -----



#### Paso A -----

A una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo de preparación 91 (25 mg) en DMF (3 ml) se agregó HOBt (15 mg), seguido por EDCI (20 mg) y DMAP (3 mg). El clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo (15 mg) se agregó después de 1 h, seguido por N-metilmorfolina (20  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche, el solvente se removi6 al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (17 mg, 59%,  $\text{MH}^+ = 486$ ).-----

740  
210

Paso B -----

A una solución agitada del compuesto del título Ejemplo de preparación 91 (125 mg) en DMF (5 ml) se agregó HOBt (46 mg), seguido por EDCI (65 mg) y DMAP (5 mg). Después de 1 h se agregaron L-prolinamide (68 mg) disponible comercialmente y N-metilmorfolina (100  $\mu$ l) y se continuó agitando a T.A. durante la noche. El solvente se removió al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 4:1) para dar el compuesto del título (137 mg; 88%; MH<sup>+</sup> = 504).-----

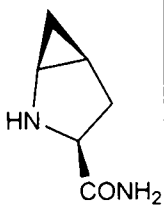
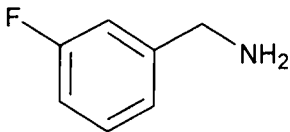
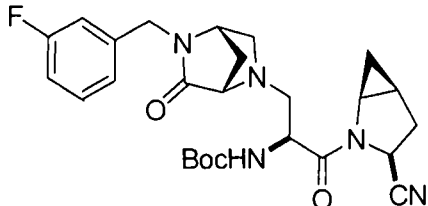
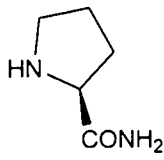
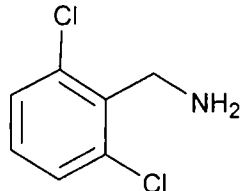
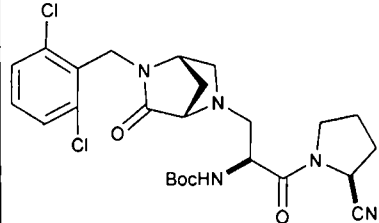
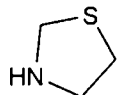
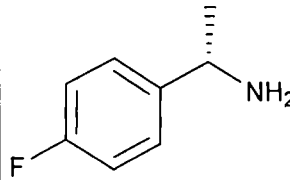
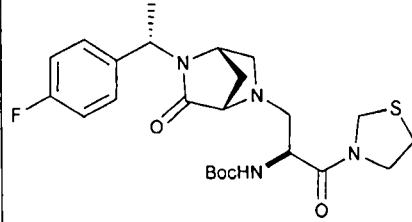
Paso C -----

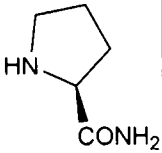
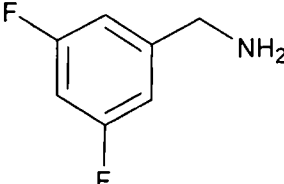
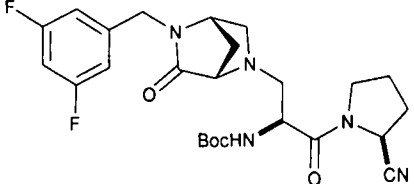
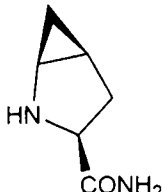
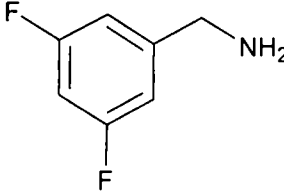
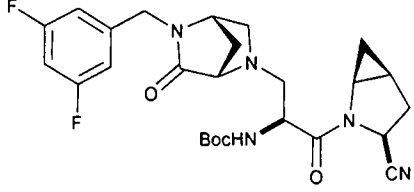
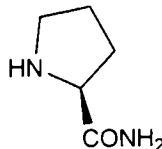
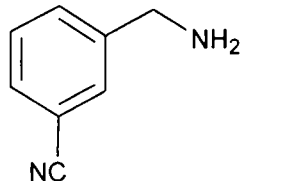
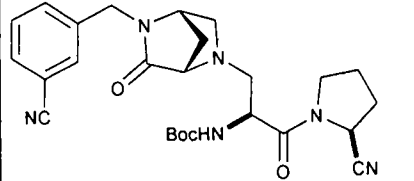
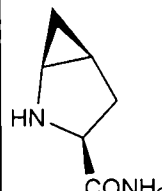
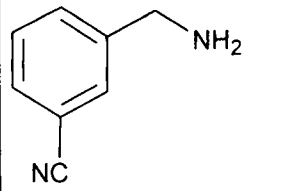
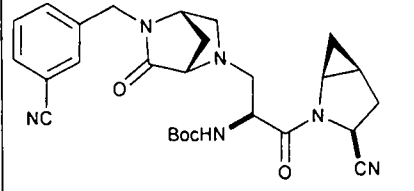
A una solución del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (137 mg) en piridina (7 ml) se agregó imidazol (41 mg). A -30°C, se agregó lentamente POCl<sub>3</sub> (102  $\mu$ l) a la mezcla y la mezcla se dejó alcanzar la T.A. durante un período de 1 h. Luego se removió el solvente y el residuo se diluyó con HCl 1N y Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 4:1) para dar el compuesto del título (72 mg, 55%, MH<sup>+</sup> = 486).--

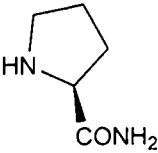
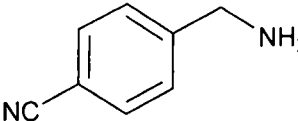
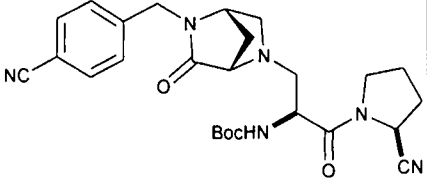
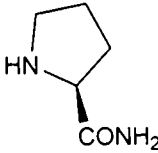
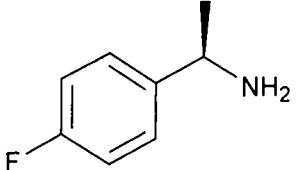
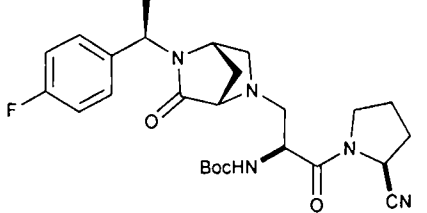
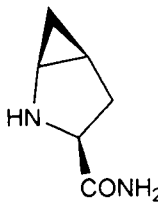
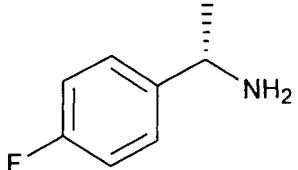
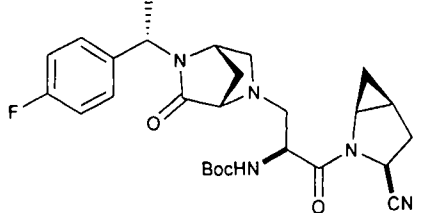
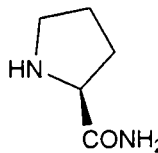
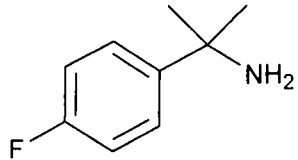
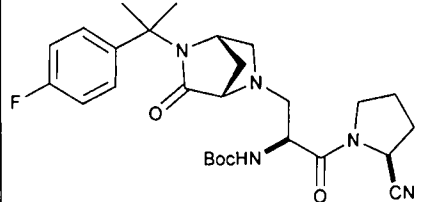
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 94-108 -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los Ejemplos de preparación 92 y 93, excepto usando las aminas

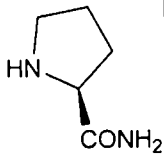
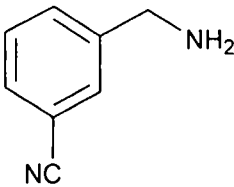
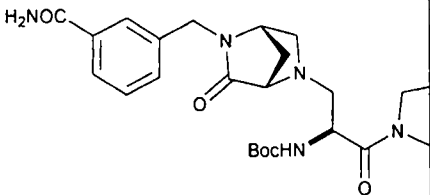
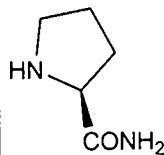
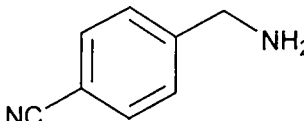
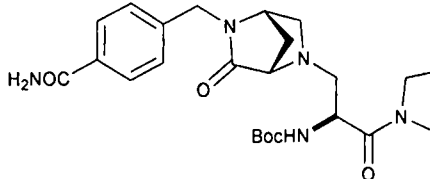
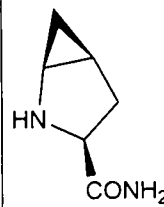
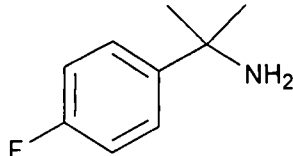
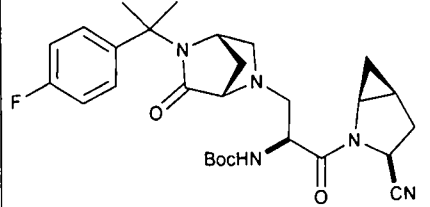
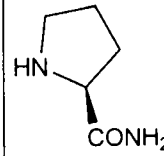
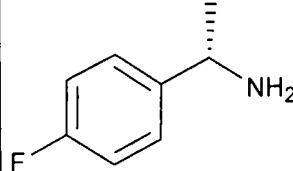
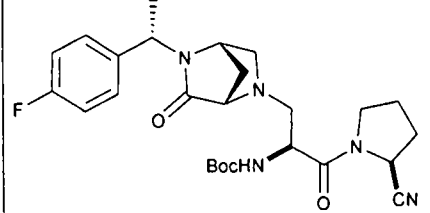
y amidas como se indica en la Tabla a continuación, se preparó el siguiente compuesto. Durante los Ejemplos de preparación 105 y 106 la conversión del nitrilo a la carboxamida con saponificación subsiguiente de la parte éster se realizó de acuerdo con el Ejemplo de preparación 91 Paso F con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  3M y  $\text{H}_2\text{O}_2$ .-----

| Ejemplo de preparación | Amida                                                                               | Amina                                                                               | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. $\text{MH}^+$ |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 94                     |   |   |   | 1. 55%<br>2. 498                   |
| 95                     |  |  |  | 1. 90%<br>2. 537                   |
| 96                     |  |  |  | 1. 71%<br>2. 493                   |

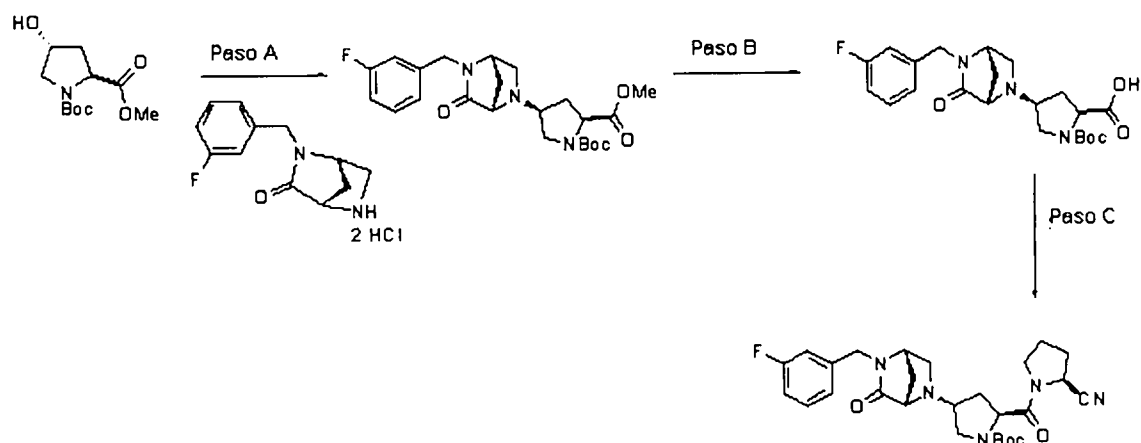
|     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 97  |    |    |    | 1. 70%<br>2. 504 |
| 98  |    |    |    | 1. 73%<br>2. 516 |
| 99  |  |  |  | 1. 65%<br>2. 493 |
| 100 |  |  |  | 1. 54%<br>2. 505 |

|     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 101 |    |    |    | 1. 78%<br>2. 49% |
| 102 |    |    |    | 1. 56%<br>2. 50% |
| 103 |  |  |  | 1. 65%<br>2. 51% |
| 104 |  |  |  | 1. 71%<br>2. 51% |



|     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 105 |    |    |    | 1. 68%<br>2. 511 |
| 106 |    |    |    | 1. 56%<br>2. 511 |
| 107 |  |  |  | 1. 62%<br>2. 526 |
| 108 |  |  |  | 1.<br>2.         |

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 109



#### Paso A -----

Una solución de metil éster de N-Boc-trans-4-hidroxil-L-prolina disponible comercialmente (370 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  y se trató con DIEA (600  $\mu\text{l}$ ). Después de la adición de anhídrido triflico (280  $\mu\text{l}$ ), la mezcla se agitó a  $-30^\circ\text{C}$  durante 60 min y luego se trató con una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 91 Paso D en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). La mezcla se dejó calentar a T.A. durante la noche. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dejar un residuo, el cual se purificó por cromatografía sobre sílice ( $(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}, 4:1)$ , 4:1) para dar el compuesto del título (225 mg, 33 %,  $\text{MH}^+ = 448$ ).

#### Paso B -----

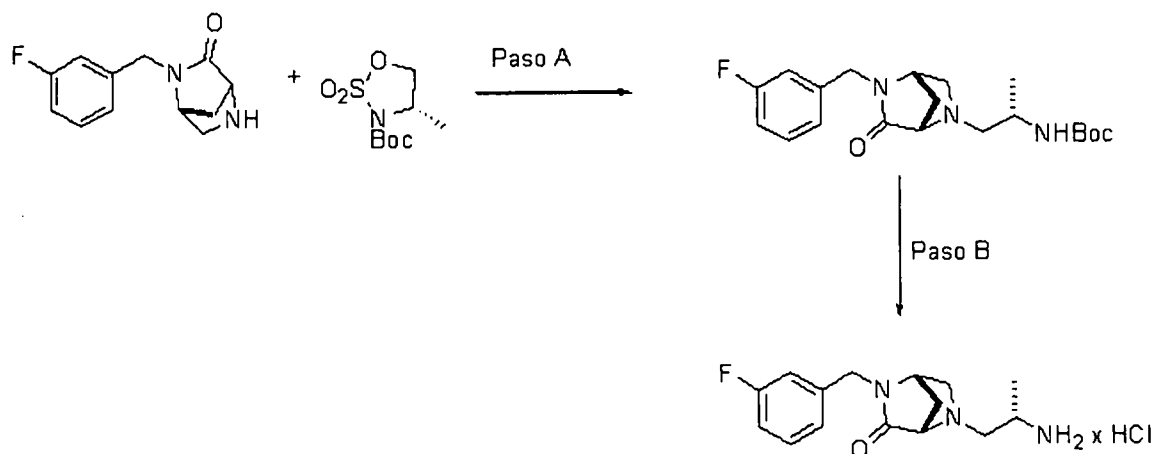
Una solución del compuesto del título del Paso A indicado más arriba (225 mg) en MeOH (4 ml) y THF (8 ml) se trató con LiOH 1N (2 ml) y se agitó durante la noche a T.A. La

mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con HCl 1N y se agitó durante 15 min a T.A. La mezcla se extrajo luego con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto del título (91 mg, 40%,  $\text{MH}^+ = 434$ ).-----

Paso C -----

A una solución agitada del compuesto del título del Paso B indicado más arriba (91 mg) en DMF (3 ml) se agregó HOBT (40 mg), seguido por EDCI (60 mg) y DMAP (10 mg). El clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo disponible comercialmente (35 mg) se agregó después de 1 h, seguido por N-metilmorfolina (66  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche, el solvente se removió al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona, 1:1) para dar el compuesto del título (50 mg, 47%,  $\text{MH}^+ = 512$ ).-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 110 -----



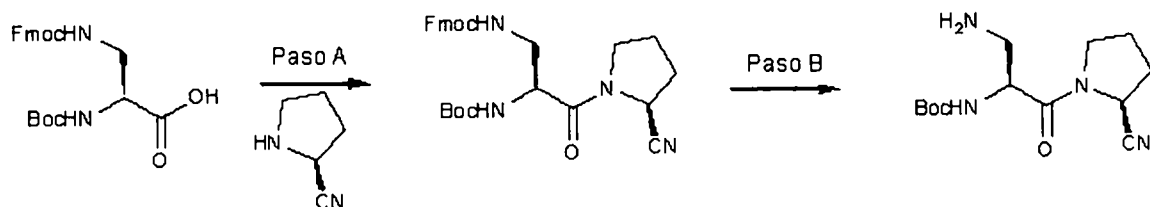
#### Paso A -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 91 Paso D (305 mg) se disolvió en THF (2 ml), se agregó trietilamina (63  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se agitó durante 1 h a  $50^\circ\text{C}$ . Luego se agregó el compuesto del título del Ejemplo de preparación 19 (100 mg) en una porción a  $-15^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de una solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  1M (5 ml), la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó un exceso de solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada y se continuó agitando durante otros 15 min. La mezcla se dividió luego entre EtOAc y agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ , 4:1) para dar el compuesto del título (58 mg, 57%,  $\text{MH}^+ = 378$ ).--

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (58 mg) se disolvió en EtOAc (2 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (2 ml). Después de 2 hs la mezcla se evaporó para dar el compuesto del título (48 mg, cuant.,  $MH^+ = 278$ ). -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 111 -----



#### Paso A -----

La resina de N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil polistireno disponible comercialmente (1,9 g) se suspendió en 5 ml de diclorometano y se agitó durante 5 min. El aminoácido disponible comercialmente (468 mg) y la amina (86 mg), preparada a partir del clorhidrato disponible comercialmente por adición de 1 equiv. de piridina, se disolvieron en 1,5 ml de dimetilformamida y se agregaron a la resina indicada más arriba. La mezcla se agitó durante 16 hs, se filtró y la resina se lavó con 2 x 5 ml de diclorometano y 5 ml de metanol. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice,  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 9:1) para dar el compuesto del título (500 mg; 91%). -----

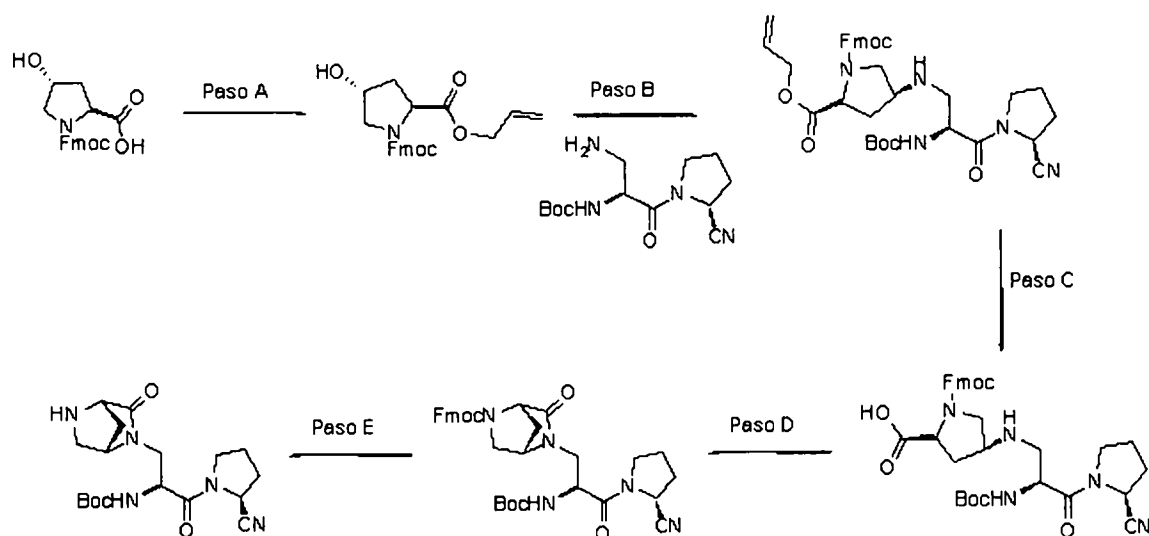
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (9 H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 3,25-3,40 (1H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,50-5,60 (2H, m), 7,25-7,40 (4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m). -----

----- P  
Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (500 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con dietilamina (10 ml). Después de 2 hs la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 4:1) para dar el compuesto del título (224 mg; 80%). -----

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (9H, s), 1,70 (2H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m). -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 112 -----



#### Paso A -----

Una solución of N-Fmoc-trans-4-hidroxil-L-prolina (4,5 g) disponible comercialmente en etanol acuoso (80%, 45 ml) se tituló con una solución de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,3 g) en agua (18 ml) a pH 7. Los solventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío. La sal de cesio se suspendió en DMF seco (45 ml), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con bromuro de alilo (11,5 ml) por adición de a gotas durante 10 min. Después de 30 min la solución se dejó alcanzar la T.A. y se continuó agitando durante otras 3 hs. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (4,5 g, 90%,  $\text{MH}^+ = 394$ ).-----

#### Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (2,5 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  y se trató con DIEA

(2,5 ml). Después de la adición de anhídrido triflico (1,2 ml), la mezcla se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 60 min y luego se trató con una solución del Ejemplo de preparación 84 (1,17 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml). La mezcla se dejó calentar a  $0^{\circ}\text{C}$ , se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 12 hs y se sometió a reflujo durante otras 4 hs. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,5M (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dejar un residuo, el cual se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc/ciclohexano, 7:3) para dar el compuesto del título (1,41 g, 50%,  $\text{MH}^+ = 658$ ).-----

Paso C -----

Al compuesto del título del Paso B indicado más arriba (1,8 g) en THF (120 ml) se agregó dimedona (1,27 g) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (422 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 hs. Después de la remoción del solvente bajo presión reducida, la cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) dio el compuesto del título (1,42 g, 84%,  $\text{MH}^+ = 618$ ).-----

Paso D -----

A una solución del compuesto del título del Paso C indicado más arriba (1,42 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) se agregó HOBt (405 mg) seguido por EDCI (575 mg) y N-metil-morfolina (0,33 ml). Después de ser agitado a temperatura ambiente durante 24 hs, el solvente se evaporó para dar un residuo viscoso,

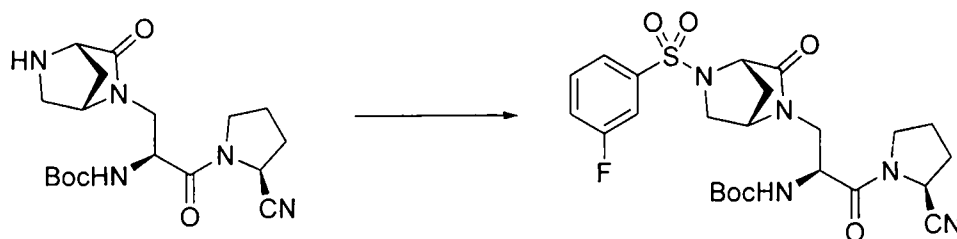


el cual se dividió entre EtOAc y tampón de acetato de amonio (pH 6). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (1,35 g,  $\text{MNH}_4^+ = 617$ ). -----

Paso E -----

A una solución del compuesto del título del Paso D indicado más arriba (1,35 g) en acetonitrilo (100 ml) se agregó dietilamina (10 ml). Después de agitar durante 2,5 hs a T.A., la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (712 mg; 85%,  $\text{MH}^+ = 378$ ). -

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 113 -----

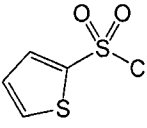
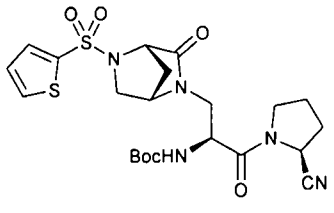
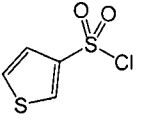
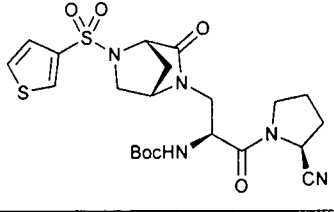
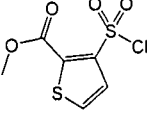
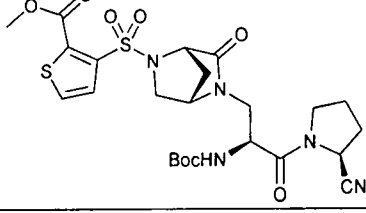


A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 112 (13 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 ml) se agregó resina de piperidino metil poliestireno (65 mg) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (5,5  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar a T.A. durante 3 hs, se agregó resina de tris-(2-aminoetil)amina poliestireno (30 mg) y se agitó durante 1 h adicional a T.A. La mezcla se filtró, la resina se lavó con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y metanol (1 ml) y los filtrados combinados se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) dio el compuesto del título (13 mg, 71%, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> = 553). -----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 114-116 -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 113, excepto que se usaron los cloruros de ácido sulfónico como se indicó en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. ----

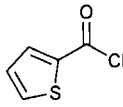
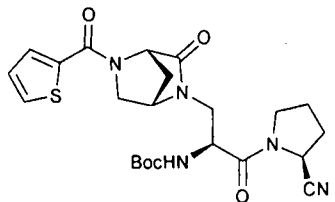
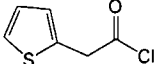
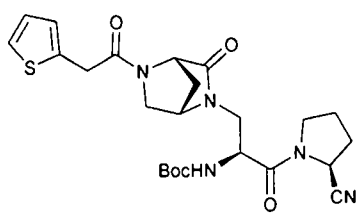
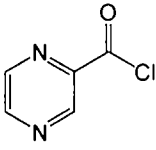
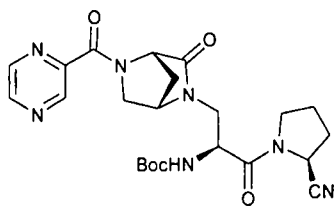
| Ejemplo de preparación | Cloruro del ácido sulfónico                                                         | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. MH <sup>+</sup>             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 114 ---                |  |  | 1. 69<br>2. 541 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) |
| 115 ---                |  |  | 1. 92<br>2. 546 (MNa <sup>+</sup> )              |
| 116 ---                |  |  | 1. 89<br>2. 604 (MNa <sup>+</sup> )              |

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 117-119 -----

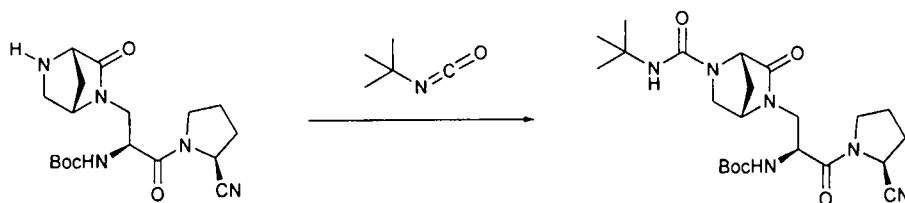
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 113, excepto que se usaron los

72A  
22A

cloruros ácidos como se indica en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. -----

| Ejemplo de preparación | Cloruro ácido                                                                       | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. MH <sup>+</sup>             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 117 -----              |    |    | 1. 100<br>2. 488 (MH <sup>+</sup> )              |
| 118 -----              |  |   | 1. 49<br>2. 519 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) |
| 119 -----              |  |  | 1. 70<br>2. 506 (MNa <sup>+</sup> )              |

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 120 -----

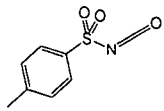
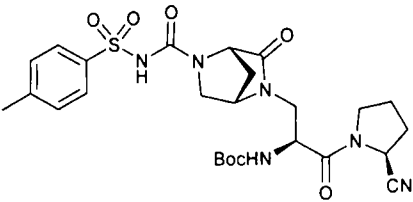


A una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 112 (20 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 ml) se agregó

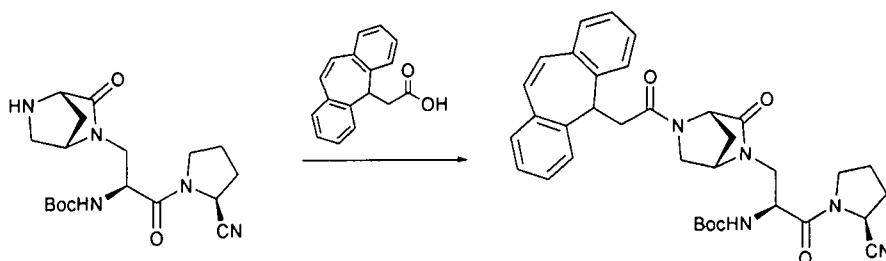
isocianato de *tert.*-butilo (5,8 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 hs el solvente se evaporó. La purificación por cromatografía ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona 1:1) dio el compuesto del título (16 mg, 63%,  $\text{MH}^+ = 477$ ).-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 121 -----

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 120, excepto que se usó el isocianato como se indicó en la Tabla a continuación, se preparó el siguiente compuesto. -----

| Ejemplo de preparación | Isocianato                                                                          | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. $\text{MH}^+$      |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 121                    |  |  | 1. 69<br>2. 592<br>( $\text{MNH}_4^+$ ) |

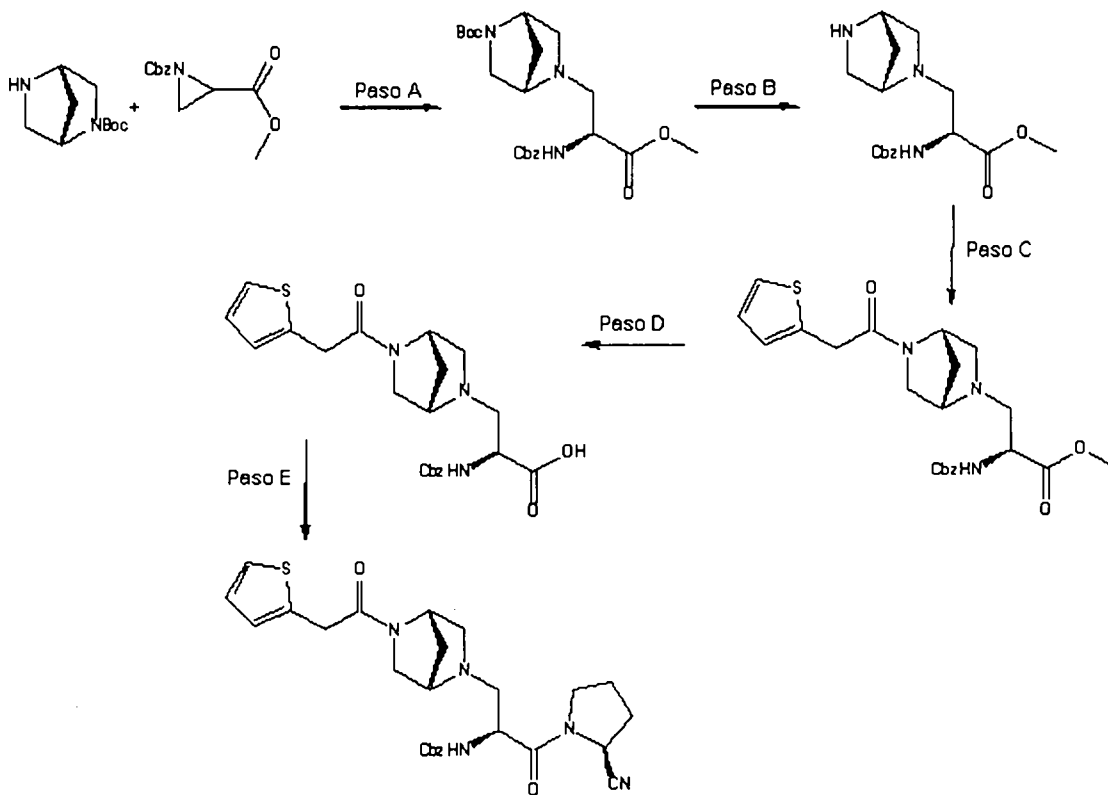
#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 122 -----



El compuesto del título del Ejemplo de preparación 15 Paso A (13 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 ml) y se agregó a resina de N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metil poliestireno (120 mg). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se

trató con una solución del compuesto del título del Ejemplo de preparación 112 (0,54 ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7,5 mM). Después de agitar a T.A. durante 12 hs, la mezcla se filtró y la resina se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Los filtrados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, 95%,  $\text{MNA}^+ = 632$ ). -----

#### EJEMPLO PREPARATIVO 123 -----



#### Paso A -----

El tert-butil éster del ácido 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptane-2-carboxílico (400 mg) y el 1-bencil éster 2-metil éster del ácido aziridina-1,2-dicarboxílico (431 mg) se

227  
220

disolvieron en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante la noche y luego durante 5 hs a 80°C. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 9:1) para dar el compuesto del título (468 mg, 58%, MH<sup>+</sup> = 434).-----

Paso B -----

El compuesto del título del Paso A indicado más arriba (245 mg) se disolvió en dioxano (5 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 hs a T.A. y los solventes se removieron para dar el compuesto del título (208 mg, 100%, MH<sup>+</sup> = 334).-----

Paso C -----

Al compuesto del título del Paso B indicado más arriba (130 mg) se agregaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y piridina (1 ml). Después de la adición de cloruro de tiofen-2-ilo-acetilo disponible comercialmente (61 mg) la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante la noche. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 9:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 57%, MH<sup>+</sup> = 458).-----

Paso D -----

El compuesto del título del Paso C indicado más arriba (130 mg) se disolvió en THF (4 ml) y metanol (2 ml). Después de la adición de una solución acuosa 1M de LiOH (1 ml), la mezcla se agitó durante 4 hs a T.A. Los solventes se

removieron y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1M a pH ~4. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (75 mg, 86%, MH<sup>+</sup> = 444). -----

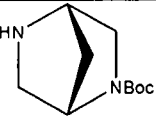
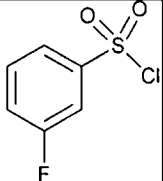
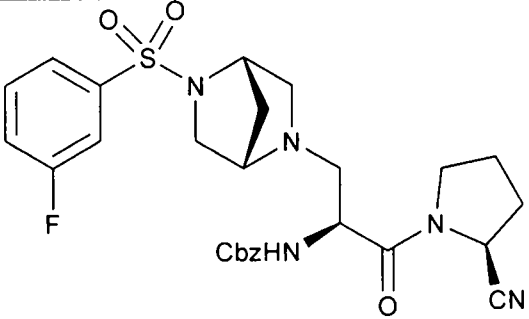
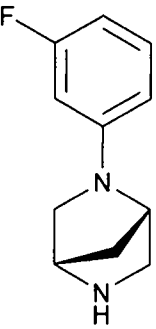
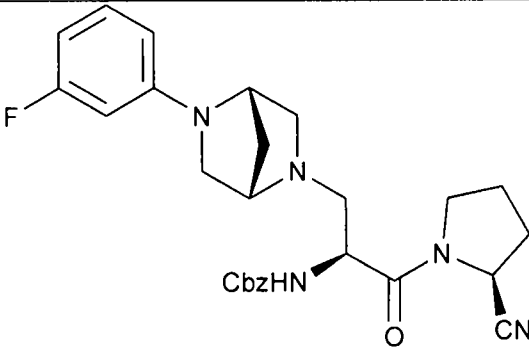
Paso E -----

El compuesto del título del Paso D indicado más arriba (75 mg) se disolvió en DMF (5 ml). Después de la adición de EDCI (38 mg), HOBt (27 mg), N-metilmorfolina (0,15 ml) y DMAP (10 mol%), la mezcla se agitó durante 1 h a T.A. Luego se agregó clorhidrato de 2-(S)-cianopirrolidina disponible comercialmente y la mezcla se agitó durante la noche a T.A. El solvente se removió y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (ciclohexano/EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (27 mg, 30%, MH<sup>+</sup> = 522).-----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 124-125 -----

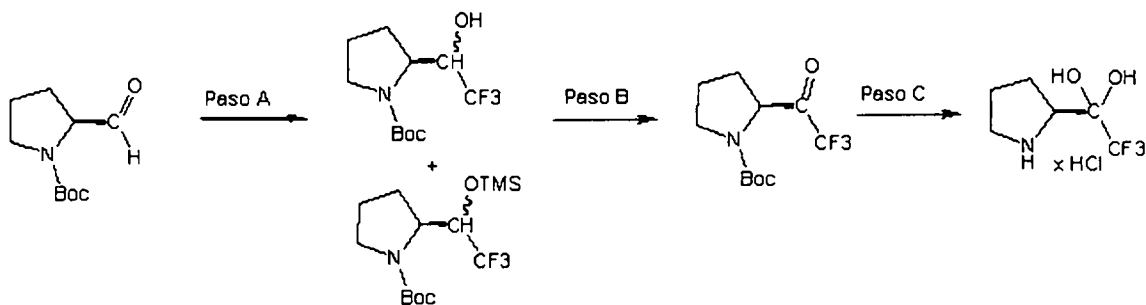
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 123, excepto que se usaron los derivados de piperazina y cloruros de ácido sulfónico como se indica en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. -----

| Ejem<br>-plo | Derivado<br>de | Cloruro<br>de ácido | Producto | 1.<br>Rendi- |
|--------------|----------------|---------------------|----------|--------------|
|--------------|----------------|---------------------|----------|--------------|

|     | pipera-<br>zina                                                                    | sulfó-<br>nico                                                                    |                                                                                     | miento<br>2. MH <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 124 |   |  |   | 1. 73%<br>2. 556             |
| 125 |  | ninguno                                                                           |  | 1. 27%<br>2. 492             |

Los Ejemplos de preparación 126-129 fueron excluidos intencionalmente. -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 130 -----



#### Paso A -----

El tert-butil éster del ácido 2-formil-pirrolidina-1-



carboxílico disponible comercialmente (330 mg) en THF anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C y se agregó trimetil-trifluorometilsilano (300 µl), seguido por adición de fluoruro de tetrabutilamonio (60 µl; 1M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a T.A. y luego se agitó durante 1 h. Después de dilución con dietil éter, la fase orgánica se lavó con salmuera y la fase acuosa se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y evaporaron para dar los compuestos del título como una mezcla 1:1 de alcohol y TMS éter (490 mg, 97%, [MH-Boc]<sup>+</sup> = 242 (TMS éter); [MH-Boc]<sup>+</sup> = 170 (alcohol)). ----

Paso B -----

Los compuestos del título del Paso A indicado más arriba (721 mg) en diclorometano (5 ml) se agregaron a periodinano de Dess Martin (2,32 g) en diclorometano (15 ml) con agitación. Se agregó de a gotas ácido trifluoroacético (410 µl) y la mezcla de reacción turbia de agitó durante 17 hs a T.A., después de lo cual se recubrió directamente sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, ciclohexano/EtOAc 90:10 -> 80:20) para dar el compuesto del título (301 mg, 45%, [MH-Boc]<sup>+</sup> = 168).-----

Paso C -----

Al compuesto del título del Paso B indicado más arriba (106 mg) en dioxano (500 µl) se agregó HCl 4M en dioxano (500 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 16 hs a T.A. Se

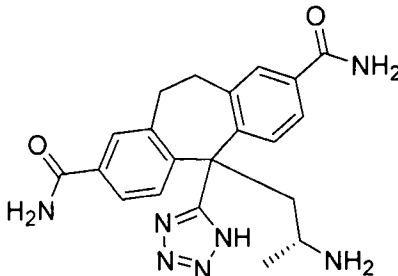
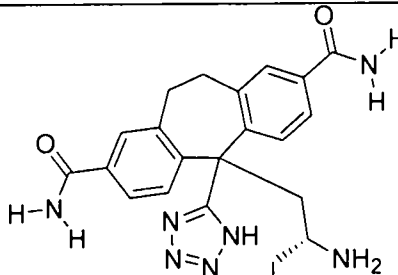
agregó dietil éter (2 ml) y se filtró la suspensión. El precipitado se secó y se obtuvo el compuesto del título como su sal HCl (81 mg, 91%,  $MH^+ = 186$ ).-----

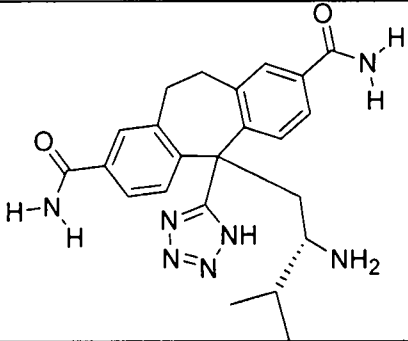
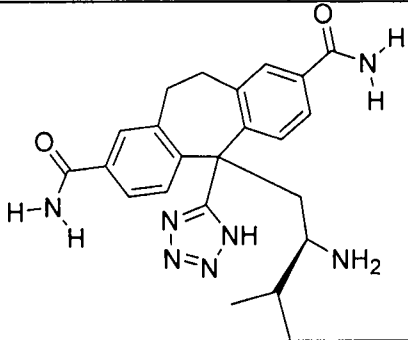
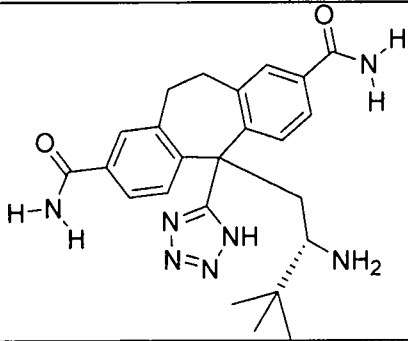
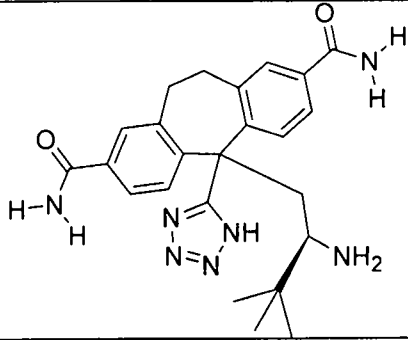
Los Ejemplos de preparación 131-199 fueron excluidos intencionalmente. -----

-----  
-----

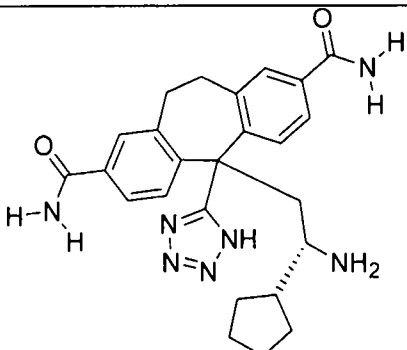
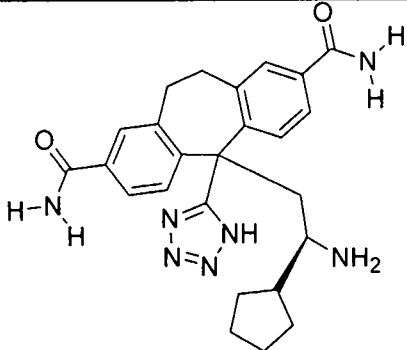
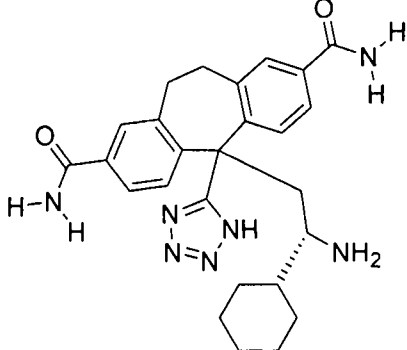
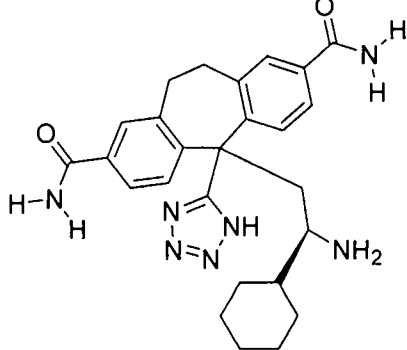
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 200-294-----

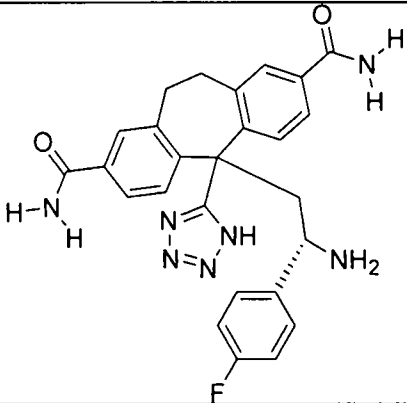
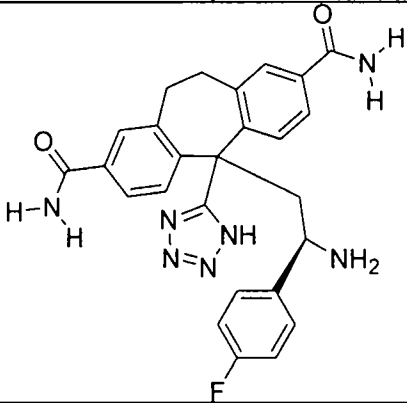
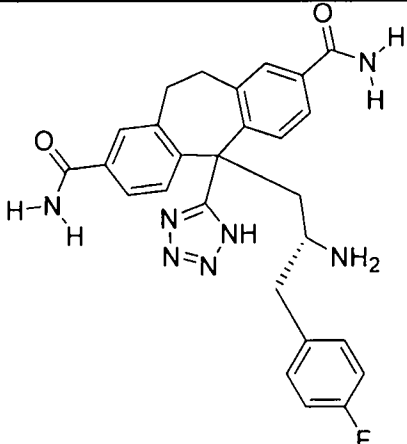
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 61 y en el Ejemplo de preparación 44, excepto usando sulfamidatos como se indica en la Tabla a continuación en el Paso A del Ejemplo de preparación 61, se obtendrían los compuestos del título, indicados en la lista en la siguiente Tabla en la columna “producto”.-----

| Ejemplo de preparación | de | Ejemplo de preparación Sulfamidato | de | Producto                                                                             |
|------------------------|----|------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 200                    |    | 24                                 |    |  |
| 201                    |    | 25                                 |    |  |

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 202 | 26 |    |
| 203 | 27 |   |
| 204 | 28 |  |
| 205 | 29 |  |



|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 210 | 34 |    |
| 211 | 35 |   |
| 212 | 36 |  |
| 213 | 37 |  |

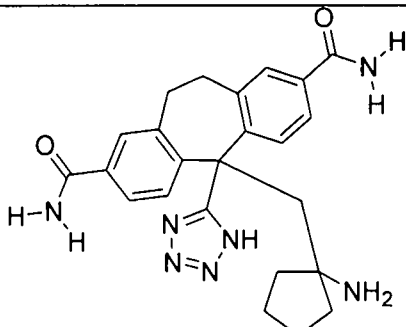
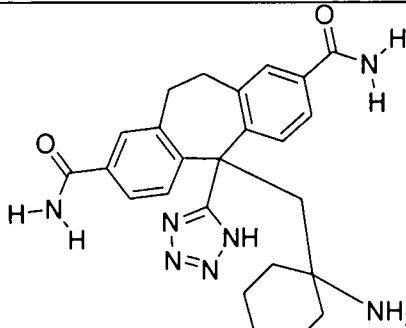
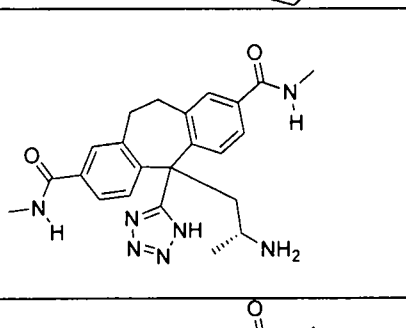
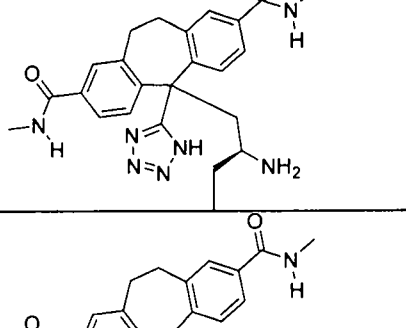
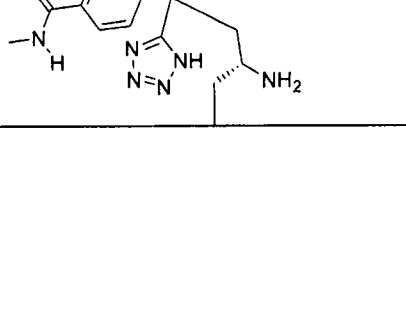
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 214 | 38 |    |
| 215 | 39 |   |
| 216 | 40 |  |

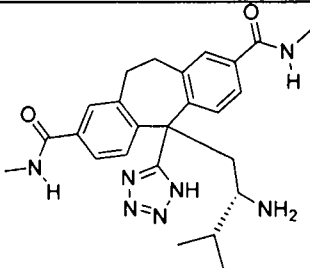
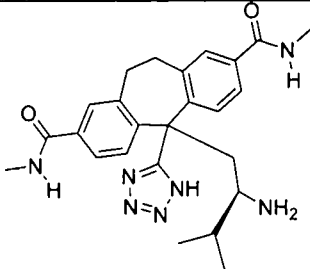
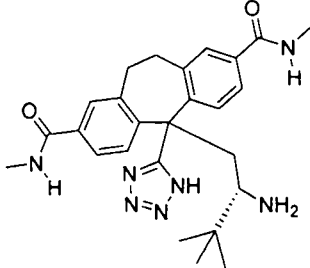
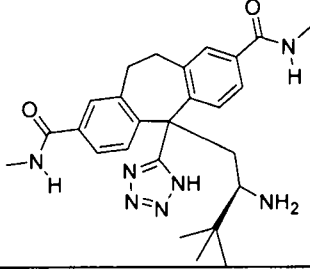
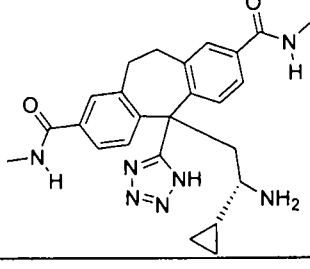
237  
230

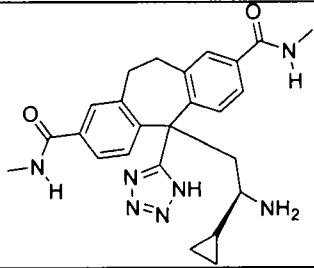
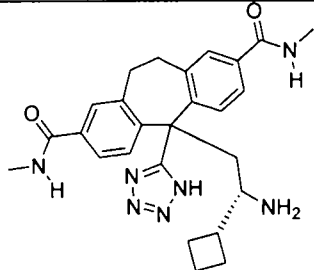
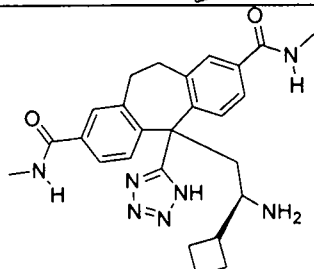
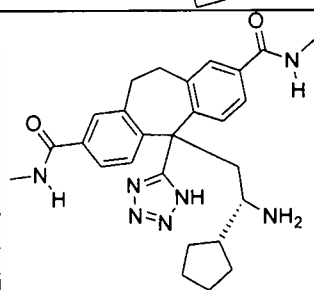
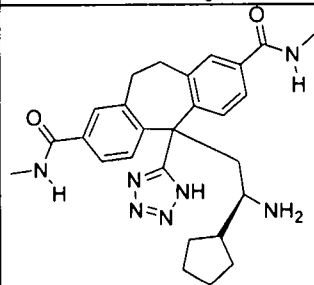
227

|     |    |  |
|-----|----|--|
| 217 | 41 |  |
| 218 | 42 |  |
| 219 | 43 |  |
| 220 | 44 |  |

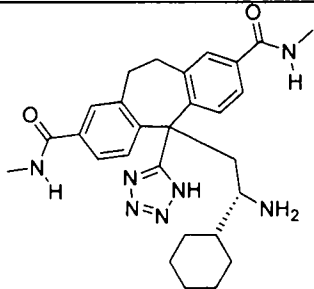
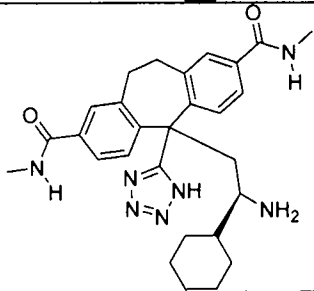
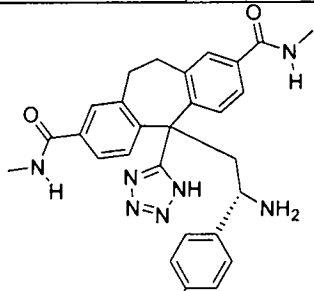
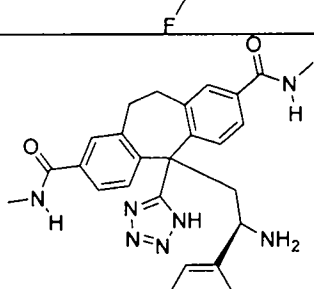


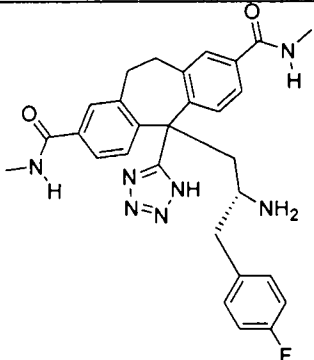
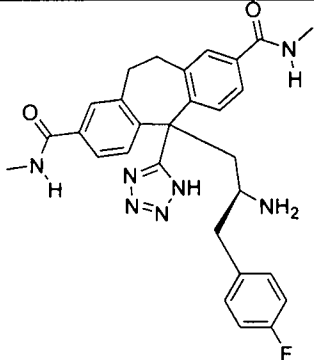
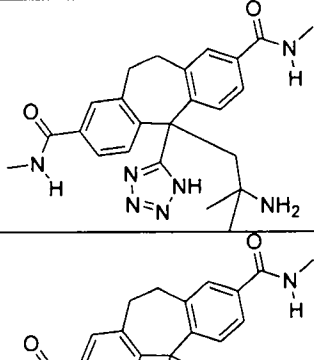
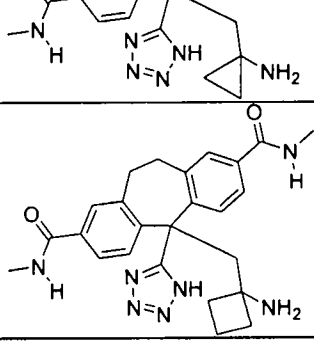
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 221 | 45 |    |
| 222 | 46 |   |
| 223 | 24 |  |
| 224 | 23 |  |
| 225 | 25 |  |

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 226 | 26 |    |
| 227 | 27 |    |
| 228 | 28 |   |
| 229 | 29 |  |
| 230 | 30 |  |

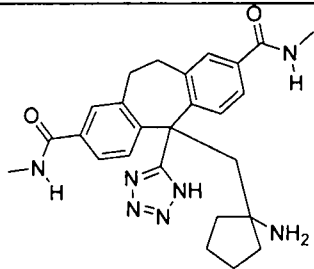
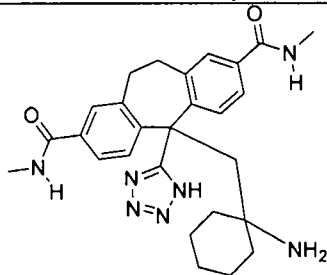
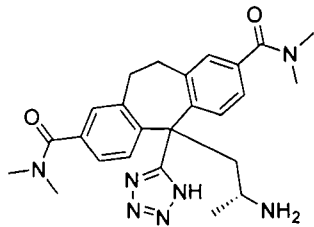
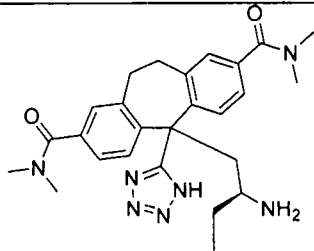
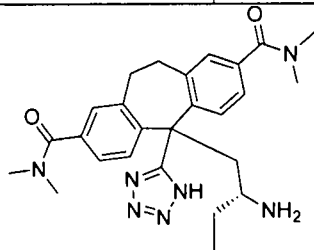
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 | 31 |    |
| 232 | 32 |    |
| 233 | 33 |   |
| 234 | 34 |  |
| 235 | 35 |  |

231

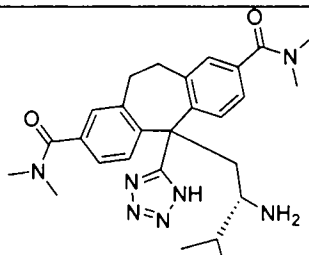
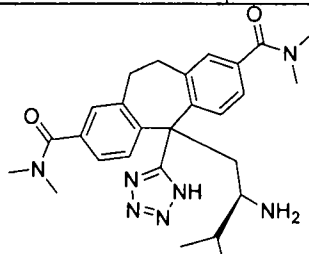
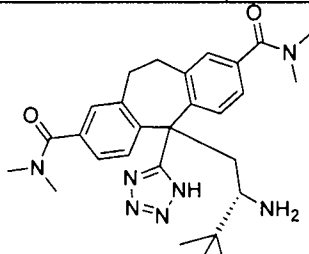
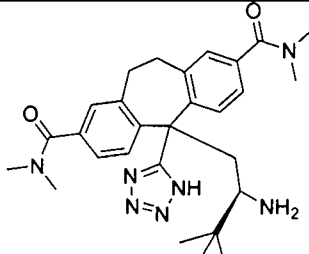
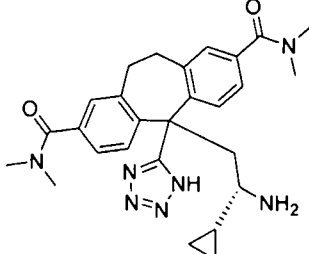
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 236 | 36 |    |
| 237 | 37 |    |
| 238 | 38 |   |
| 239 | 39 |  |

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 240 | 40 |    |
| 241 | 41 |   |
| 242 | 42 |  |
| 243 | 43 |  |
| 244 | 44 |  |

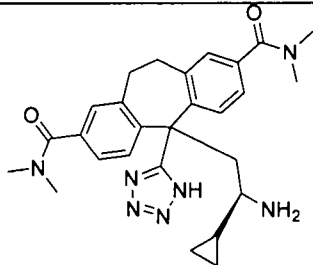
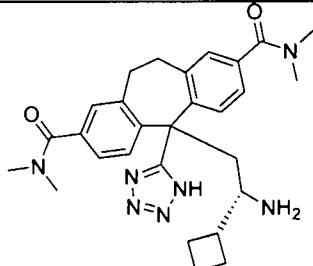
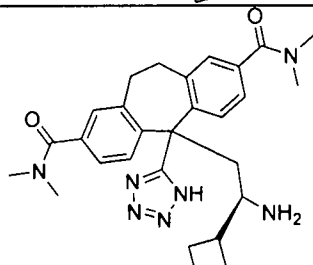
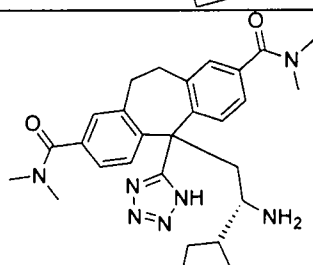
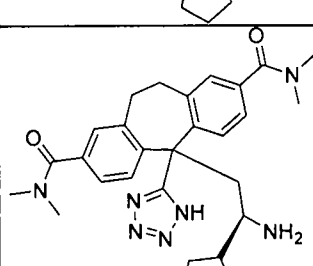
233

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 | 45 |    |
| 246 | 46 |    |
| 247 | 24 |   |
| 248 | 23 |  |
| 249 | 25 |  |

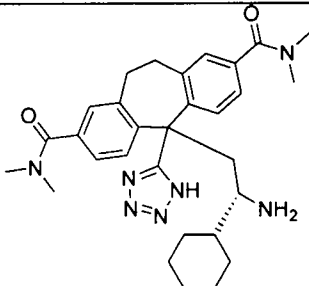
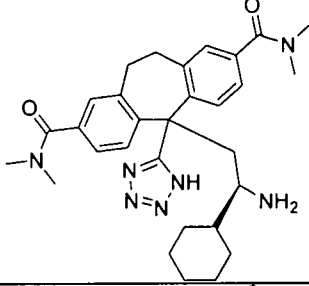
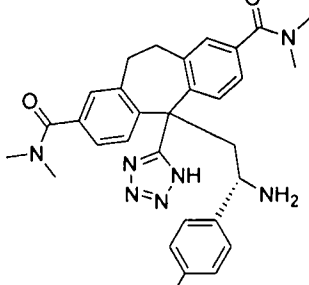
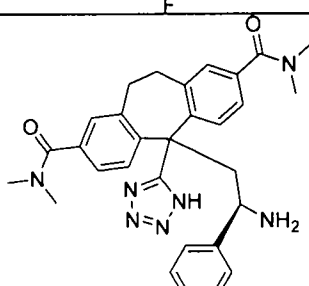
234

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 250 | 26 |    |
| 251 | 27 |    |
| 252 | 28 |   |
| 253 | 29 |  |
| 254 | 30 |  |

235

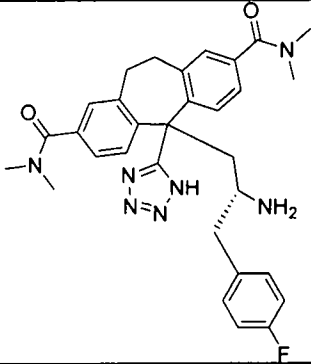
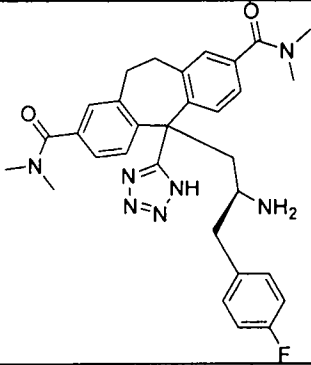
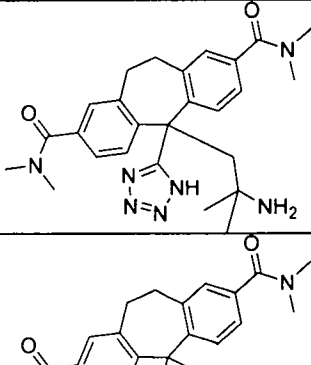
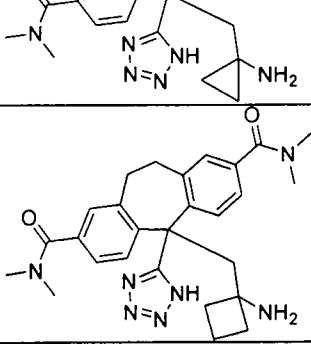
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 | 31 |    |
| 256 | 32 |    |
| 257 | 33 |   |
| 258 | 34 |  |
| 259 | 35 |  |



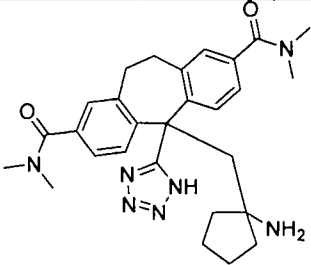
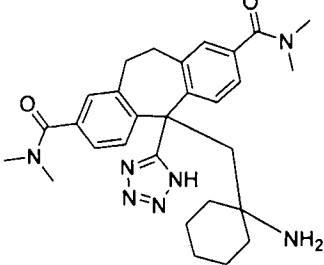
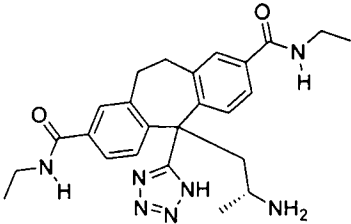
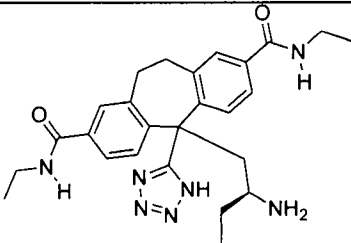
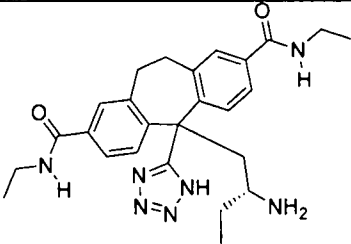
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 260 | 36 |    |
| 261 | 37 |    |
| 262 | 38 |   |
| 263 | 39 |  |

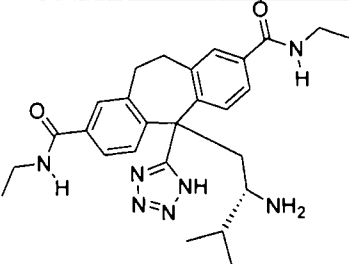
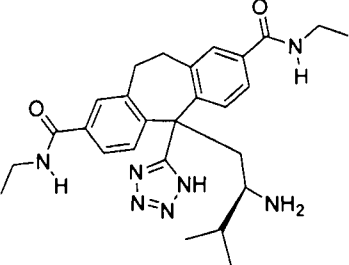
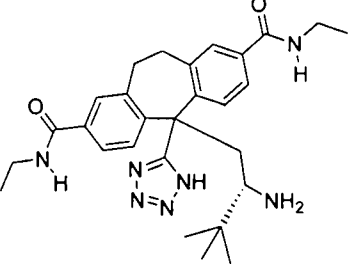
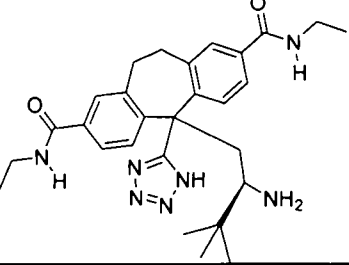
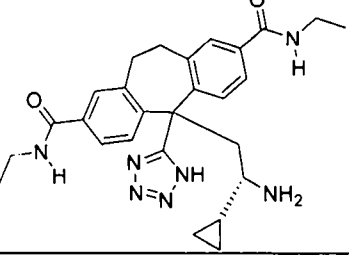
247  
240

237

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 264 | 40 |    |
| 265 | 41 |   |
| 266 | 42 |  |
| 267 | 43 |  |
| 268 | 44 |  |

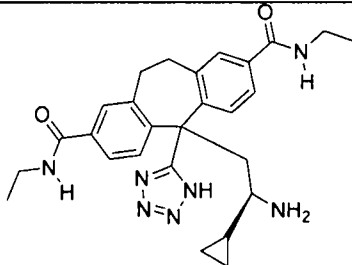
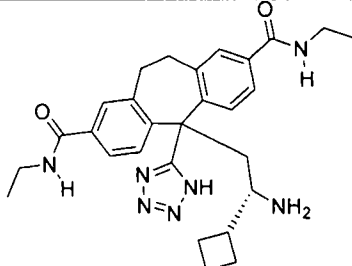
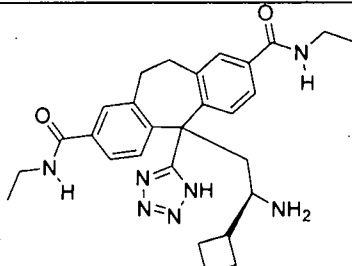
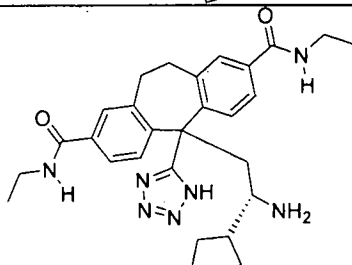
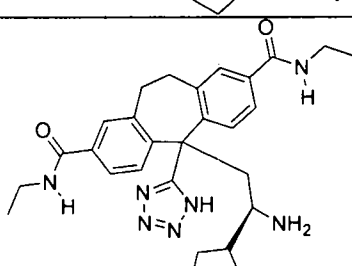
238

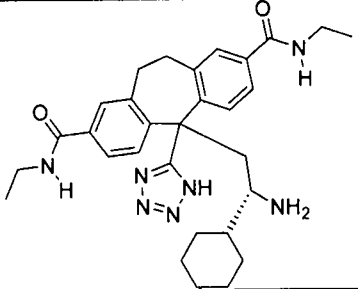
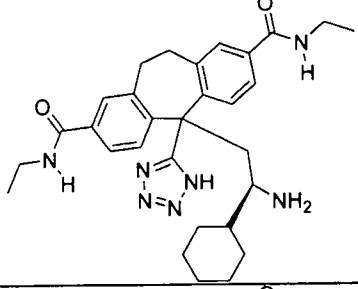
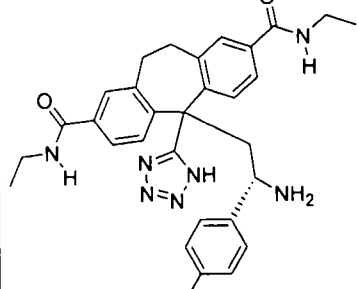
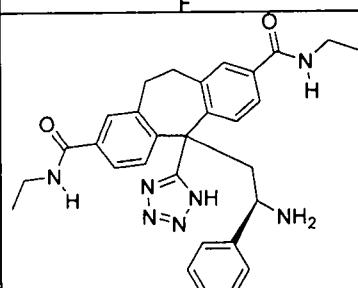
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 269 | 45 |    |
| 270 | 46 |    |
| 271 | 24 |  |
| 272 | 23 |  |
| 273 | 25 |  |

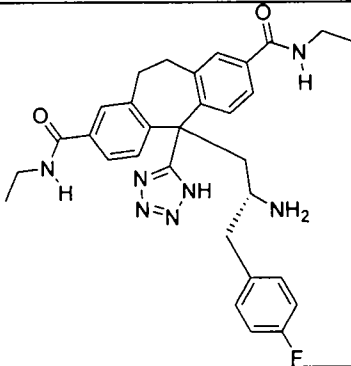
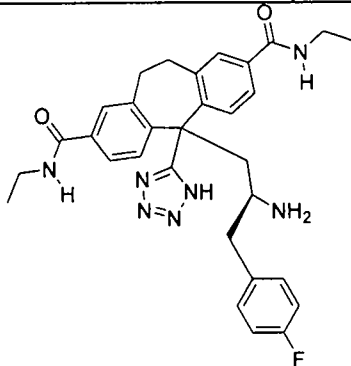
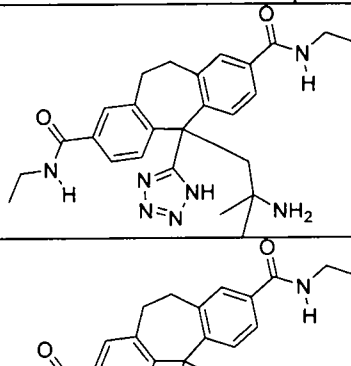
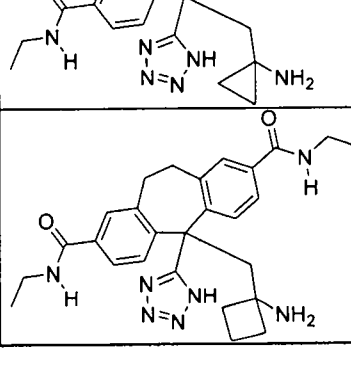
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 274 | 26 |    |
| 275 | 27 |    |
| 276 | 28 |   |
| 277 | 29 |  |
| 278 | 30 |  |



240

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 279 | 31 |    |
| 280 | 32 |    |
| 281 | 33 |   |
| 282 | 34 |  |
| 283 | 35 |  |

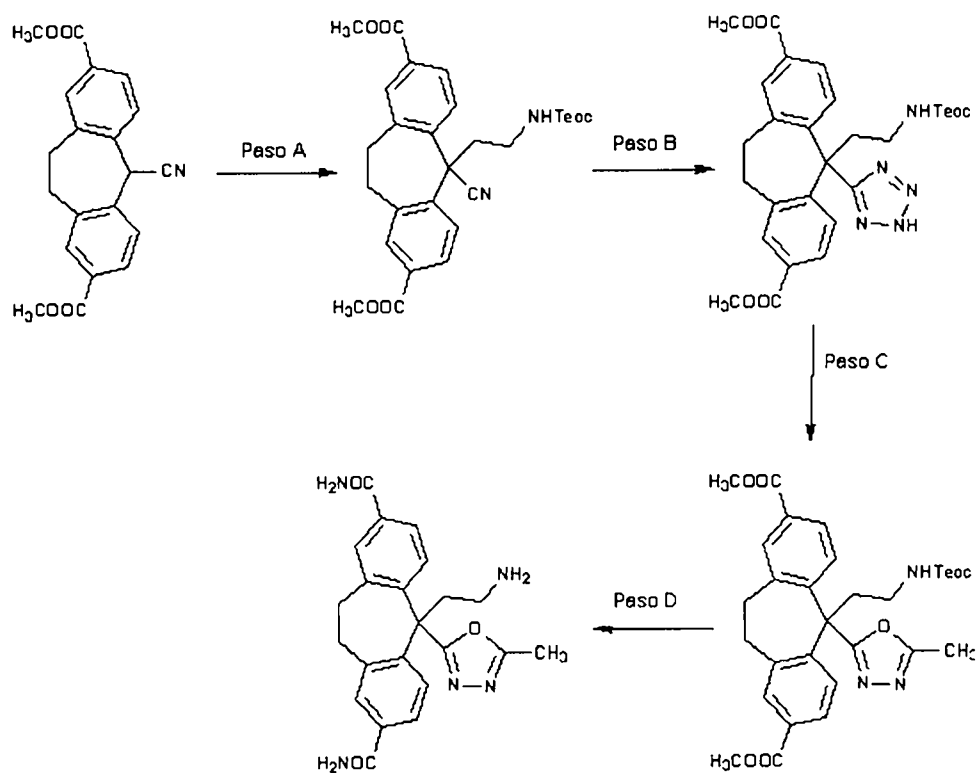
|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 284 | 36 |    |
| 285 | 37 |   |
| 286 | 38 |  |
| 287 | 39 |  |

|     |    |                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 288 | 40 |    |
| 289 | 41 |   |
| 290 | 42 |  |
| 291 | 43 |  |
| 292 | 44 |  |



|     |    |  |
|-----|----|--|
| 293 | 45 |  |
| 294 | 46 |  |

Los Ejemplos 295-299 fueron excluidos intencionalmente. -----



EJEMPLO DE PREPARACIÓN 300 -----Paso A-----

Si se tratara el compuesto del Ejemplo de preparación 59 con el sulfamido del Ejemplo de preparación 22 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con  $\text{NaN}_3$  como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título.

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con anhídrido del ácido acético en piridina a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 hs se obtendría, después de la remoción de la piridina, el compuesto del título. -----

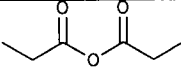
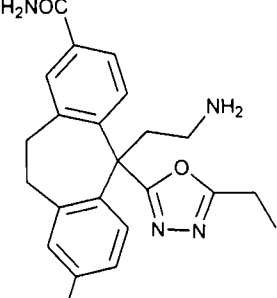
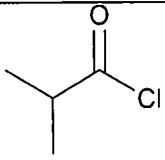
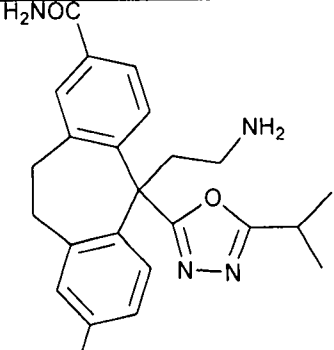
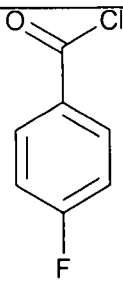
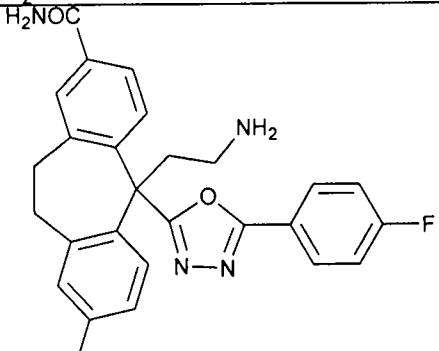
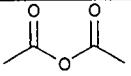
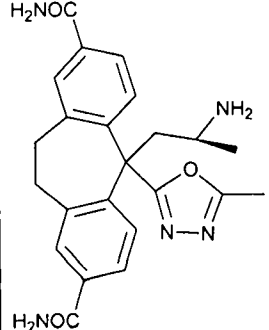
Paso D-----

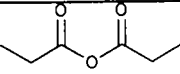
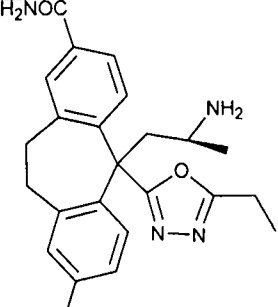
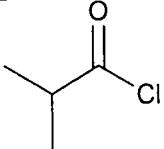
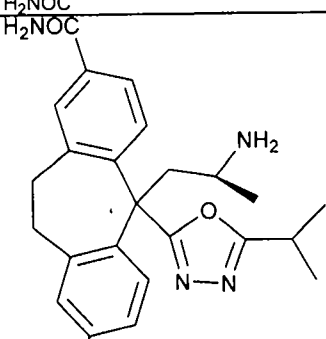
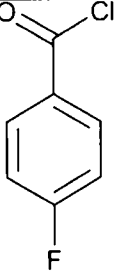
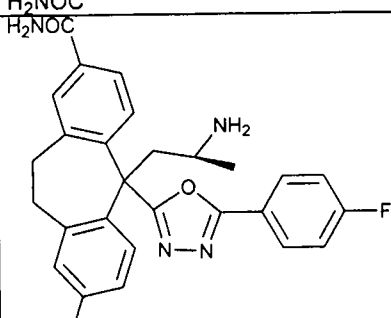
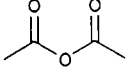
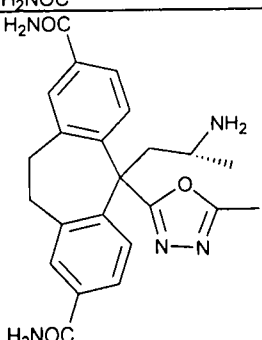
Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de preparación 70 se obtendría el compuesto del título. -----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 301-335-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 300, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación y anhídridos o cloruros ácidos y aminas como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto amina deseado. -----

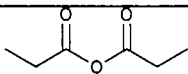
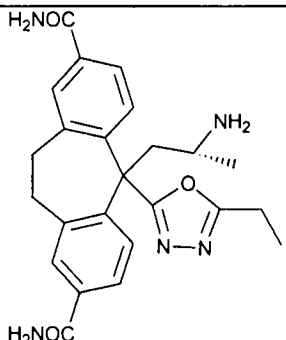
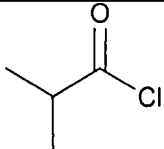
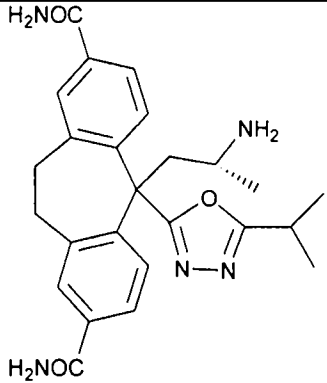
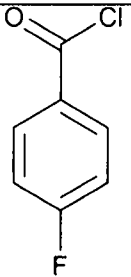
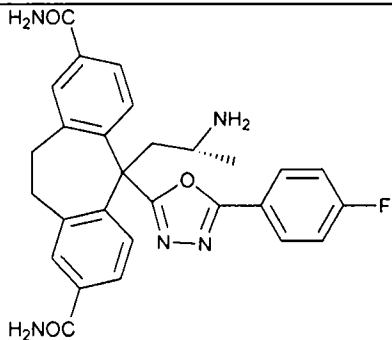
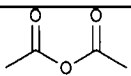
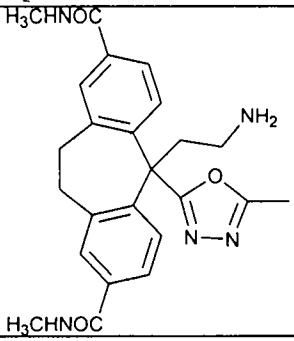
| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Cloruro ácido/Anhídrido | Amina | Producto |
|------------------------|------------------------|-------------------------|-------|----------|
|                        |                        |                         |       |          |

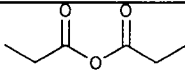
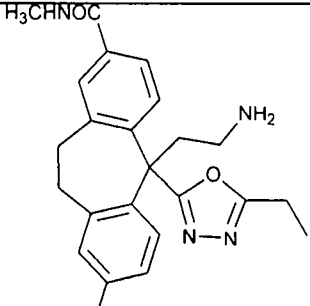
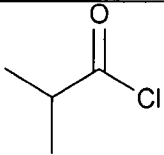
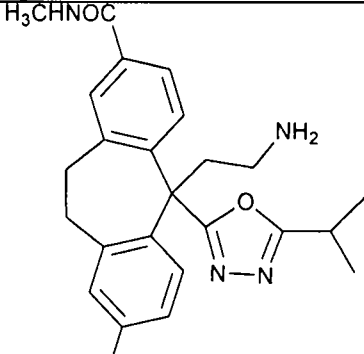
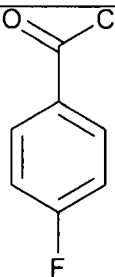
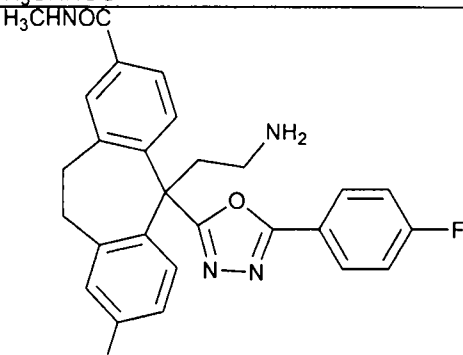
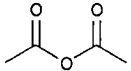
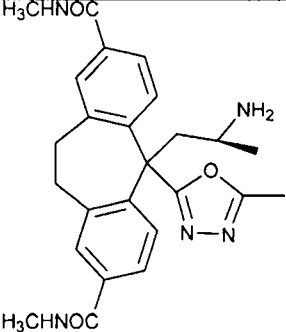
|     |     |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 301 | 300 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 302 | 300 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 303 | 300 |  | NH <sub>3</sub> |  |
| 304 | 61  |  | NH <sub>3</sub> |  |

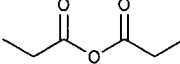
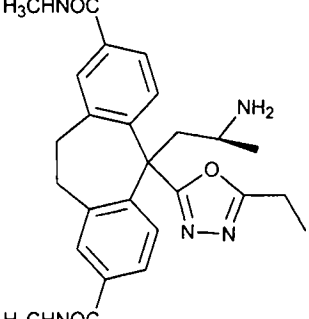
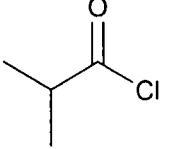
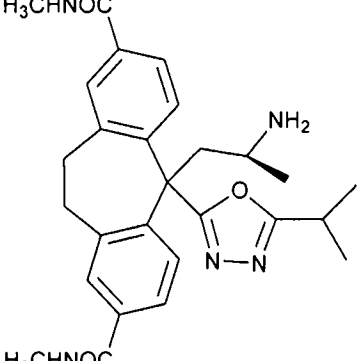
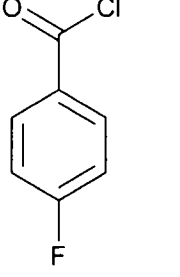
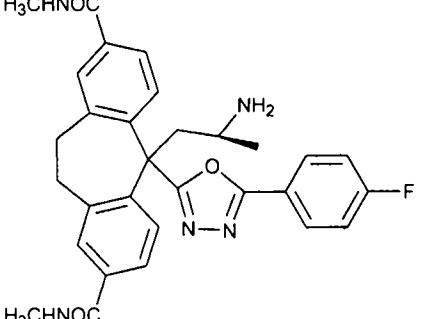
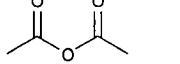
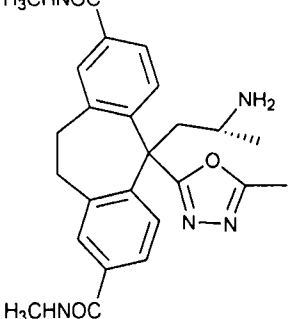
|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 305 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 306 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 307 | 61 |  | NH <sub>3</sub> |  |
| 308 | 65 |  | NH <sub>3</sub> |  |

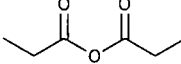
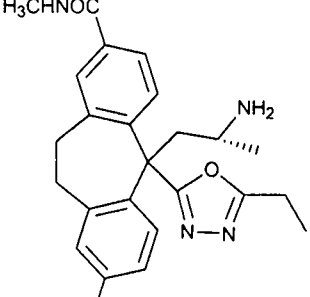
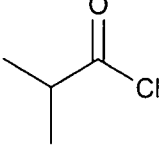
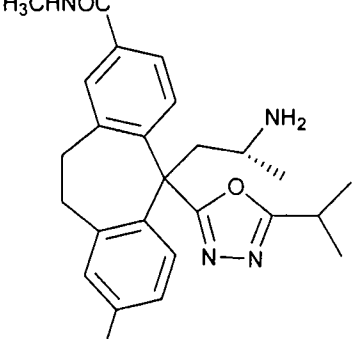
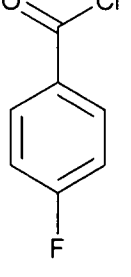
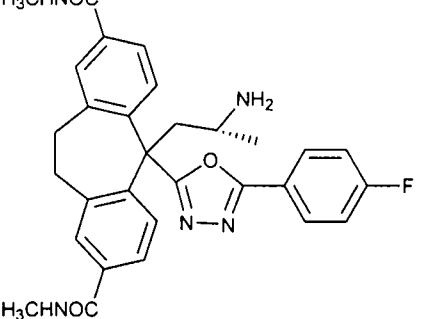
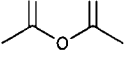
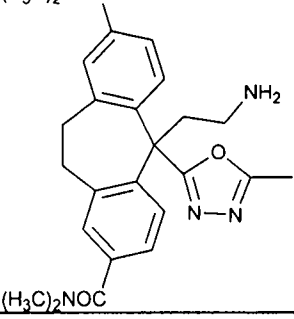
257  
250

247

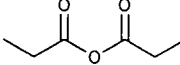
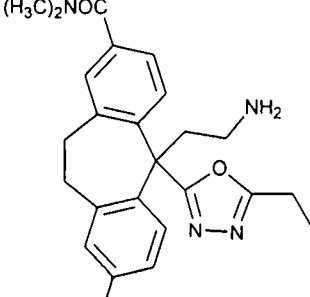
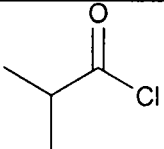
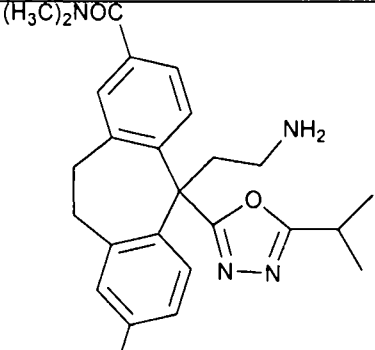
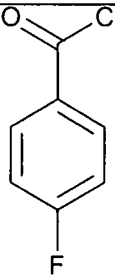
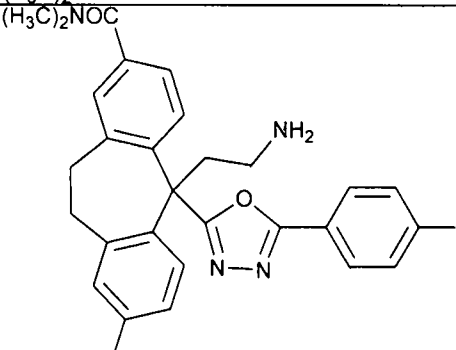
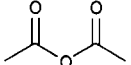
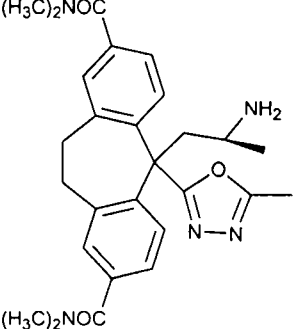
|     |     |                                                                                     |                                 |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 309 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 310 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 311 | 65  |  | NH <sub>3</sub>                 |  |
| 312 | 300 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

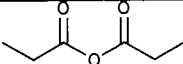
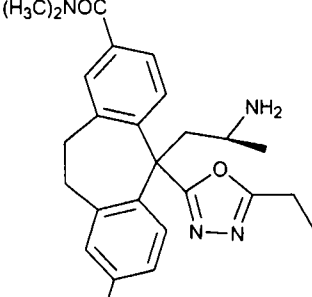
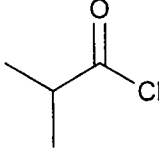
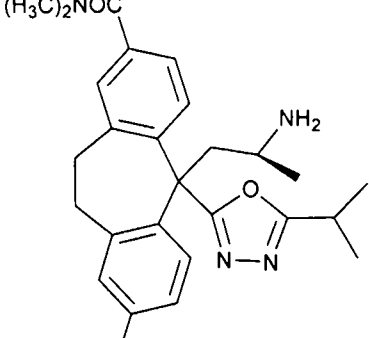
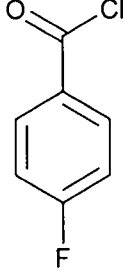
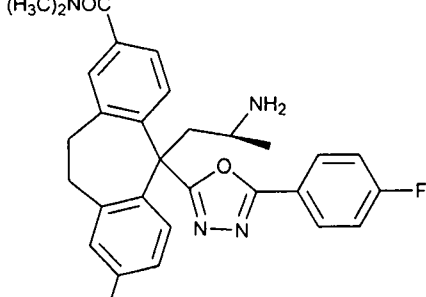
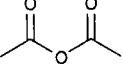
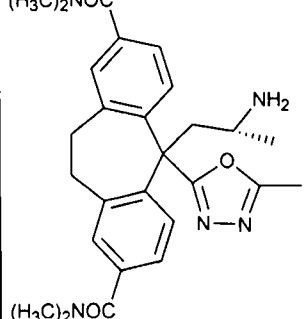
|     |     |                                                                                     |                          |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 313 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 314 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 315 | 300 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |
| 316 | 61  |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

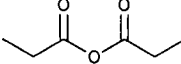
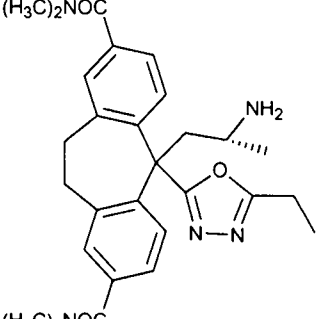
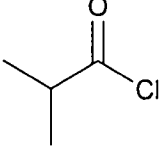
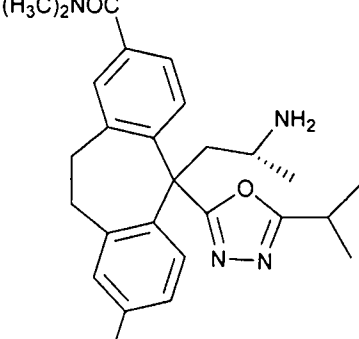
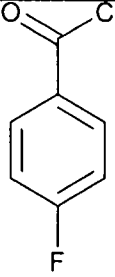
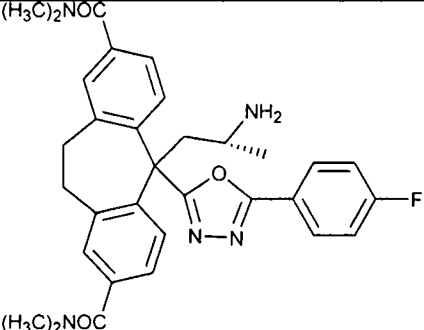
|     |    |                                                                                     |                          |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 317 | 61 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 318 | 61 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 319 | 61 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |
| 320 | 65 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

|     |     |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 | 65  |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 322 | 65  |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 323 | 65  |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 324 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |



|     |     |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 325 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 326 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 327 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 328 | 61  |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

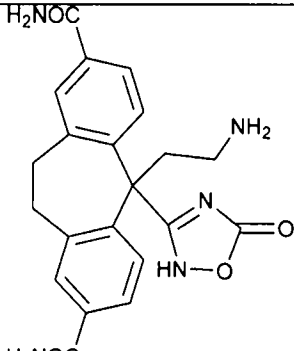
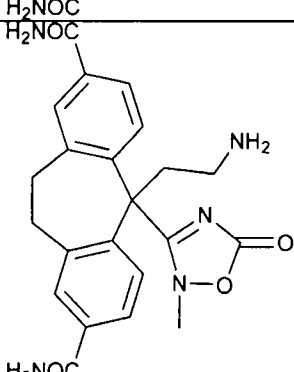
|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 329 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 330 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 331 | 61 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 332 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

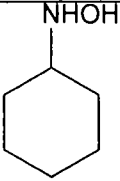
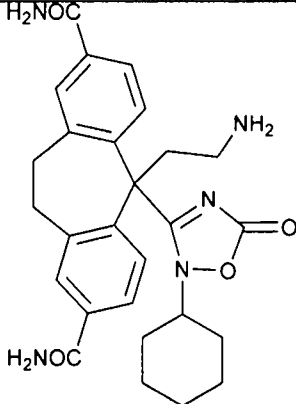
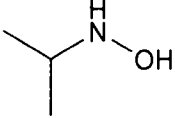
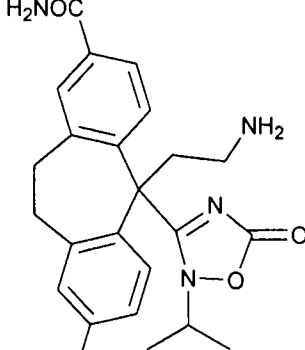
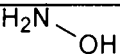
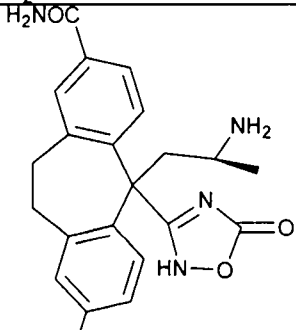
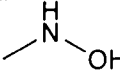
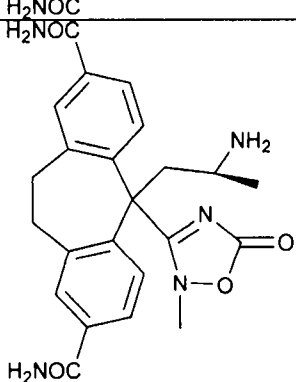
|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 333 | 65 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 334 | 65 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 335 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos con los números 336-339 fueron excluidos intencionalmente.-----

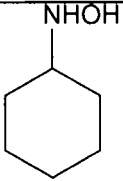
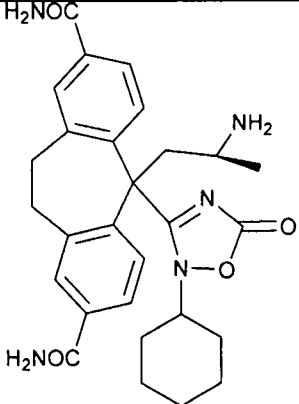
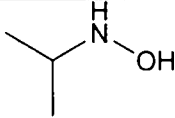
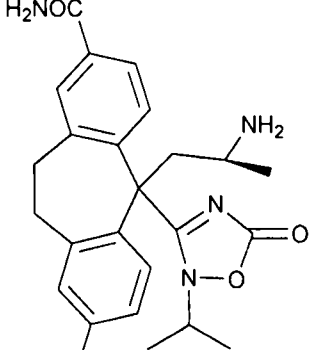
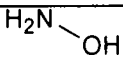
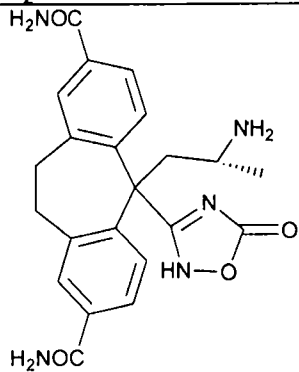
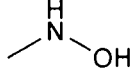
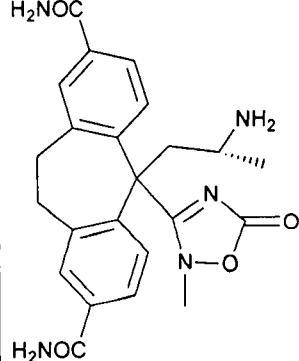
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 400-434-----

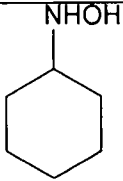
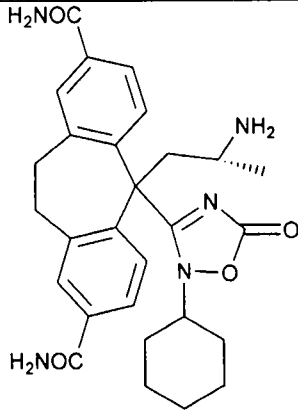
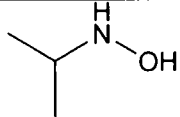
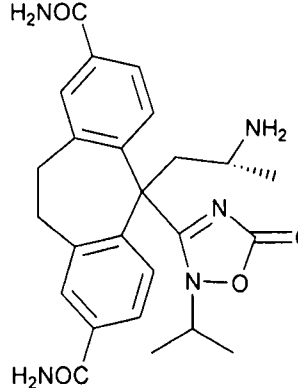
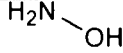
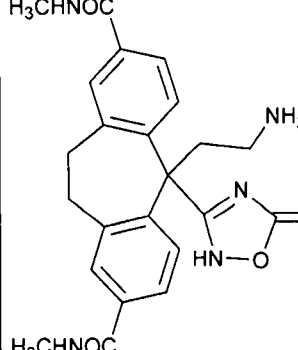
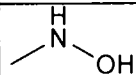
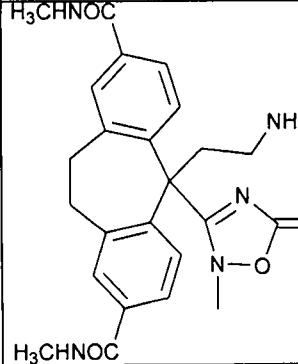
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 66, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación y clorhidratos de hidroxilamina y aminos como se indica en la Tabla a continuación y se trataran los productos de acuerdo con el Ejemplo de preparación 70, se obtendría el producto amina deseado. -----

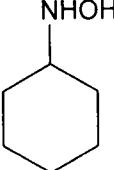
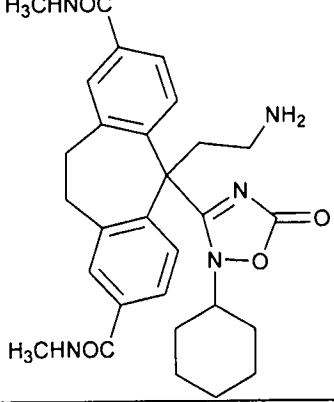
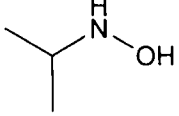
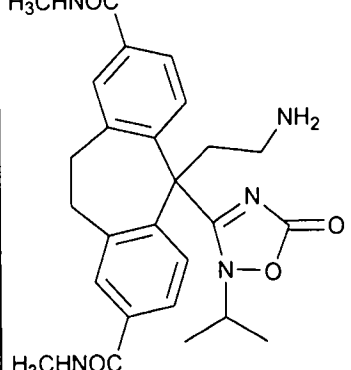
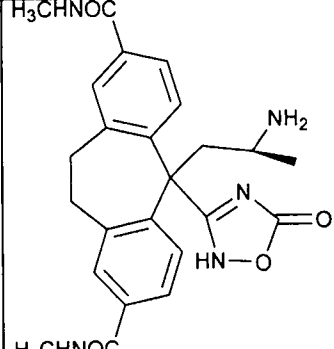
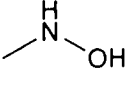
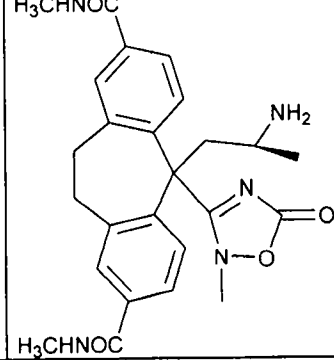
| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Clorhidrato de hidroxilamina   | Amina         | Producto                                                                              |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 400                    | 300                    | $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$ | $\text{NH}_3$ |   |
| 401                    | 300                    | $\text{H}-\text{N}-\text{OH}$  | $\text{NH}_3$ |  |

|     |     |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 402 | 300 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 403 | 300 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 404 | 61  |  | NH <sub>3</sub> |  |
| 405 | 61  |  | NH <sub>3</sub> |  |

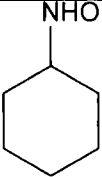
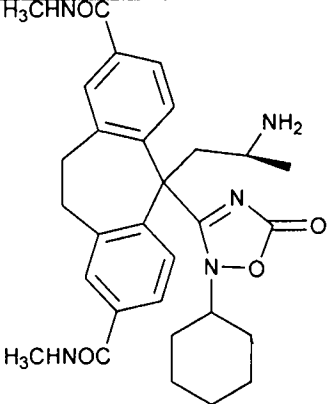
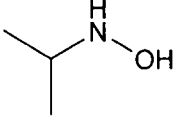
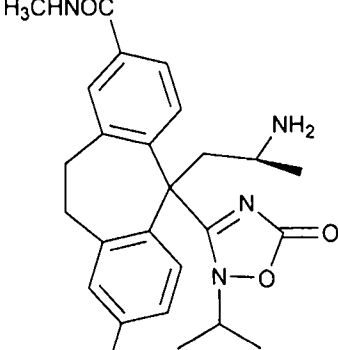
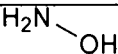
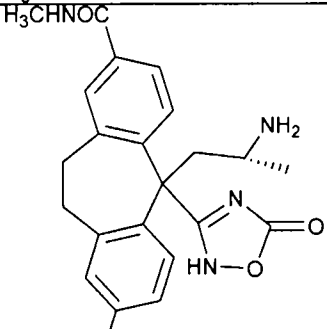
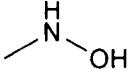
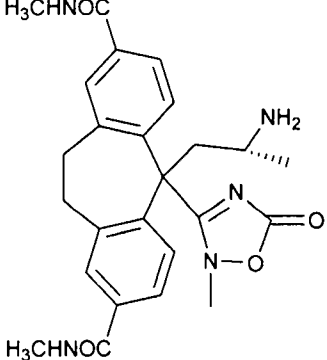
256

|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 406 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 407 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 408 | 65 |  | NH <sub>3</sub> |  |
| 409 | 65 |  | NH <sub>3</sub> |  |

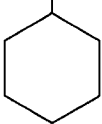
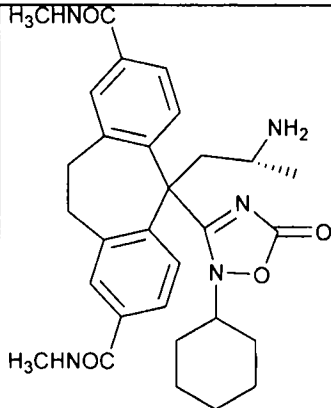
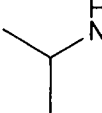
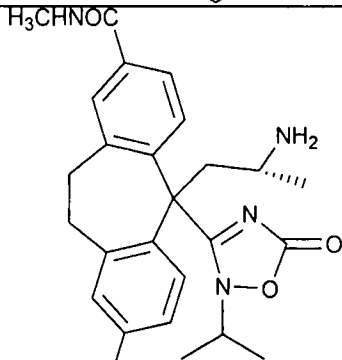
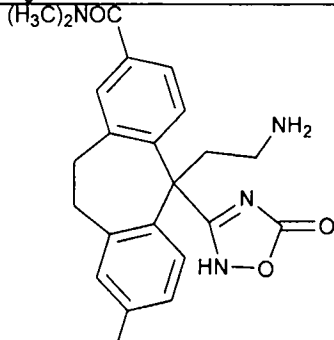
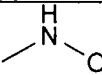
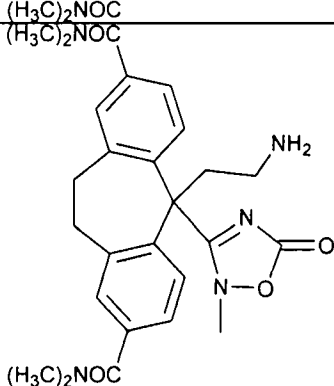
|     |     |                                                                                     |                                 |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 410 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 411 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 412 | 300 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |
| 413 | 300 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

|     |     |                                                                                     |                          |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 414 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 415 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 416 | 61  | $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$                                                      | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |
| 417 | 61  |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

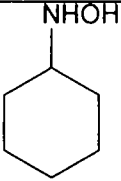
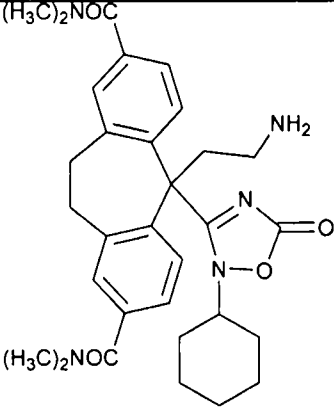
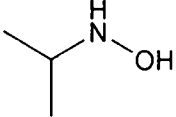
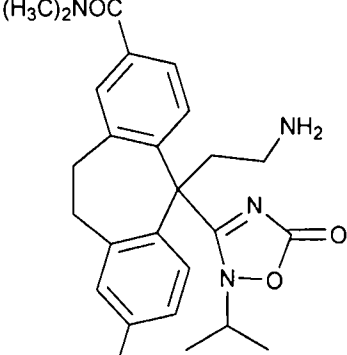
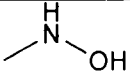
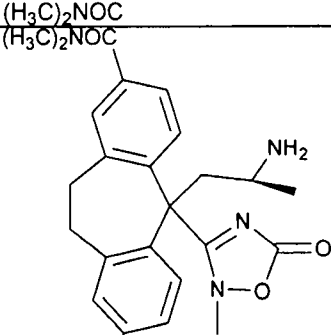
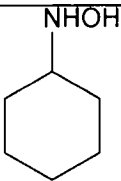
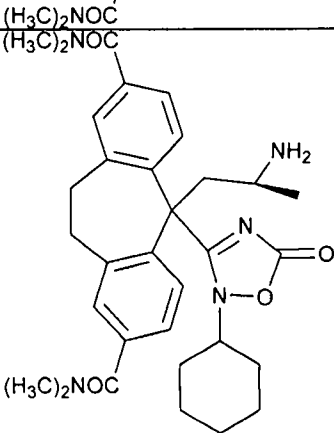


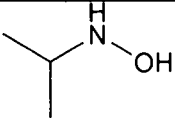
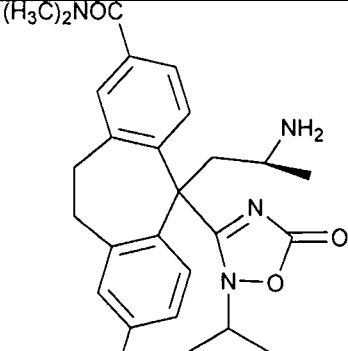
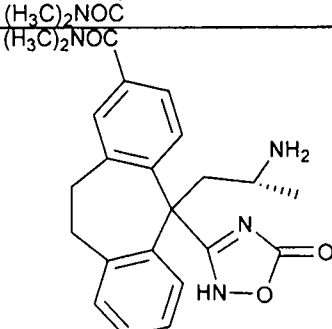
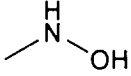
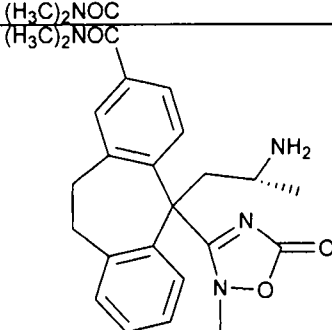
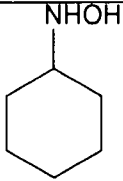
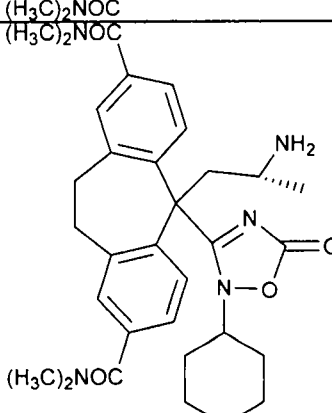
|     |    |                                                                                     |                                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 418 | 61 |    | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |    |
| 419 | 61 |    | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |   |
| 420 | 65 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |
| 421 | 65 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

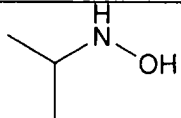
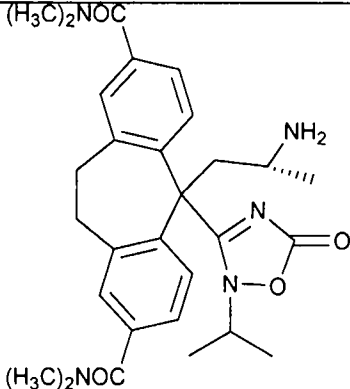
260

|     |     |                                                                                                    |                            |                                                                                       |
|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 422 | 65  | $\text{NHOH}$<br> | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 423 | 65  |                   | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 424 | 300 | $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$                                                                     | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 425 | 300 |                 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

261

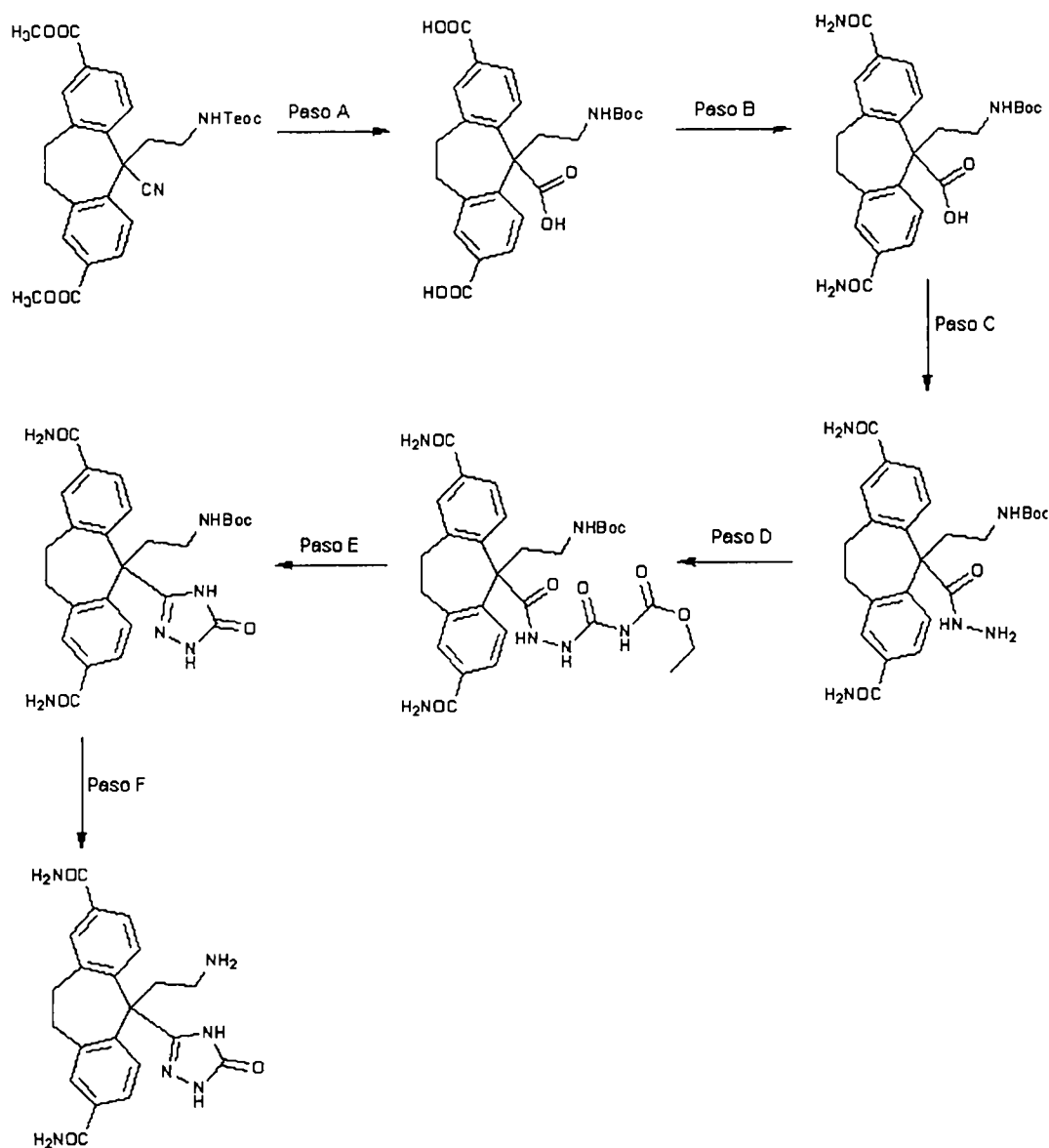
|     |     |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 426 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 427 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 428 | 61  |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 429 | 61  |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 430 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 431 | 65 | $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$                                                      | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 432 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 433 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |    |                                                                                   |                            |                                                                                     |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 434 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|

Los Ejemplos con los números 435-499 fueron excluidos intencionalmente.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 500 -----



Paso A-----

Si se tratara el compuesto del Ejemplo de preparación 300 Paso A con  $\text{HCl}$  conc. en ácido acético de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso J, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del Paso A indicado más arriba de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 70 Paso A pero usando hidracina en lugar de una amina, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se agitara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con 1 eq. de isocianato de etilo en DMA se obtendría el compuesto del título. -----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba con OHNa acuoso al 2% a 100°C durante varias horas se obtendría después de neutralización, precipitación y recristalización a partir de etanol, el compuesto del título. -----

Paso F-----

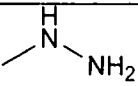
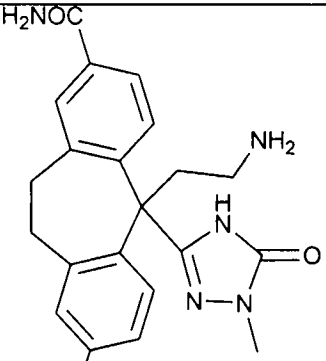
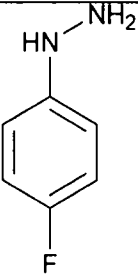
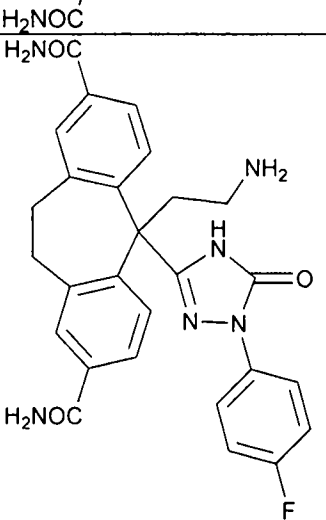
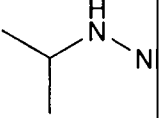
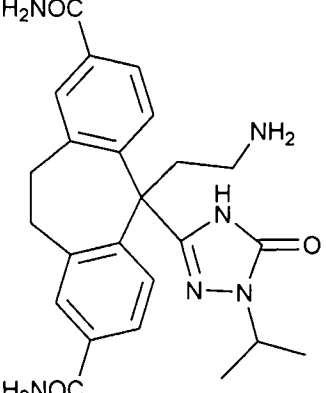
Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 70 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 501-535-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 500, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación e hidracinas y aminas como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado.-----

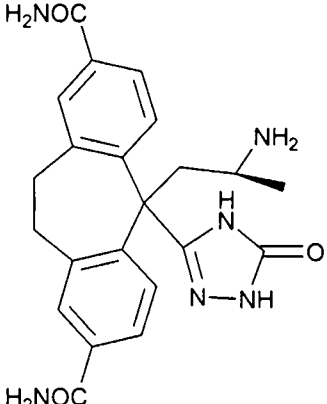
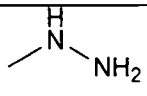
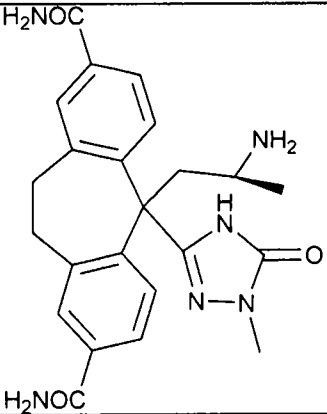
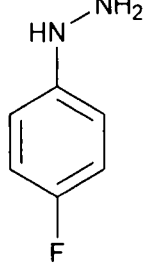
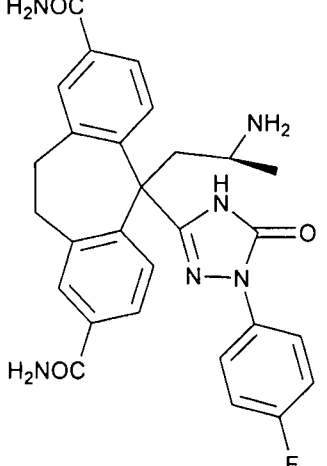
| Ejemplo de | Ej.de prepa- | Hidra-cina | Amina | Producto |
|------------|--------------|------------|-------|----------|
|------------|--------------|------------|-------|----------|

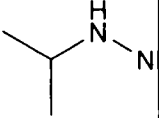
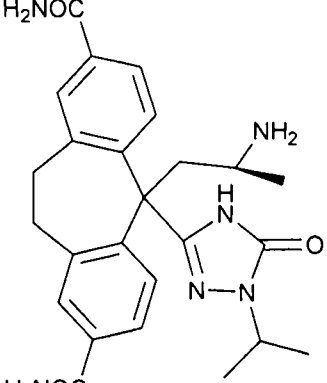
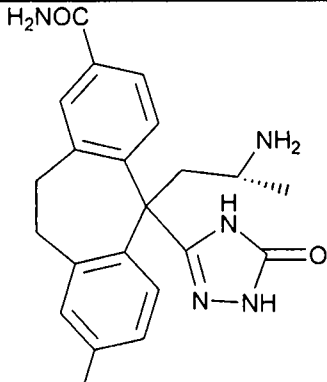
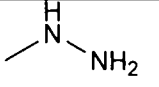
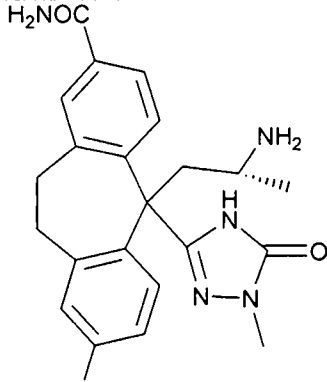
266

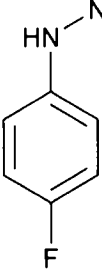
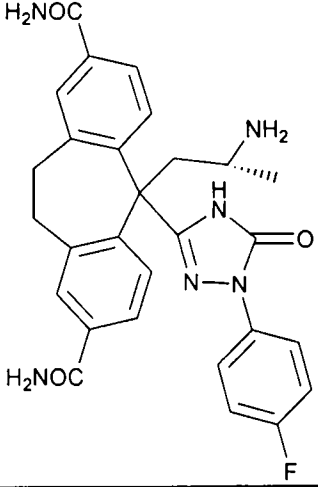
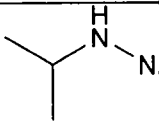
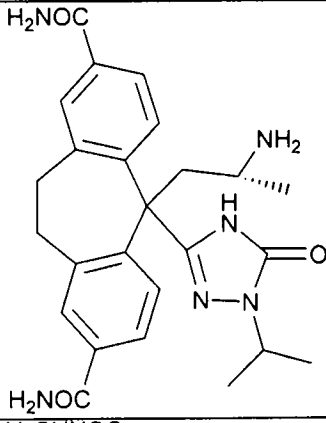
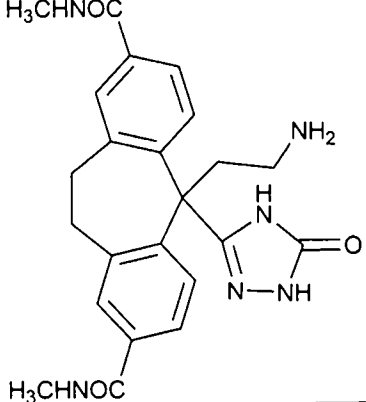
| preparación | ración |                                                                                     |                 |                                                                                      |
|-------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 501         | 300    |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 502         | 300    |   | NH <sub>3</sub> |   |
| 503         | 300    |  | NH <sub>3</sub> |  |

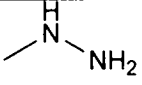
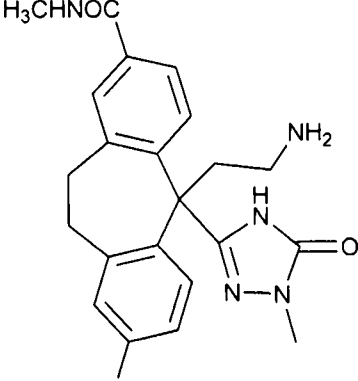
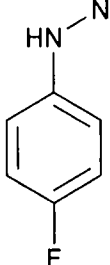
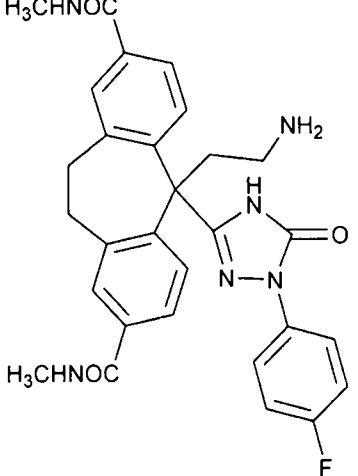
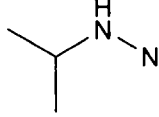
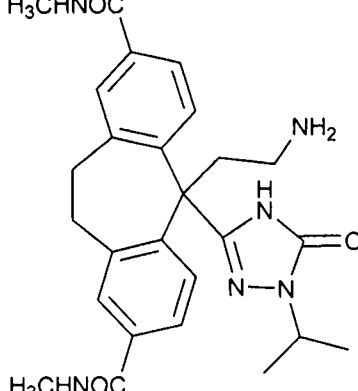


273  
270

|     |    |                                                                                     |        |                                                                                      |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 504 | 61 | $N_2H_4$                                                                            | $NH_3$ |    |
| 505 | 61 |    | $NH_3$ |   |
| 506 | 61 |  | $NH_3$ |  |

|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                      |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 507 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 508 | 65 | N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>                                                       | NH <sub>3</sub> |   |
| 509 | 65 |  | NH <sub>3</sub> |  |

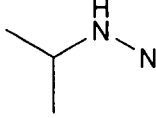
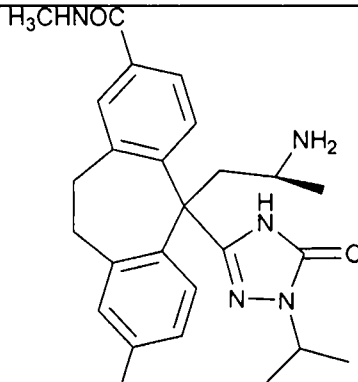
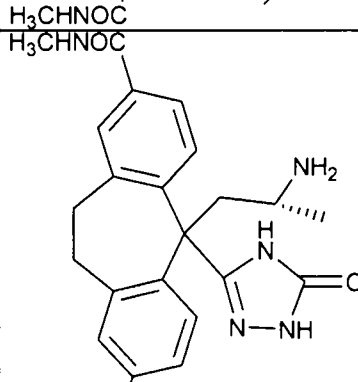
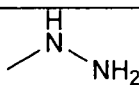
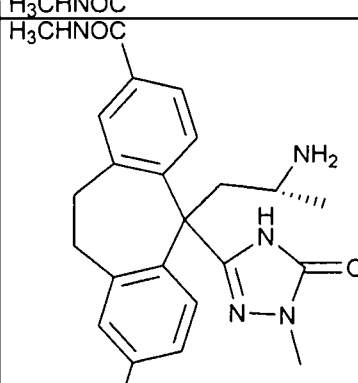
|     |     |                                                                                    |                          |                                                                                      |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 510 | 65  |   | $\text{NH}_3$            |    |
| 511 | 65  |  | $\text{NH}_3$            |   |
| 512 | 300 | $\text{N}_2\text{H}_4$                                                             | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

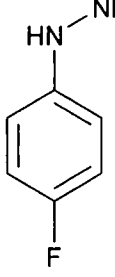
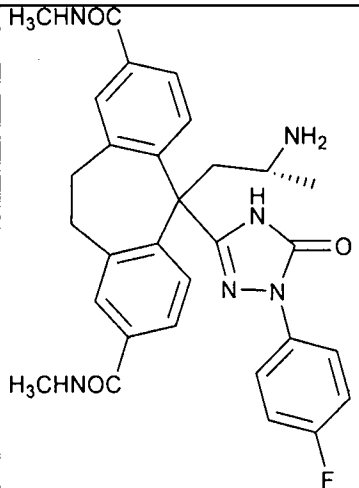
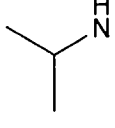
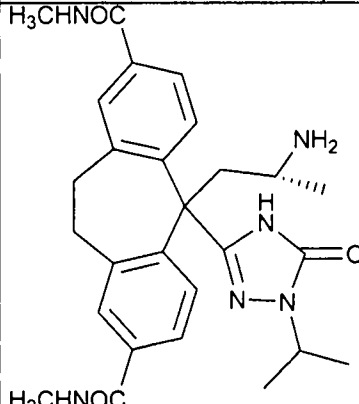
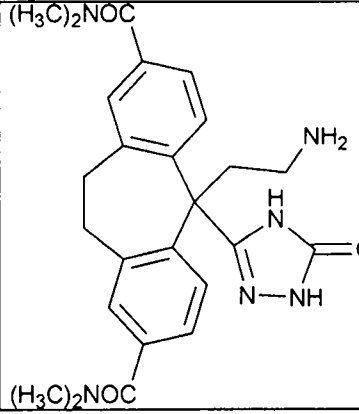
|     |     |                                                                                     |                          |                                                                                      |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 513 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 514 | 300 |   | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 515 | 300 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

271

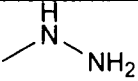
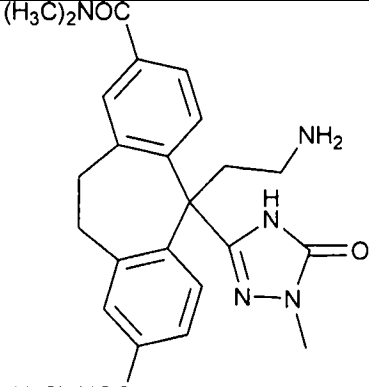
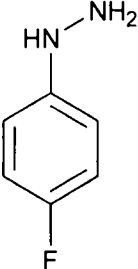
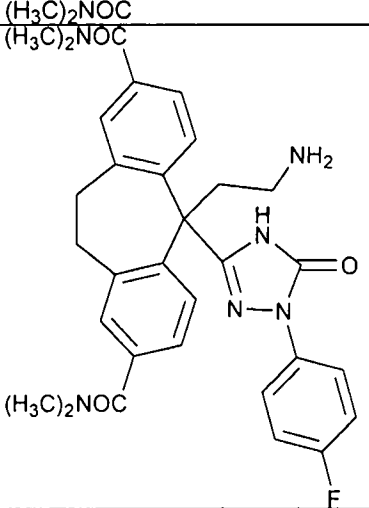
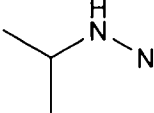
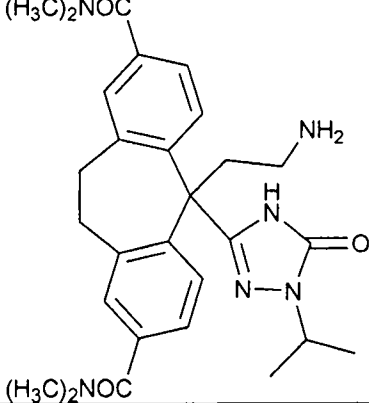
|     |    |                        |                          |  |
|-----|----|------------------------|--------------------------|--|
| 516 | 61 | $\text{N}_2\text{H}_4$ | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |
| 517 | 61 |                        | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |
| 518 | 61 |                        | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

272

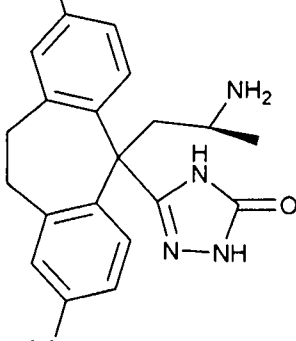
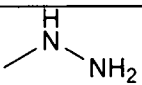
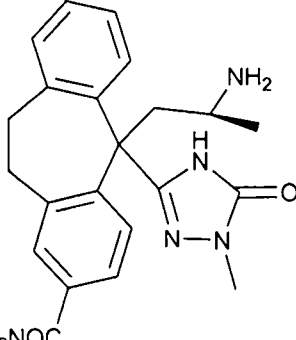
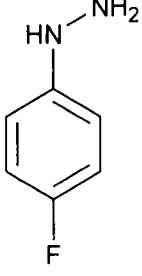
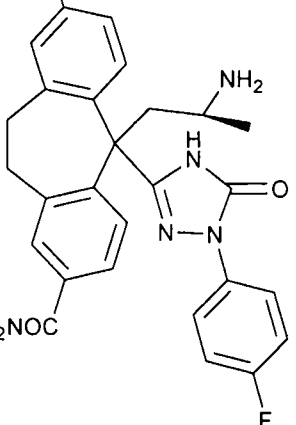
|     |    |                                                                                     |                                 |                                                                                      |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 519 | 61 |    | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |    |
| 520 | 65 | N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>                                                       | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |   |
| 521 | 65 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

|     |     |                                                                                    |                            |                                                                                      |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 522 | 65  |   | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 523 | 65  |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 524 | 300 | $\text{N}_2\text{H}_4$                                                             | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

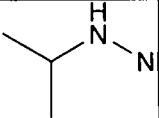
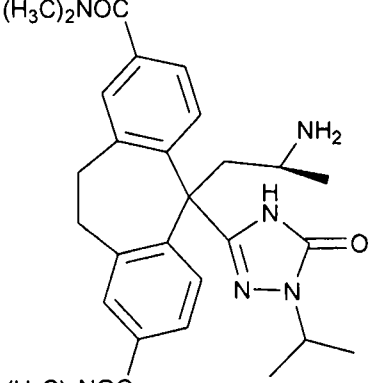
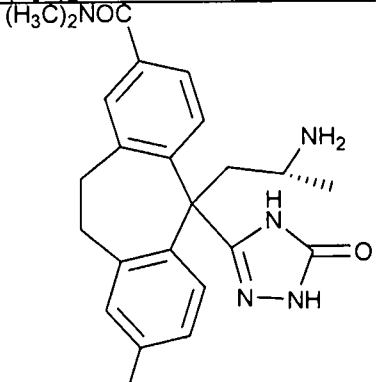
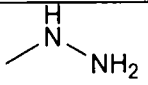
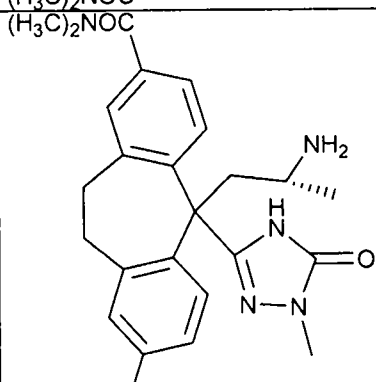
274

|     |     |                                                                                     |                            |                                                                                      |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 525 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 526 | 300 |   | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 527 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

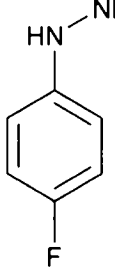
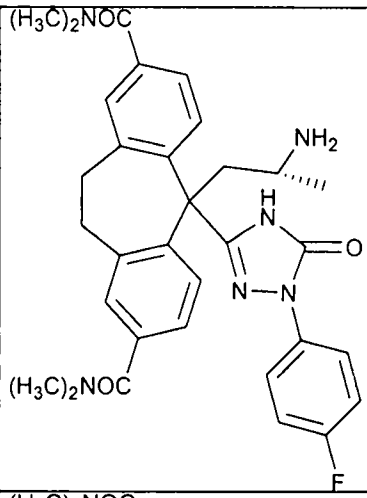
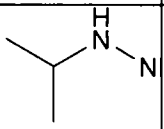
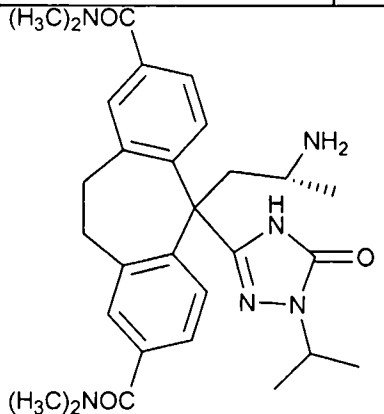


|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 528 | 61 | $\text{N}_2\text{H}_4$                                                              | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ | <div><div><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></div></div>                                                           |
| 529 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ | <div><div><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></div><div><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></div></div>  |
| 530 | 61 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ | <div><div><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></div><div><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></div></div> |

276

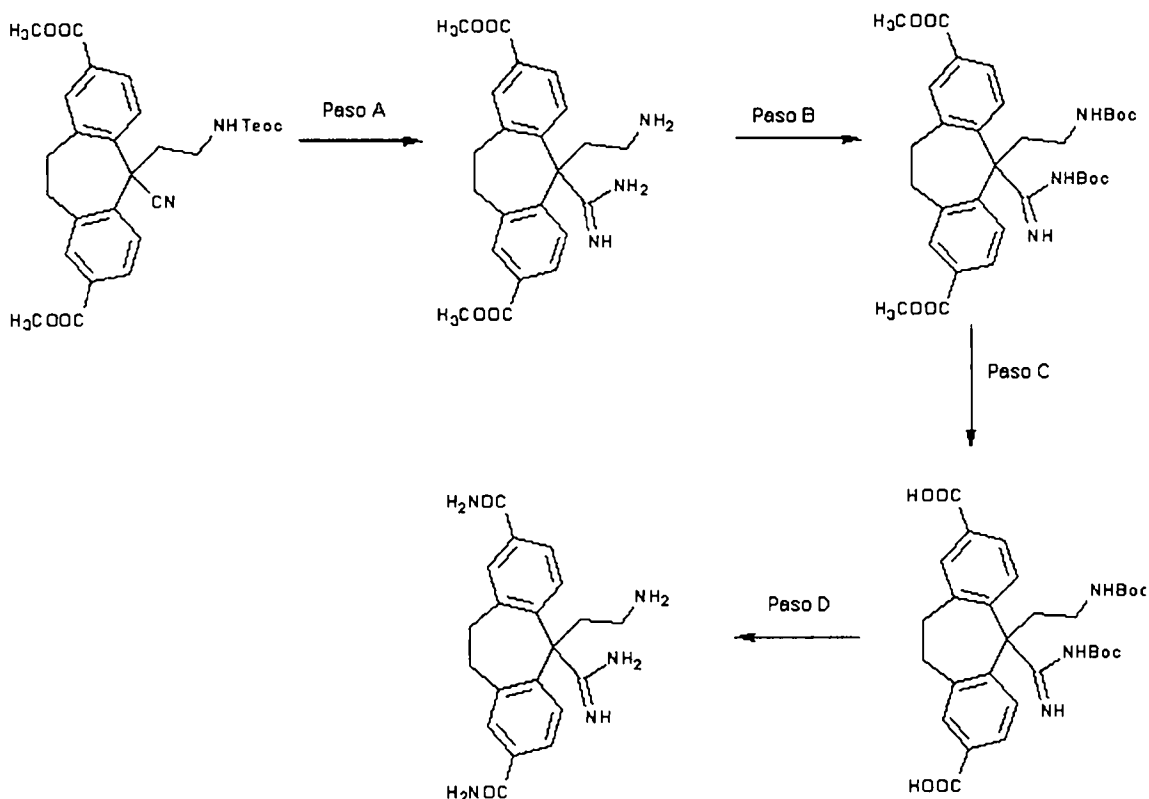
|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                      |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 531 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 532 | 65 | $\text{N}_2\text{H}_4$                                                              | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 533 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

207  


|     |    |                                                                                    |                                    |                                                                                     |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 534 | 65 |   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |   |
| 535 | 65 |  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |

Los Ejemplos con los números 536-599 fueron excluidos intencionalmente.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 600 -----



#### Paso A-----

Si se tratara el intermediario del Ejemplo de preparación 300 Paso A con gas  $\text{HCl}$  seco en  $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$  a  $0^\circ\text{C}$  y se apartara durante 10 días, se obtendría después de la remoción de los solventes el clorhidrato de imidato. Si se tratara el clorhidrato de imidato con  $\text{NH}_3$  en  $\text{EtOH}$  seco y se calentara a reflujo durante 7 hs, se obtendría, después de filtración y evaporación del filtrado seguido por recristalización, el compuesto del título.-----

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con  $\text{Boc}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 49 Paso J pero sin el tratamiento ácido, se obtendría el compuesto del título.-----

#### Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba de acuerdo con el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso D-----

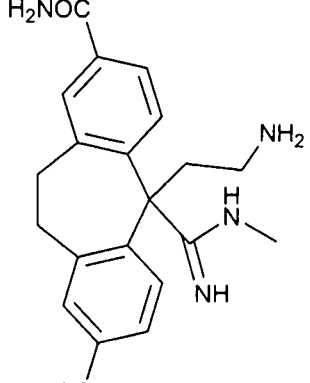
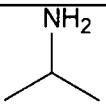
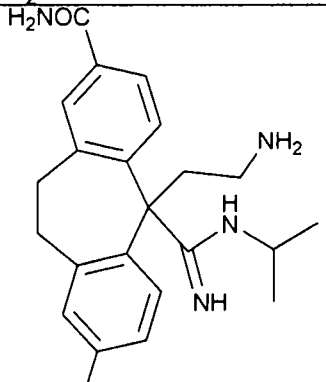
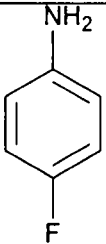
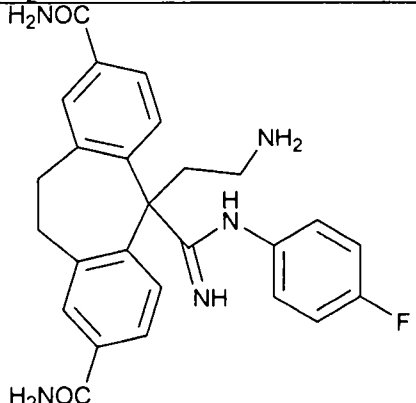
Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba de acuerdo con los procedimientos descriptos en el Ejemplo de preparación 70, se obtendría el compuesto del título.-----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 601-635-----

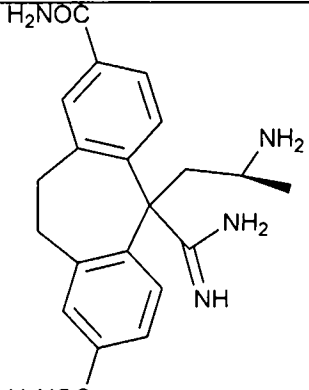
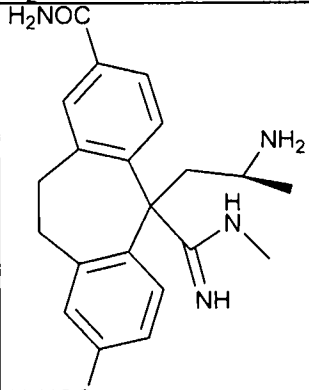
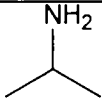
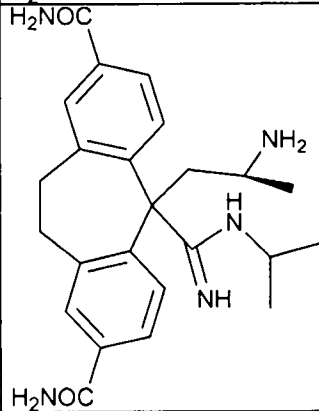
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 600 excepto usando las aminas y el intermediario apropiados de los Ejemplos de preparación como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado. -

| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Amina Paso A | Amina Paso B | Producto |
|------------------------|------------------------|--------------|--------------|----------|
|                        |                        |              |              |          |

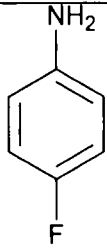
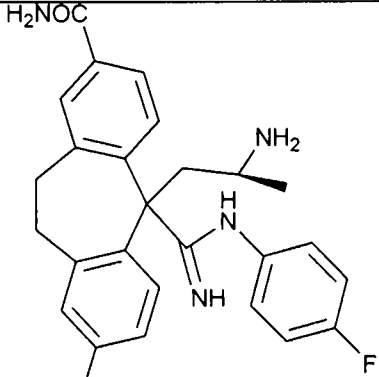
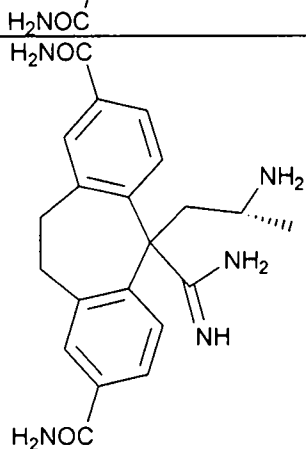
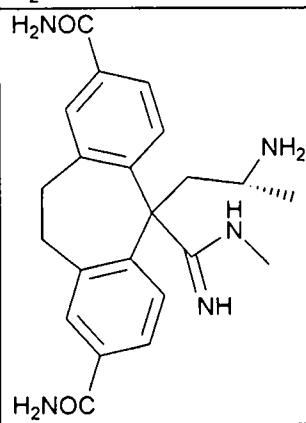
280

|     |     |                                                                                     |               |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 601 | 300 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                            | $\text{NH}_3$ |    |
| 602 | 300 |    | $\text{NH}_3$ |   |
| 603 | 300 |  | $\text{NH}_3$ |  |

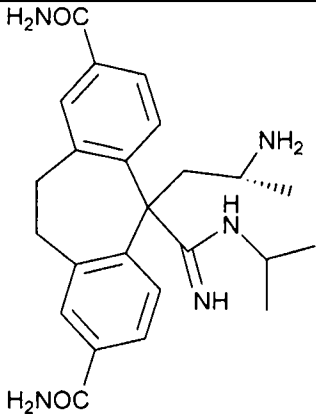
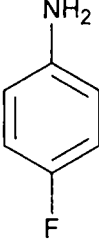
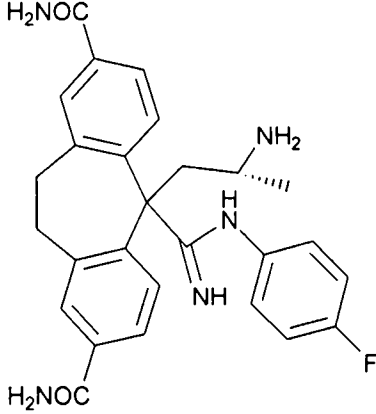
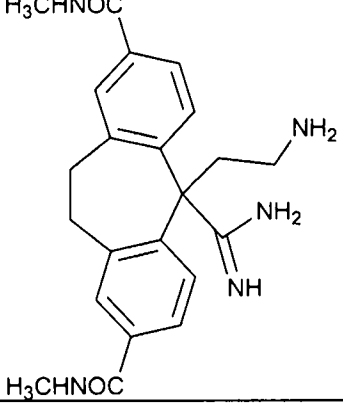
281

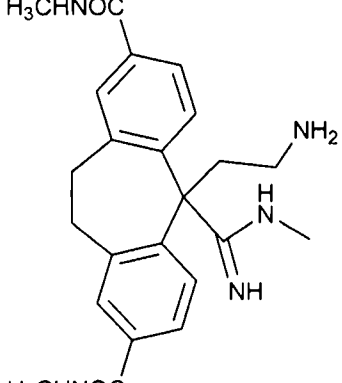
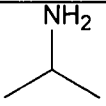
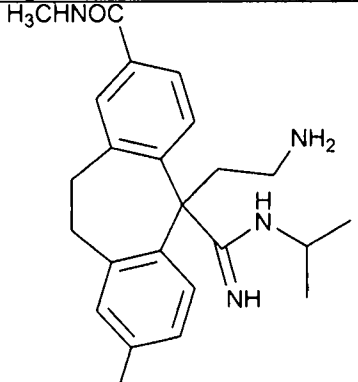
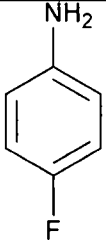
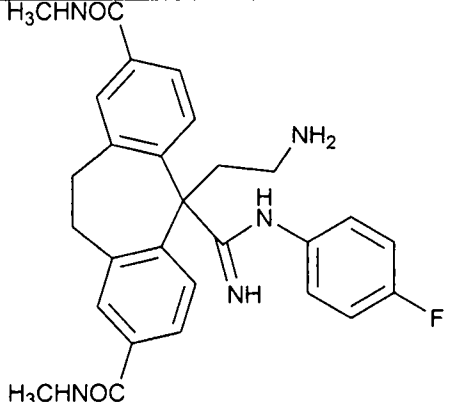
|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 604 | 61 | NH <sub>3</sub>                                                                     | NH <sub>3</sub> |    |
| 605 | 61 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                                     | NH <sub>3</sub> |   |
| 606 | 61 |  | NH <sub>3</sub> |  |

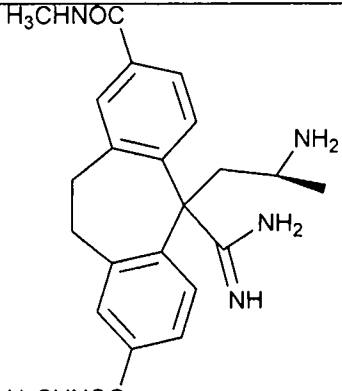
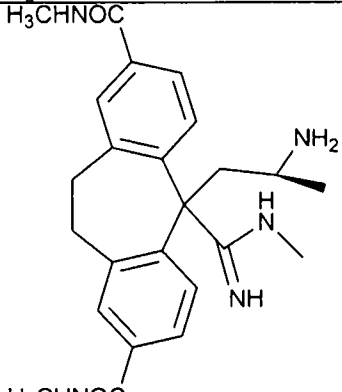
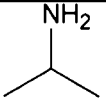
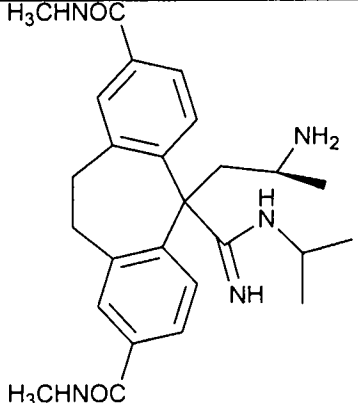
282

|     |    |                                                                                   |                 |                                                                                       |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 607 | 61 |  | NH <sub>3</sub> |    |
| 608 | 65 | NH <sub>3</sub>                                                                   | NH <sub>3</sub> |   |
| 609 | 65 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>                                                   | NH <sub>3</sub> |  |

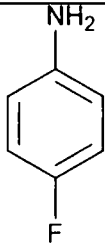
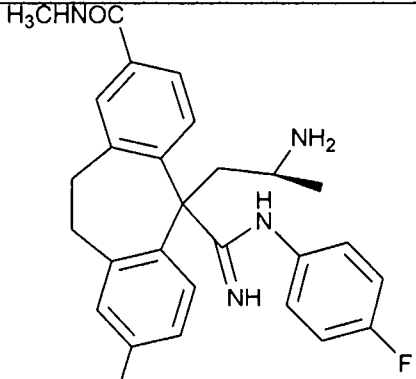
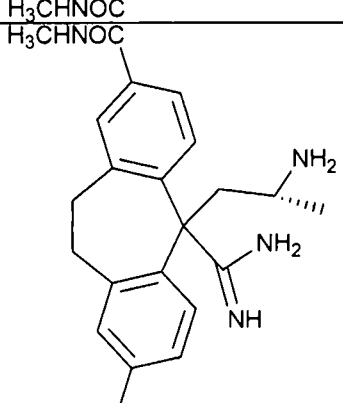
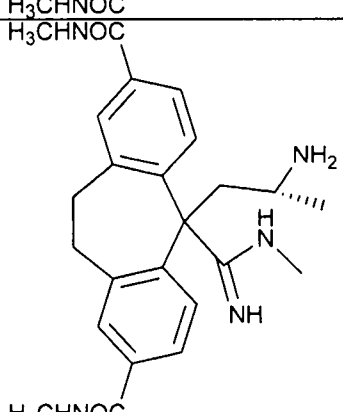


|     |     |                                                                                    |                                 |                                                                                       |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 610 | 65  |   | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 611 | 65  |  | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 612 | 300 | NH <sub>3</sub>                                                                    | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

|     |     |                                                                                     |                          |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 613 | 300 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                            | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 614 | 300 |    | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 615 | 300 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

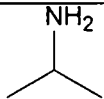
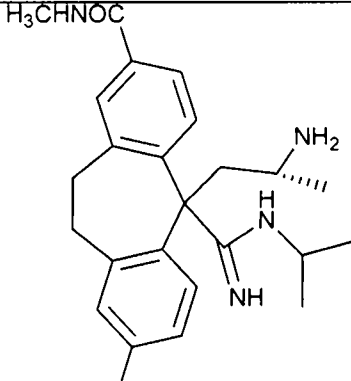
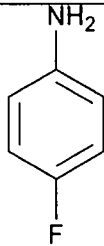
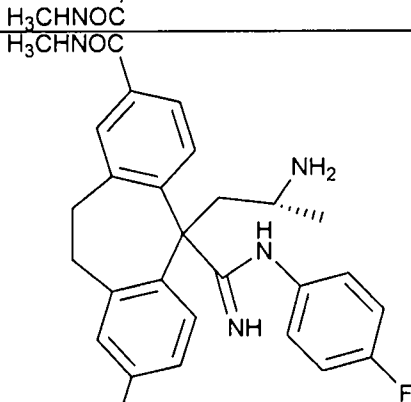
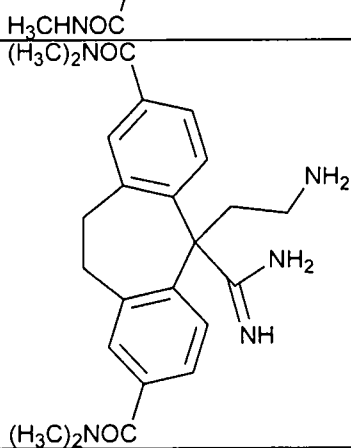
|     |    |                                                                                     |                          |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 616 | 61 | $\text{NH}_3$                                                                       | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 617 | 61 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                            | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 618 | 61 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

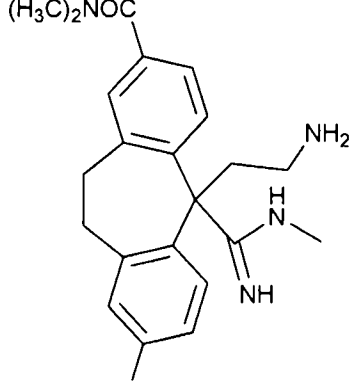
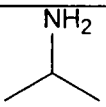
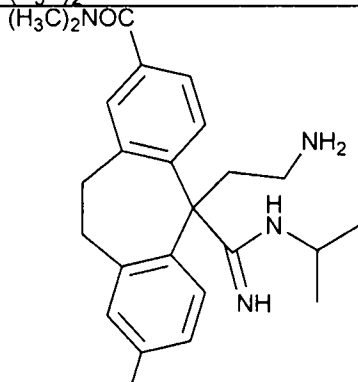
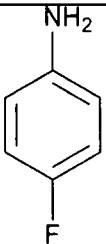
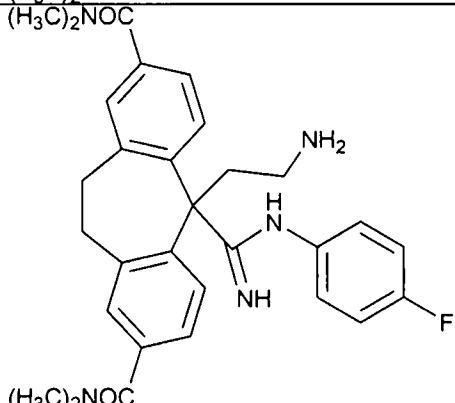
286

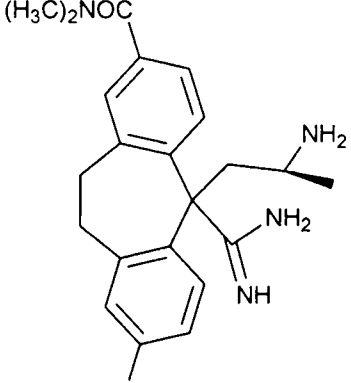
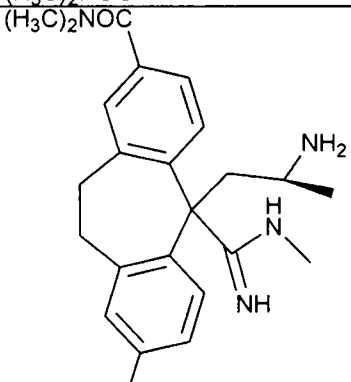
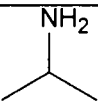
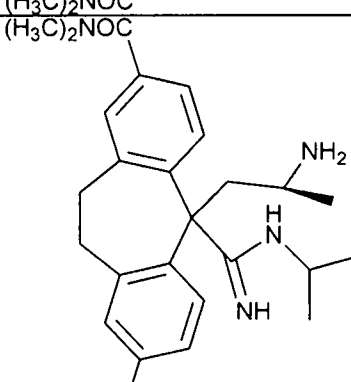
|     |    |                                                                                   |                          |                                                                                       |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 619 | 61 |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 620 | 65 | $\text{NH}_3$                                                                     | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 621 | 65 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                          | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

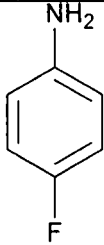
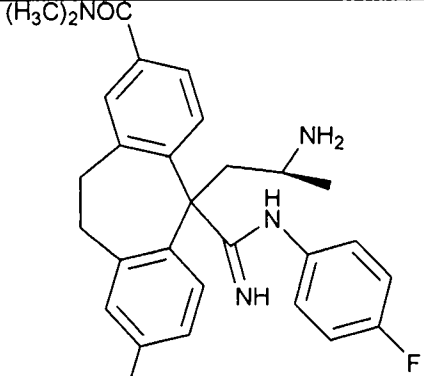
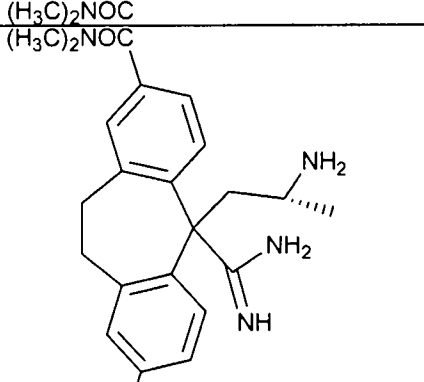
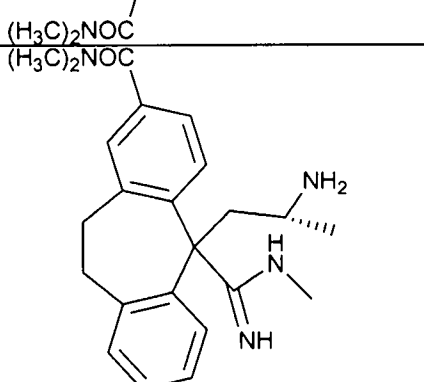
292

290

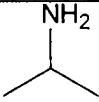
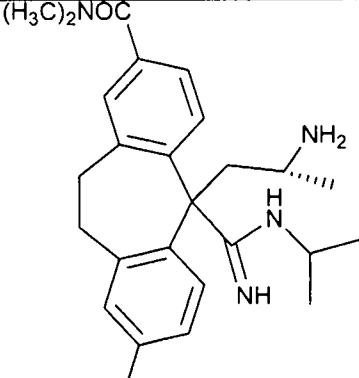
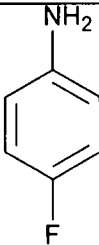
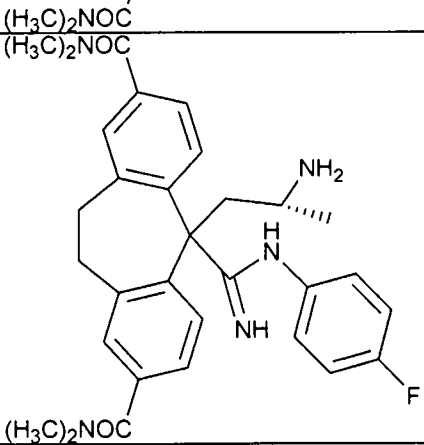
|     |     |                                                                                    |                            |                                                                                       |
|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 622 | 65  |   | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 623 | 65  |  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 624 | 300 | $\text{NH}_3$                                                                      | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |     |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 625 | 300 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                            | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 626 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 627 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |    |                                                                                     |                            |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 628 | 61 | $\text{NH}_3$                                                                       | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 629 | 61 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                            | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 630 | 61 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |    |                                                                                   |                            |                                                                                       |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 631 | 61 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 632 | 65 | $\text{NH}_3$                                                                     | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 633 | 65 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$                                                          | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |



|     |    |                                                                                    |                            |                                                                                      |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 634 | 65 |   | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 635 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

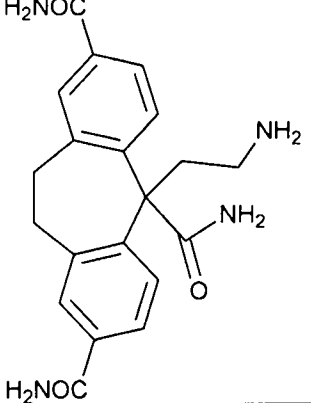
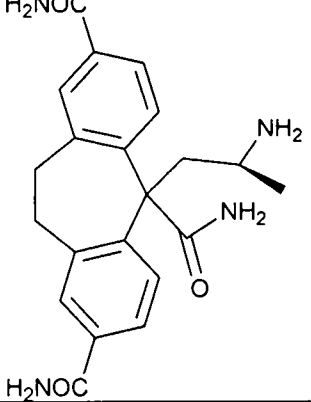
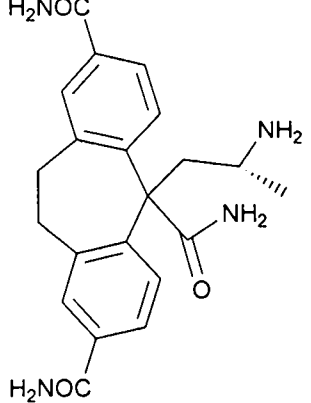
Los Ejemplos con los números 636-679 fueron excluidos intencionalmente.-----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 680-687-----

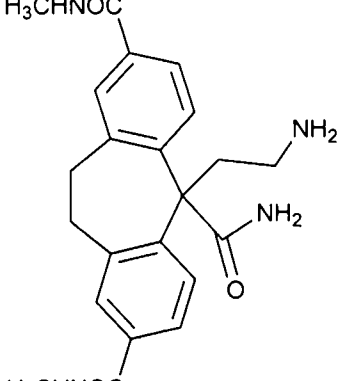
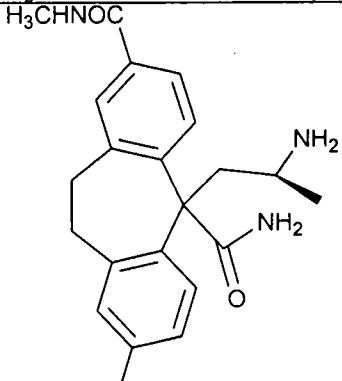
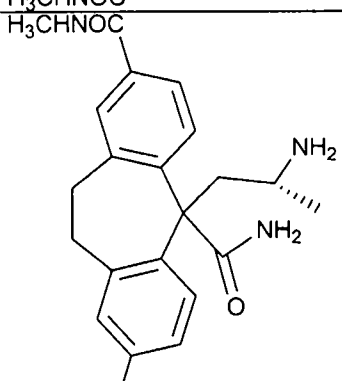
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 67 y 70, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación y aminas como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado. -

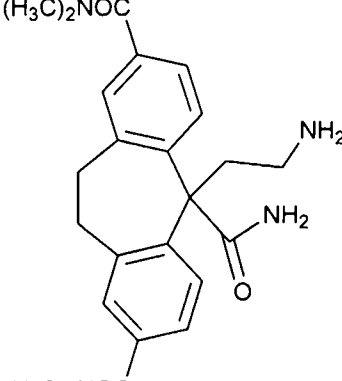
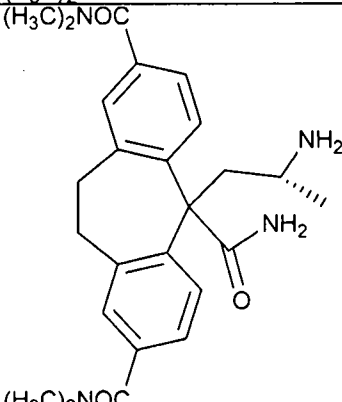
| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Amina | Producto |
|------------------------|------------------------|-------|----------|
|                        |                        |       |          |

292

|     |     |                 |                                                                                      |
|-----|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 680 | 300 | NH <sub>3</sub> |    |
| 681 | 61  | NH <sub>3</sub> |   |
| 682 | 65  | NH <sub>3</sub> |  |

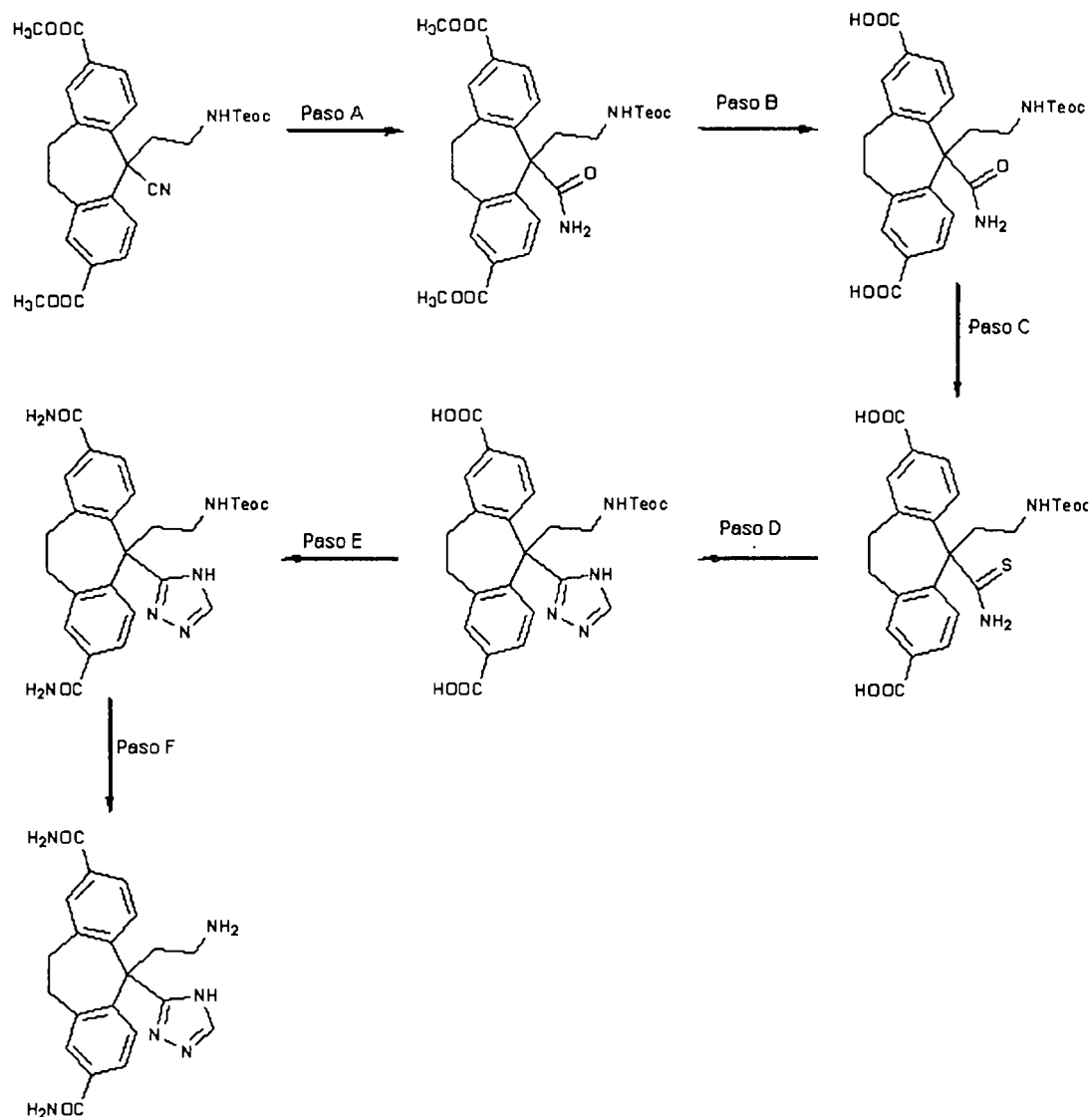
293

|     |     |                          |                                                                                      |
|-----|-----|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 683 | 300 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |    |
| 684 | 61  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |   |
| 685 | 65  | $\text{CH}_3\text{NH}_2$ |  |

|     |     |                            |                                                                                     |
|-----|-----|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 686 | 300 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 687 | 65  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos con los números 688-699 fueron excluidos intencionalmente.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 700 -----



Paso A-----

Si se tratara el compuesto del Ejemplo de preparación 300 Paso A con clorhidrato de hidroxilamina y base de acuerdo con el Ejemplo de preparación 67 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba de acuerdo con el Ejemplo de preparación 67 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con reactivo de Lawesson en tolueno y se calentara la mezcla a reflujo durante 4 hs, se obtendría después de cromatografía en columna el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con hidrazida del ácido fórmico (Síntesis de Pellizzari), se obtendría el compuesto del título. -----

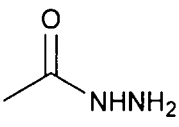
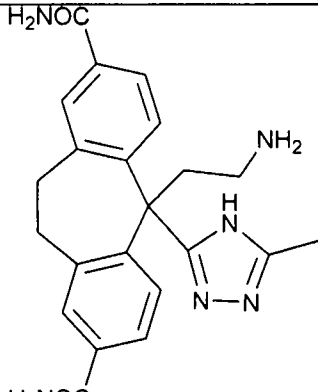
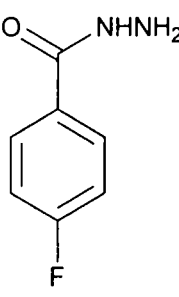
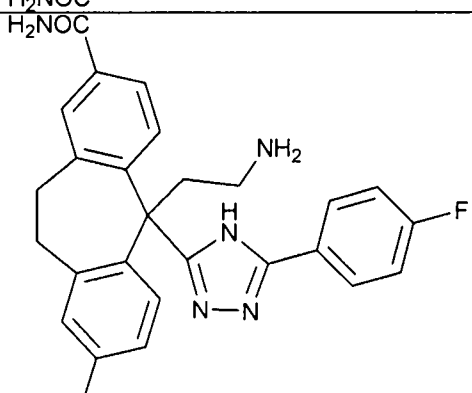
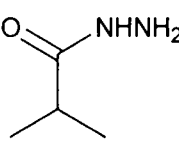
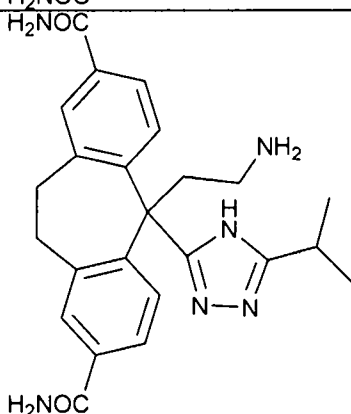
Paso E-----

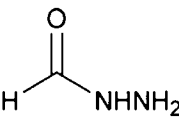
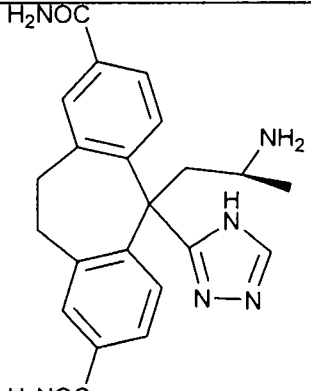
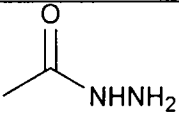
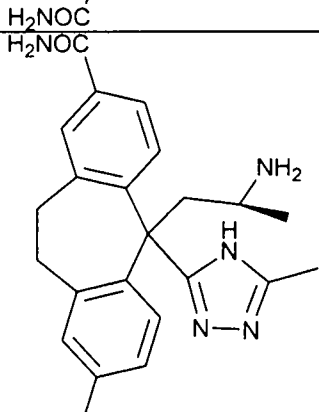
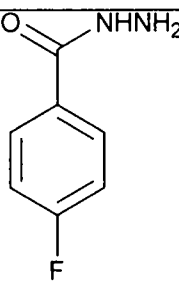
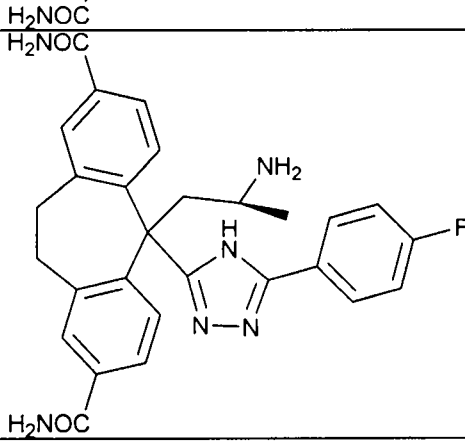
Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba de acuerdo con los procedimientos descriptos en el Ejemplo de preparación 70, se obtendría el compuesto del título.-----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 701-735-----

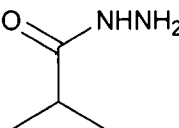
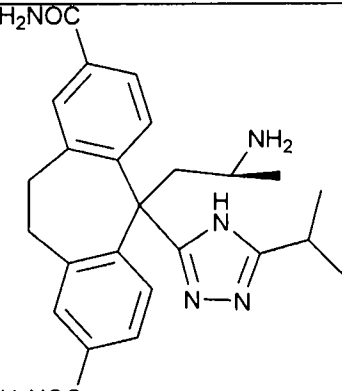
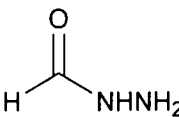
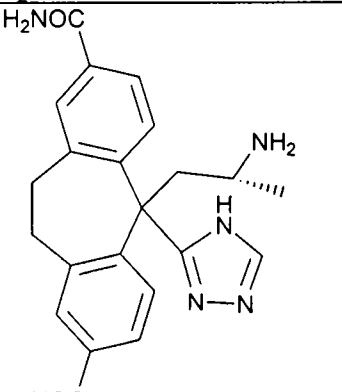
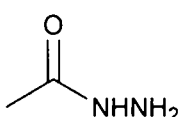
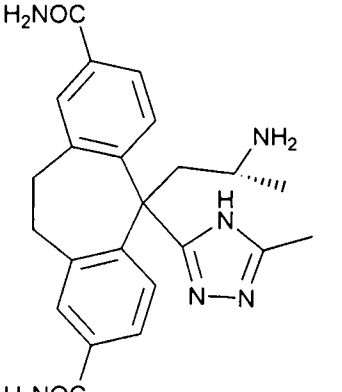
Si se siguiera un procedimiento similar al descripto en el Ejemplo de preparación 700, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación, hidrazidas de ácidos y aminas como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado.-----

| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Hidrazida de ácido | Amina | Producto |
|------------------------|------------------------|--------------------|-------|----------|
|                        |                        |                    |       |          |

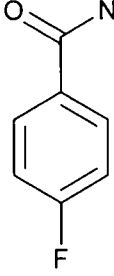
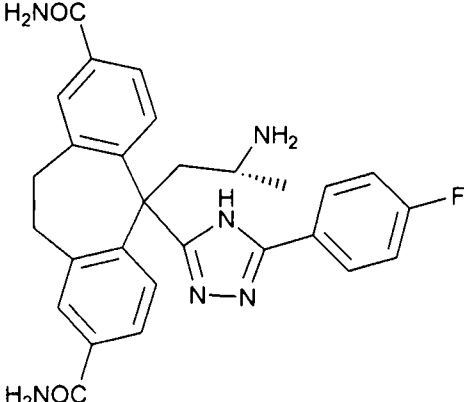
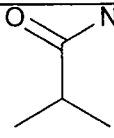
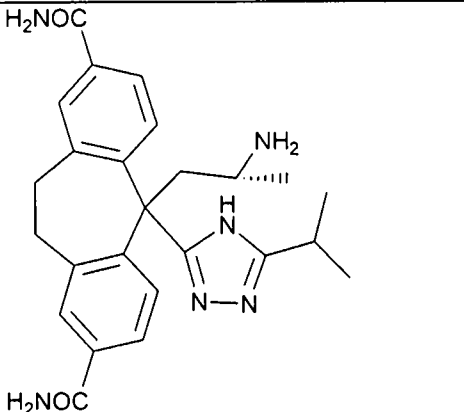
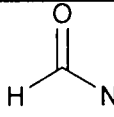
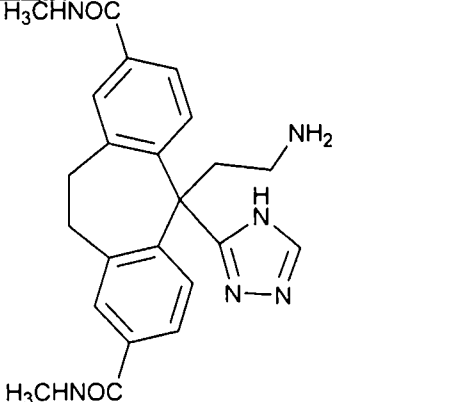
|     |     |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 701 | 300 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 702 | 300 |   | NH <sub>3</sub> |   |
| 703 | 300 |  | NH <sub>3</sub> |  |

|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 704 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 705 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 706 | 61 |  | NH <sub>3</sub> |  |

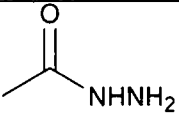
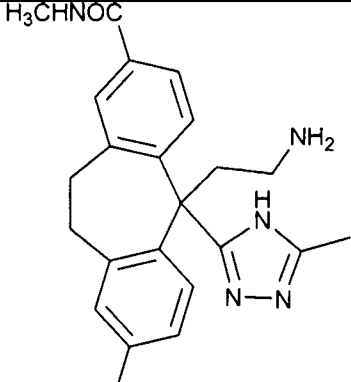
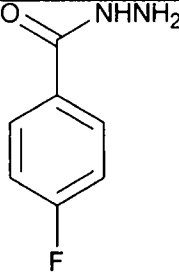
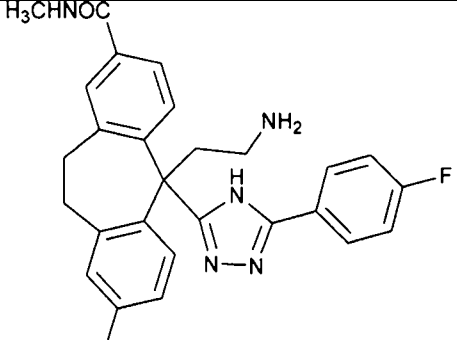
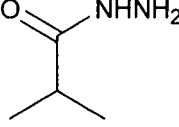
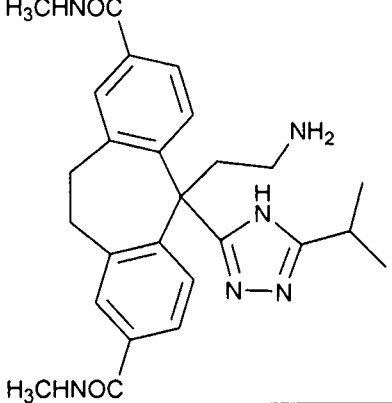


|     |    |                                                                                     |                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 707 | 61 |    | NH <sub>3</sub> |    |
| 708 | 65 |    | NH <sub>3</sub> |   |
| 709 | 65 |  | NH <sub>3</sub> |  |

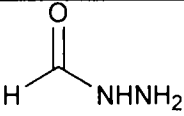
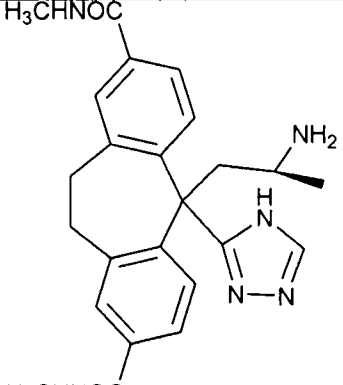
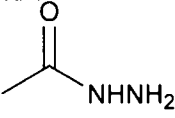
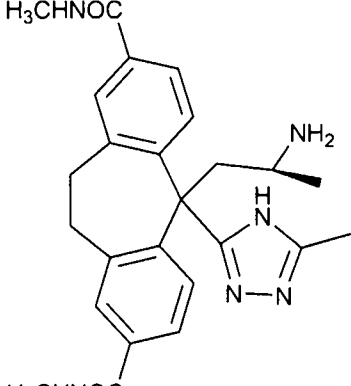
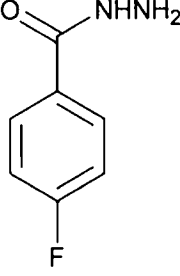
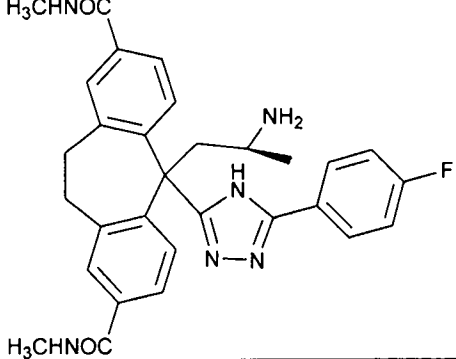
300

|     |     |                                                                                     |                                      |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 710 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                      |    |
| 711 | 65  |    | NH <sub>3</sub>                      |   |
| 712 | 300 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub><br>2 |  |

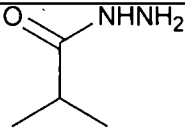
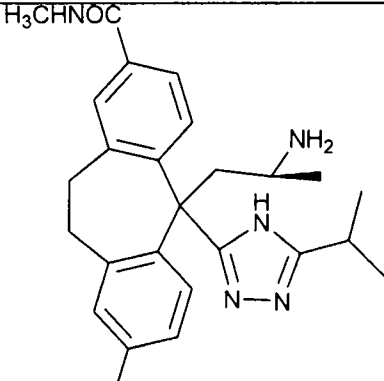
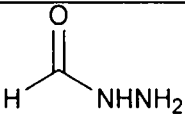
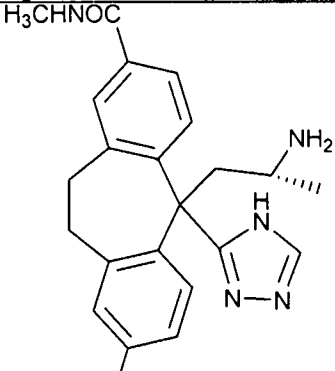
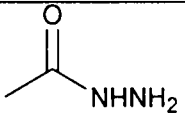
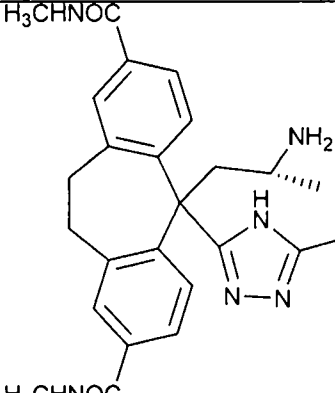
301

|     |     |                                                                                     |                         |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 713 | 300 |    | CH <sub>3</sub> NH<br>2 |    |
| 714 | 300 |   | CH <sub>3</sub> NH<br>2 |   |
| 715 | 300 |  | CH <sub>3</sub> NH<br>2 |  |

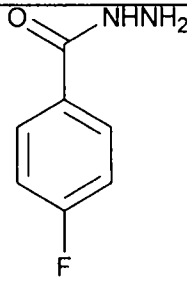
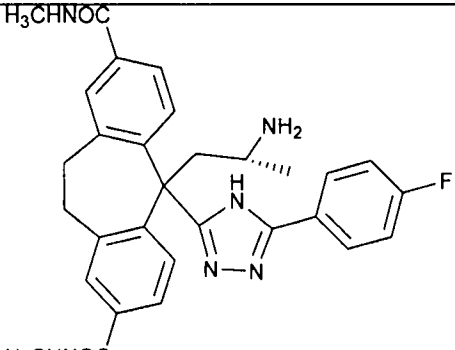
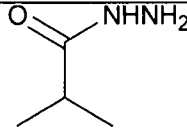
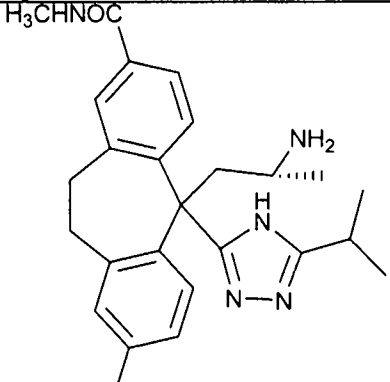
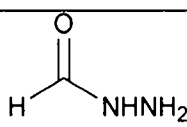
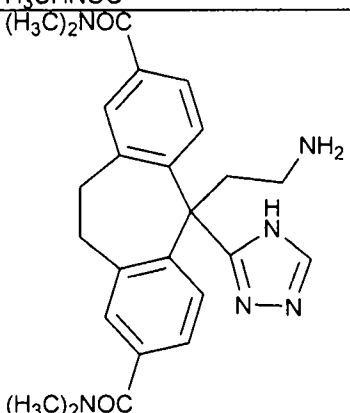
302

|     |    |                                                                                     |                                 |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 716 | 61 |    | CH <sub>3</sub> NH              |    |
| 717 | 61 |    | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |   |
| 718 | 61 |  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

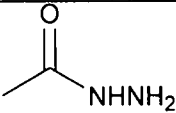
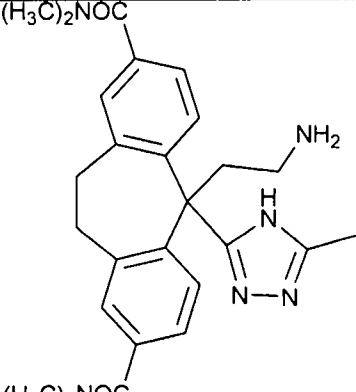
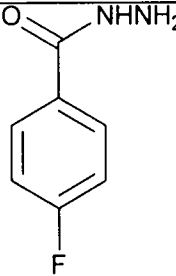
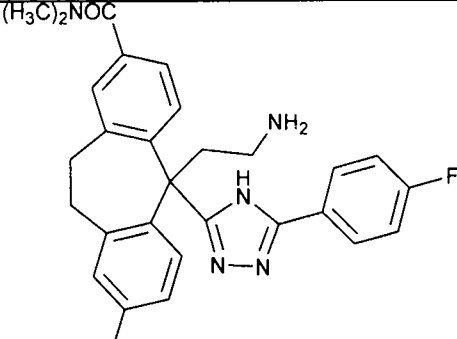
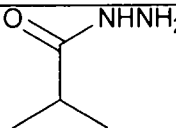
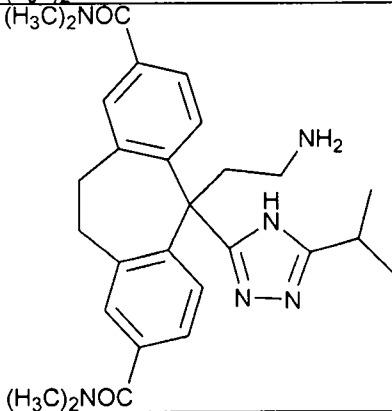
303

|     |    |                                                                                                               |                             |                                                                                       |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 719 | 61 |  <chem>CC(C)C(=O)NNH2</chem> | $\text{CH}_3\text{NH}$<br>2 |    |
| 720 | 65 |  <chem>H-C(=O)NNH2</chem>    | $\text{CH}_3\text{NH}$<br>2 |   |
| 721 | 65 |  <chem>CC(=O)NNH2</chem>   | $\text{CH}_3\text{NH}$<br>2 |  |

304

|     |     |                                                                                     |                                |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 722 | 65  |    | $\text{CH}_3\text{NH}$<br>2    |    |
| 723 | 65  |    | $\text{CH}_3\text{NH}$<br>2    |   |
| 724 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |  |

305

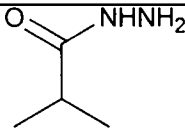
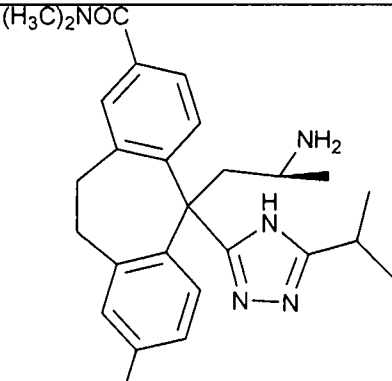
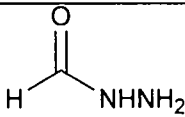
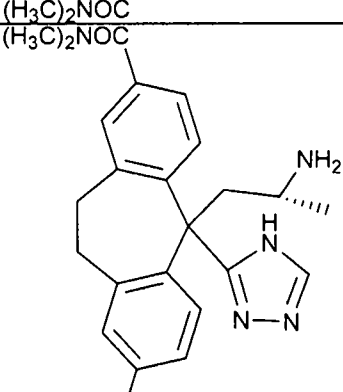
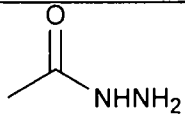
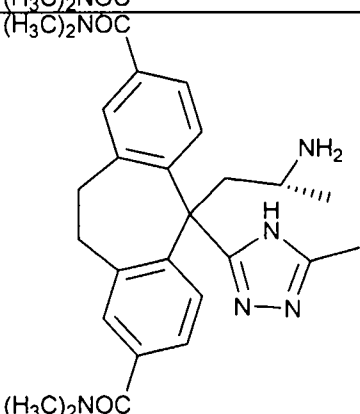
|     |     |                                                                                     |                                |                                                                                       |
|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 725 | 300 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |    |
| 726 | 300 |   | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |   |
| 727 | 300 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |  |

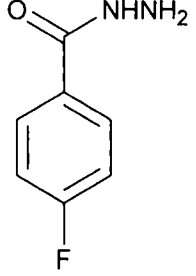
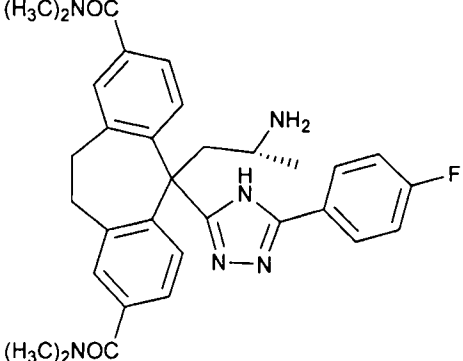
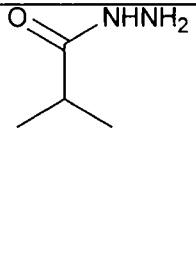
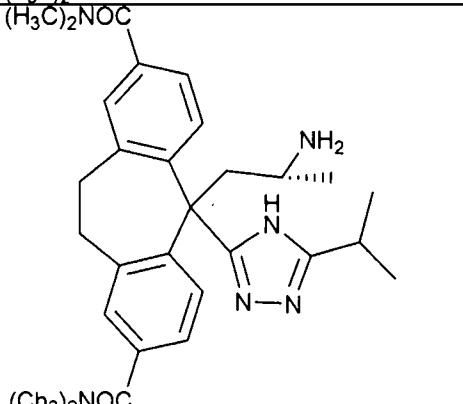




317  
3W

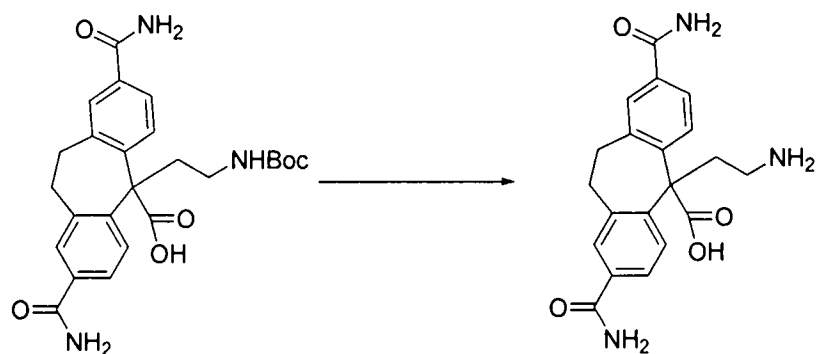
307

|     |    |                                                                                     |                                |                                                                                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 731 | 61 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |    |
| 732 | 65 |    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |   |
| 733 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |  |

|     |    |                                                                                    |                                |                                                                                      |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 734 | 65 |   | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |   |
| 735 | 65 |  | $(\text{CH}_3)_2\text{N}$<br>H |  |

Los Ejemplos con los números 736-779 fueron excluidos intencionalmente.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 780 -----

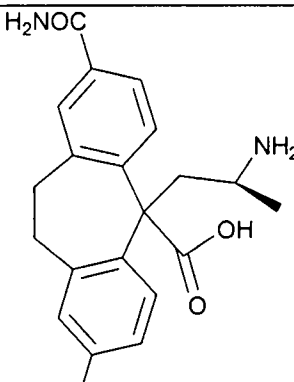
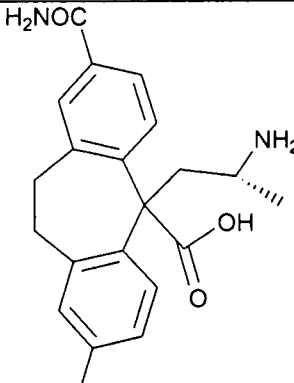


Si se tratara el material de partida, que se obtuvo tratando el compuesto del título del Ejemplo de preparación 300 Paso A, de acuerdo con los procedimientos descritos en el

Ejemplo de preparación 500 Paso A-C, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de preparación 70 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 781-788-----

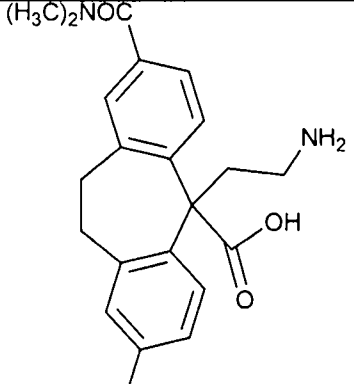
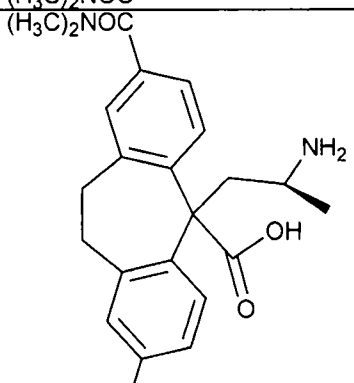
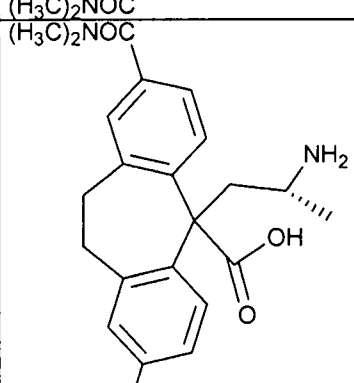
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 780, excepto usando el intermediario adecuado de los Ejemplos de preparación y aminas como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado. -

| Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Amina           | Producto                                                                             |
|------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 781                    | 61                     | NH <sub>3</sub> |   |
| 782                    | 65                     | NH <sub>3</sub> |  |

310

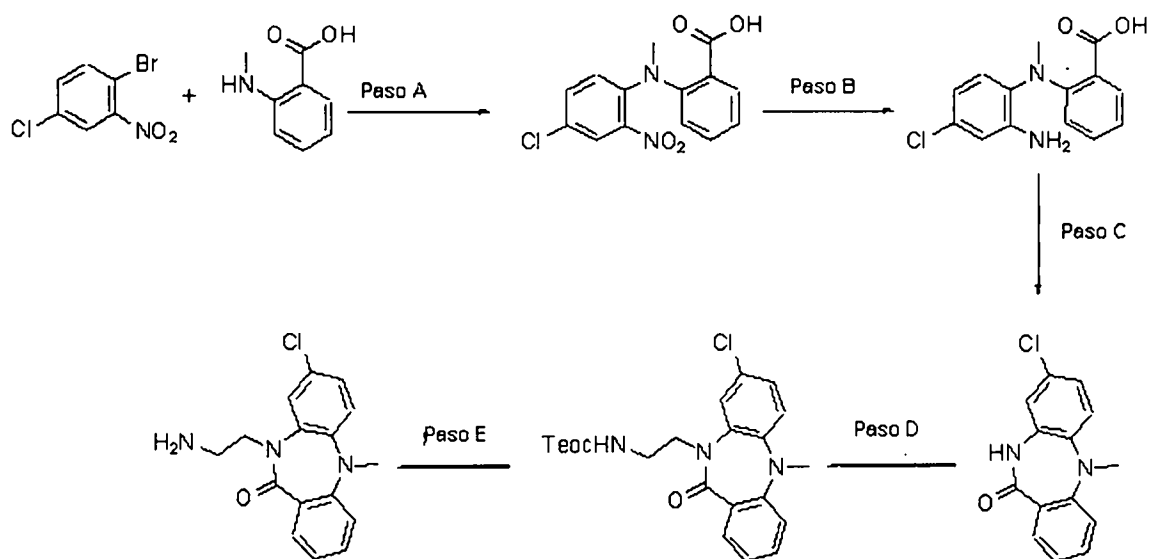
|     |     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-----|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 783 | 300 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> | <p>Chemical structure of 1-(2-(4-(methanesulfonylamino)phenyl)-2-phenylpropanoic acid). The molecule consists of a central carbon atom bonded to a phenyl ring, a 4-(methanesulfonylamino)phenyl ring, and a 2-aminopropanoic acid side chain. The side chain is shown with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p> |
| 784 | 61  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> | <p>Chemical structure of 1-(2-(4-(methanesulfonylamino)phenyl)-2-phenylpropanoic acid) with a chiral center. The side chain is shown with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (NH<sub>2</sub>) on a chiral carbon, indicated by a wedge bond.</p>                                                                                     |
| 785 | 65  | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> | <p>Chemical structure of 1-(2-(4-(methanesulfonylamino)phenyl)-2-phenylpropanoic acid) with a chiral center. The side chain is shown with a carboxylic acid group (COOH) and an amino group (NH<sub>2</sub>) on a chiral carbon, indicated by a dashed bond.</p>                                                                                    |

311

|     |     |                            |                                                                                      |
|-----|-----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 786 | 300 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |    |
| 787 | 61  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 788 | 65  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos con los números 789-799 fueron excluidos intencionalmente.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 800 -----



#### Paso A-----

Si se tratara ácido N-metil antranílico disponible comercialmente con 2 eq. de 2-bromo-5-cloronitrobenceno, 10 eq. de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de polvo de cobre en 3-metilbutan-1-ol bajo reflujo durante varias horas se podría obtener, después de remover el compuesto volátil por destilación con vapor, acidificación del residuo con HCl 2M, precipitación y recristalización del precipitado a partir de etanol, el compuesto del título.-----

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con 7 eq. de ditionita de sodio en amoníaco 2M acuoso a 80°C se podría obtener, después de filtración, acidificación del filtrado con ácido acético glacial a pH 4, precipitación y recristalización a partir de metanol, el compuesto del título.-----

#### Paso C-----

Si se sometiera a reflujo el compuesto del título del Paso B indicado más arriba en xileno bajo las condiciones de Dean Stark se podría obtener, después de evaporación del

solvente, lavado del residuo con amoníaco 2M acuoso y recristalización a partir de acetona, el compuesto del título. -----

Paso D-----

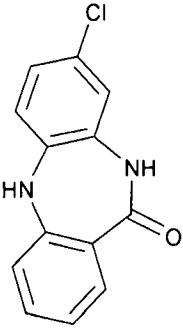
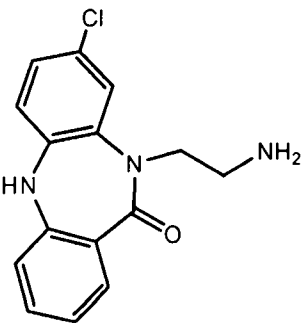
Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con el sulfamidato del Ejemplo de preparación 22 de acuerdo con el Ejemplo de preparación 61 Paso A se podría obtener el compuesto del título. -----

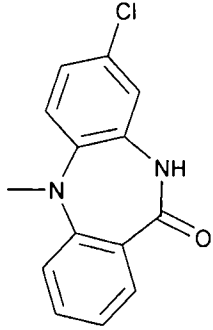
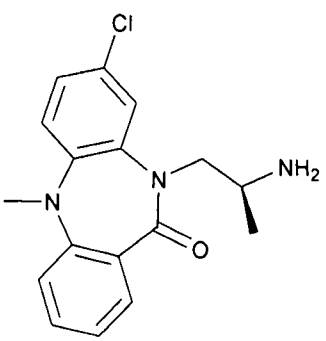
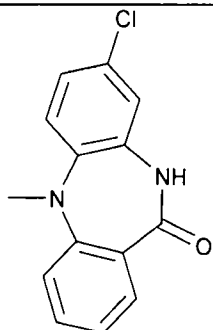
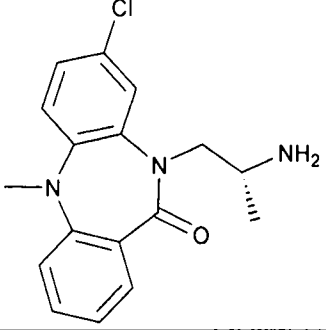
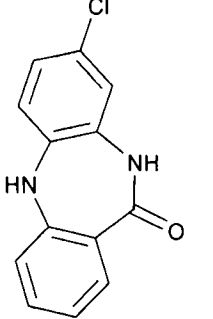
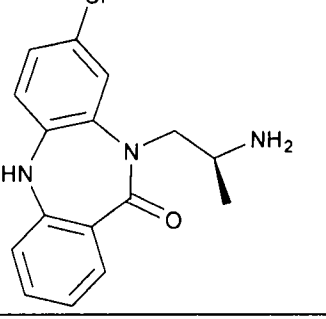
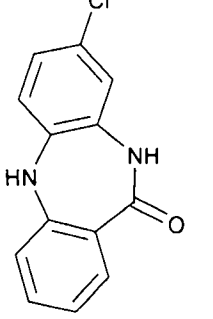
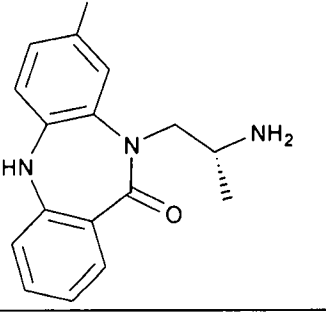
Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con TFA como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso B, se podría obtener el compuesto del título. -----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 801-805-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 800, excepto usando las diazepinas y los sulfamidatos como se indica en la Tabla más abajo, se podría obtener el producto de amina deseado. -----

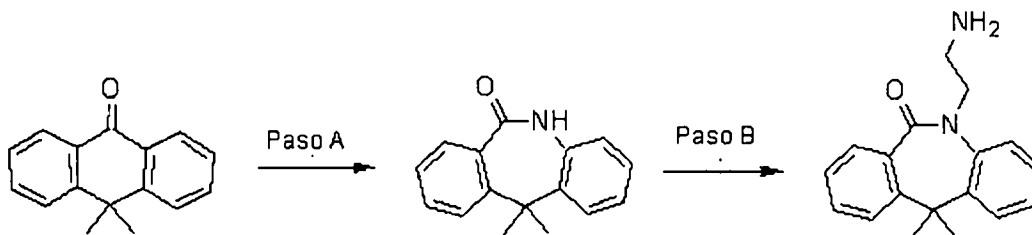
| Ejemplo de preparación | Diazepina                                                                           | Sulfamidato | Producto                                                                             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 801                    |  | 22          |  |

|     |                                                                                     |    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 802 |    | 21 |    |
| 803 |   | 24 |   |
| 804 |  | 21 |  |
| 805 |  | 24 |  |

Los Ejemplos 806-809 fueron excluidos intencionalmente. -----



### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 810-----



#### Paso A-----

Si se tratara 10,10-dimetil-10*H*-antracen-9-ona comercialmente disponible y ácido sulfúrico concentrado en cloroformo en un frasco equipado con condensador a reflujo con azida de sodio a temperatura ambiente, seguido por el calentamiento de esta mezcla a 50°C y vertido subsiguiente en hielo picado seguido por neutralización con amoníaco acuoso conc., separación y evaporación de la fase orgánica, se podría obtener el compuesto del título.-----

#### Paso B-----

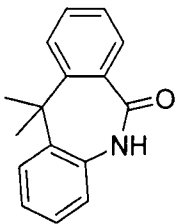
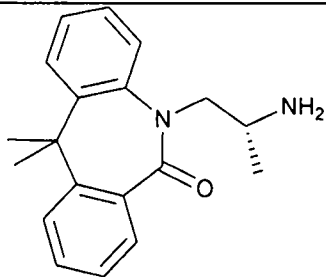
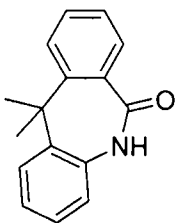
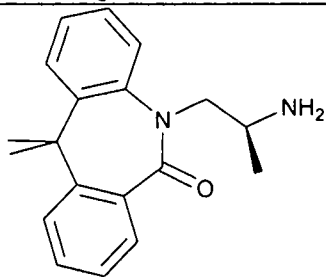
Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con el sulfamidato del Ejemplo de preparación 22 como se describió en el Ejemplo de preparación 800, se podría obtener el compuesto del título. -----

### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 811-812-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 810, excepto usando las azepinas y los sulfamidatos como se indica en la Tabla a continuación, se podría obtener el producto de amina deseado.-----

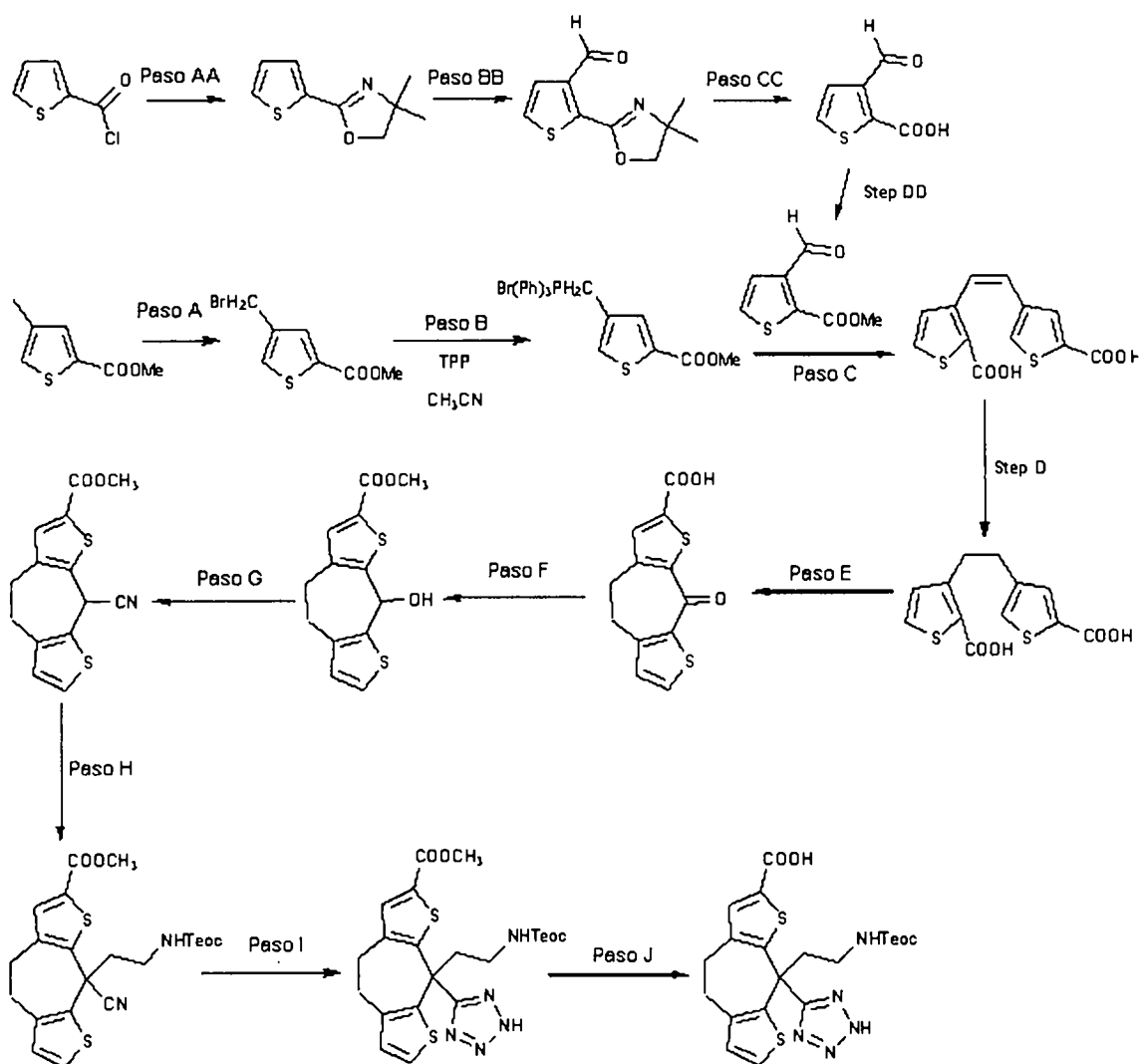
| Ejemplo | de | Azepina | Sulfami- | Producto |
|---------|----|---------|----------|----------|
|---------|----|---------|----------|----------|

316

| preparación |                                                                                   | dato |                                                                                      |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 811         |  | 24   |   |
| 812         |  | 21   |  |

Los Ejemplos 813-829 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 830-----



### Paso AA

Si se agregara de a gotas una solución de 2-amino-2-metil-1-propanol en cloruro de metileno disponible comercialmente a una solución de cloruro de 2-tiofenocarboxilo en cloruro de metileno disponibles comercialmente, manteniendo la temperatura por debajo de  $20^\circ\text{C}$ , se agitará subsiguientemente la mezcla a temperatura ambiente durante 2 hs y se lavará con agua, se secará la capa orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporará, se suspenderá el residuo en tolueno y se agregará cloruro de tionilo de a gotas con agitación manteniendo

la temperatura por debajo de 30°C, se continuara subsiguientemente la agitación durante la noche, se evaporara el tolueno, se disolviera el residuo en agua, se basificara con NaOH 1 N acuoso y se extrajera con éter, luego, después de secar (MgSO<sub>4</sub>) y evaporar el solvente, seguido por destilación, se podría obtener el compuesto del título.-----

-----

### **Paso BB**-----

Si se agregara *n*BuLi comercial en hexano al compuesto del título del Paso AA indicado más arriba en éter a -78°C, se agitará la mezcla bajo argón durante 0,25 hs, se agregará DMF, se dejará calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se dejará la mezcla a esta temperatura durante 18 hs, se agregará subsiguientemente agua y éter, se separará la solución orgánica, se lavará con agua, salmuera y se secará la solución (MgSO<sub>4</sub>), entonces, después de la evaporación del solvente, seguido por purificación cromatográfica, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso CC**-----

Si se llevara a ebullición el compuesto del título del Paso BB indicado más arriba bajo reflujo con ácido clorhídrico 4M acuoso bajo atmósfera de argón durante 14 hs, se saturará la solución enfriada con NaCl, se extrajera repetidamente con acetato de etilo, se secarán los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), entonces, después de la evaporación del solvente, seguido por recristalización a partir de acetato de etilo/hexano, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso DD**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso CC indicado más arriba en metanol de a gotas con una solución etérea de diazometano a  $-15^{\circ}\text{C}$ , seguido por remoción cuidadosa de todos los volátiles, se obtendría entonces el compuesto del título. -----

**Paso A**-----

Si se agregara metil 4-metiltiofeno-2-carboxilato disponible comercialmente a *N*-bromosuccinimida, peróxido de benzoilo y tetraclorometano y se calentara la mezcla bajo reflujo durante 4 hs seguido por filtración y evaporación del solvente, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con trifenilfosfina de acuerdo con el Ejemplo de preparación 51 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso C**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con el aldehído de tiofeno del Paso DD como se describió en el Ejemplo de preparación 54 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso D**-----

Si se tratara una suspensión del compuesto del título del Paso C indicado más arriba, con ácido yodhídrico y fósforo rojo a  $140^{\circ}\text{C}$  durante 18 hs, seguido por enfriamiento y vertido de la mezcla de reacción en una mezcla de hielo/agua, filtración, lavado del precipitado con agua, disolución del precipitado en reflujo de amoníaco conc. y filtrado subsiguiente, acidificación del filtrado con ácido clorhídrico acuoso conc. y extracción de la fase acuosa con diclorometano, lavado de la fase orgánica con agua y secado ( $\text{MgSO}_4$ ) seguido por evaporación del solvente, se obtendría el compuesto del título. ----

Paso E-----

Si se tratara una suspensión del compuesto del título del Paso D indicado más arriba con ácido polifosfórico a 170°C, seguido por enfriamiento a 30°C, vertido en agua, extracción con dietil éter, lavado con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio secado (MgSO<sub>4</sub>) seguido por evaporación del solvente, se obtendría el compuesto del título ----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H y Paso I, se obtendría el compuesto del título. ----

Paso H-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con el compuesto del Ejemplo de preparación 22 como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

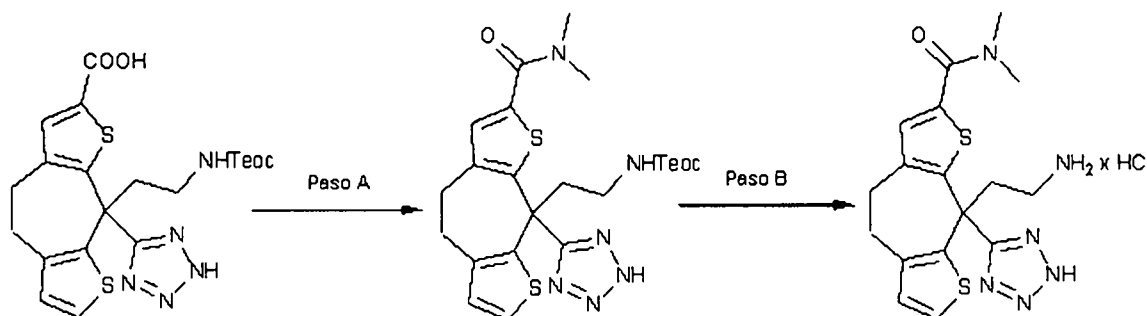
Paso I-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso J-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 831-----



Paso A-----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 830 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B-----

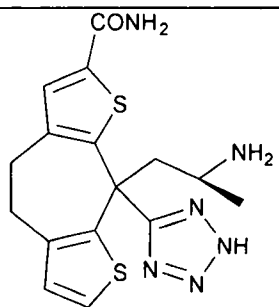
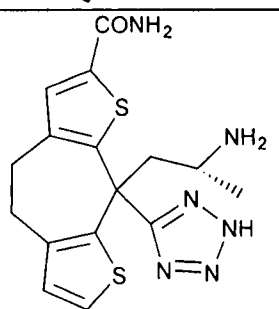
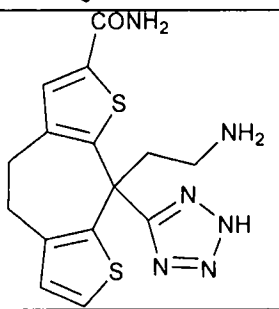
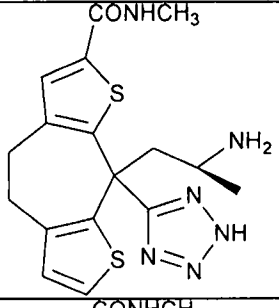
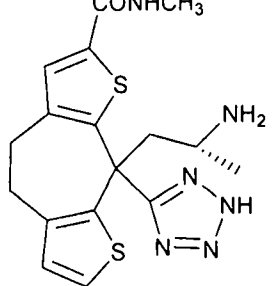
Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 832-839 -----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 830, excepto usando los sulfamidatos del Paso H, y tratar el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 831 con la amina como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado como sales HCl. -----

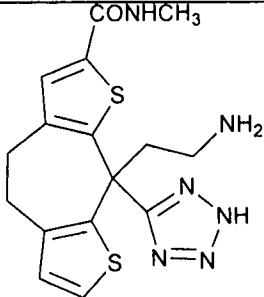
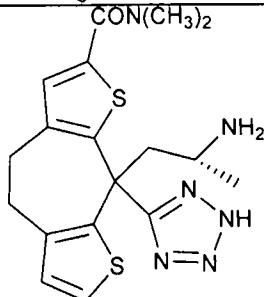
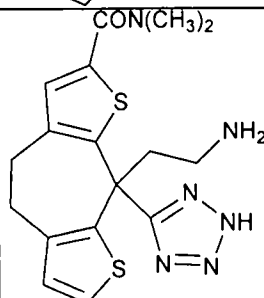
| Ejemplo de preparación | <u>Sul</u><br><u>famidato</u> | <u>Amina</u> | <u>Compuesto del título</u> |
|------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|
|                        |                               |              |                             |

322

|     |    |                                 |                                                                                      |
|-----|----|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 831 | 21 | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 832 | 24 | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 833 | 22 | NH <sub>3</sub>                 |  |
| 834 | 21 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |
| 835 | 24 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

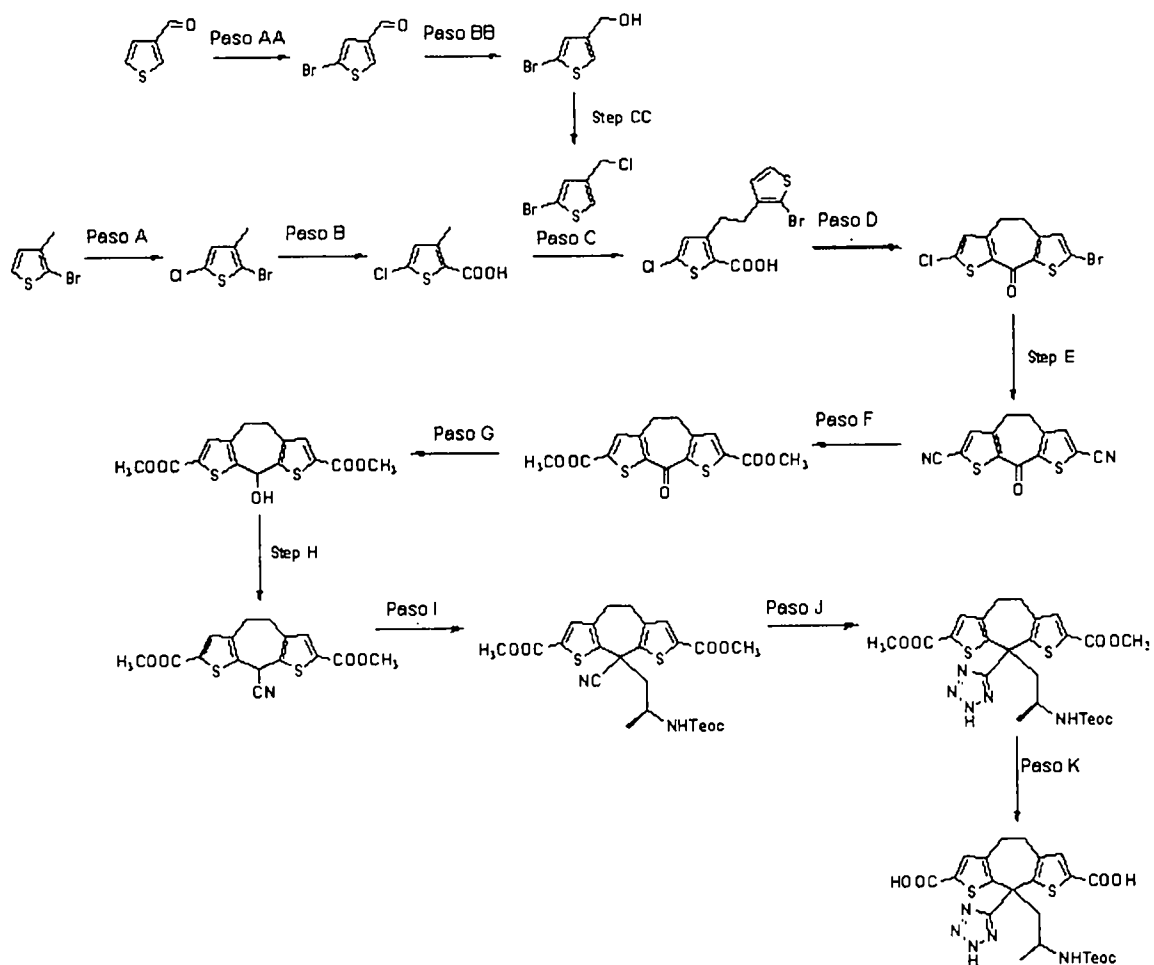


323

|     |    |                            |                                                                                      |
|-----|----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 836 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 837 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |   |
| 838 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos 839 a 849 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 850-----



#### Paso AA

Si se tratara tiofeno-3-carbaldehído disponible comercialmente con tricloruro de bromo y aluminio en diclorometano y se calentara la mezcla de reacción durante 2 hs, se vertiera subsiguientemente en agua, seguido por extracción con éter, lavado de la fase orgánica sucesivamente con solución acuosa de NaOH 1N y agua hasta neutral, entonces, después del secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporación del solvente, seguido por destilación, se obtendría el compuesto del título.

#### Paso BB

Si se tratara una solución del compuesto del título del Paso AA indicado más arriba en tetrahidrofurano con  $\text{NaBH}_4$  durante 1 h y se enfriara bruscamente la reacción por la

adición de solución acuosa de cloruro de amonio saturada seguido por dilución con acetato de etilo, separación de la capa orgánica, lavado con H<sub>2</sub>O y salmuera, entonces, después de secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporación del solvente, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso CC-----

Si se tratara una solución del compuesto del título del Paso BB indicado más arriba en cloroformo con cloruro de tionilo a temperatura ambiente durante 4 hs, vertiéndola subsiguientemente en agua, seguido por extracción con cloroformo, lavado de la fase orgánica con agua, entonces, después del secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporación del solvente, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso A-----

Si se tratara 2-bromo-3-metiltiofeno disponible comercialmente en ácido acético con *N*-clorosuccinimida y se agitar la mezcla de reacción durante aprox. 2 hs, luego se sometiera a reflujo durante 1 h, vertiéndola subsiguientemente en agua, seguido por extracción con éter, lavado de la fase orgánica sucesivamente con solución acuosa de NaOH 1*N* y agua hasta neutralidad, entonces, después del secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporación del solvente, seguido por destilación, se obtendría el compuesto del título. -

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con el compuesto del título del Paso CC indicado más arriba, como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso E y Paso F, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso H-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H y Paso I, se obtendría el compuesto del título. -

Paso I-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

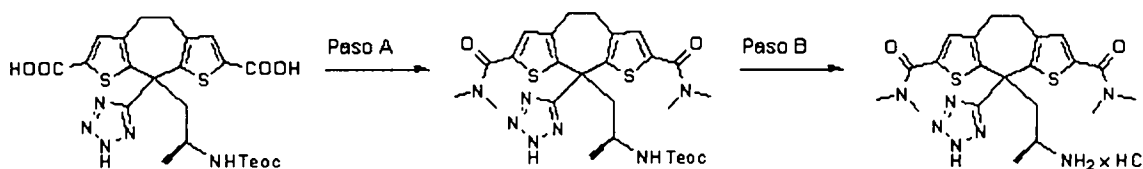
Paso J-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso K-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso J indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 851-----



Paso A-----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 851 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A se obtendría el compuesto del título.-----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 852-859-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 850, excepto usando los sulfamidatos en el Paso I, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 851 con la amina como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado como sal. -----

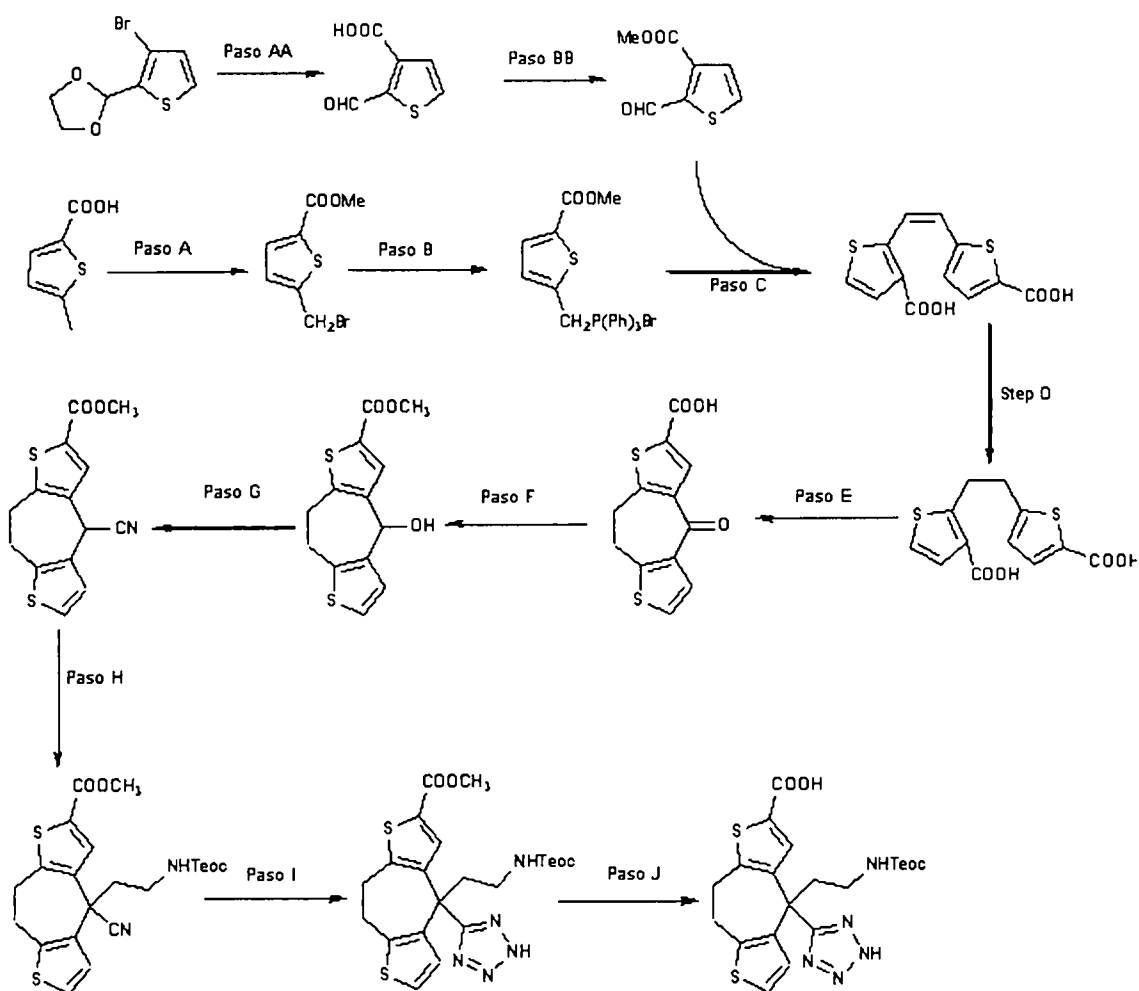
| <u>Eje</u><br><u>mplo de</u><br><u>preparació</u><br><u>n</u> | <u>Sul</u><br><u>famidato</u> | <u>Amina</u>    | <u>Compuesto del título</u> |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 852                                                           | 21                            | NH <sub>3</sub> |                             |

|     |    |                            |  |
|-----|----|----------------------------|--|
| 853 | 24 | $\text{NH}_3$              |  |
| 854 | 22 | $\text{NH}_3$              |  |
| 855 | 21 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 856 | 24 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 857 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 858 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

|     |    |                            |  |
|-----|----|----------------------------|--|
| 859 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
|-----|----|----------------------------|--|

Los Ejemplos 860-899 fueron excluidos intencionalmente. -----

### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 900 -----



Paso AA -----

Si se agregara una solución de 2-(3bromo-2-tienilo)-1,3-dioxolano disponible comercialmente en dietiléter seco con agitación a butil litio 1,05 N en dietiléter a  $-70^{\circ}\text{C}$ , seguido por adición de la mezcla a  $\text{CO}_2$  sólido cubierto con dietiléter, hidrólisis seguida por extracción con hidróxido de sodio acuoso diluido, acidificación, luego extracción con dietiléter, daría el compuesto del título. -----

Paso BB-----

Si se agregara  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y metanol a una solución del compuesto del título del Paso AA indicado más arriba en dicloroetano, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso A-----

Si se tratara una solución de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico disponible comercialmente en benceno y metanol a  $0^{\circ}\text{C}$  de a gotas con trimetilsilildiazometano 2,0M en hexanos, se obtendría el metil éster. Si se tratara una solución de este éster intermediario en  $\text{CCl}_4$  con NBS y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) y se calentara la solución a reflujo durante 2 hs, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente, filtración y concentración al vacío se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con trifenilfosfina de acuerdo con el Ejemplo de preparación 49 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con el compuesto del título del Paso BB indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 54 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----



Si se calentara una mezcla del compuesto del título del Paso C, con fósforo rojo y ácido yodhídrico en ácido acético a 110°C durante 1 h, se obtendría una solución después de filtración de la mezcla caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente y verter en agua helada se obtendría el compuesto del título por succión. -----

Paso E-----

Si se calentara una mezcla del compuesto del título del Paso D indicado más arriba y ácido polifosfórico a 115°C durante 1,5 hs se obtendría una mezcla, que se vertería sobre hielo. Después de extracción con éter, lavado de las fases orgánicas con agua, secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y remoción del solvente se obtendría el compuesto del título.-----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H y Paso I, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso H-----

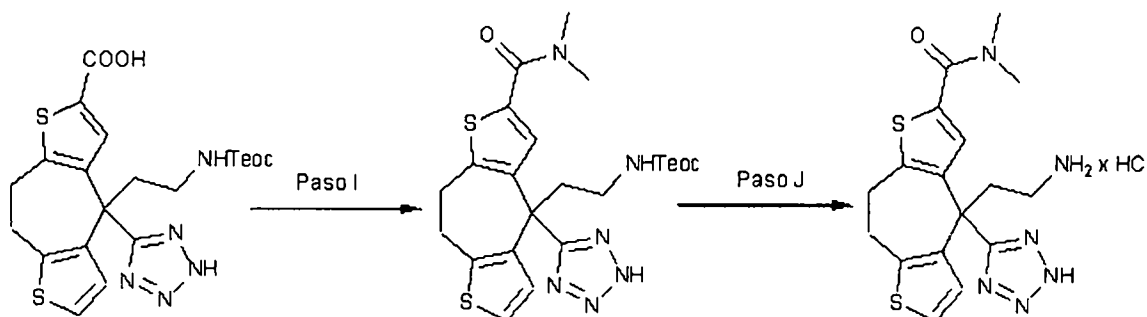
Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con el compuesto del Ejemplo de preparación 22 como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso I-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso J-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 901 -----Paso A-----

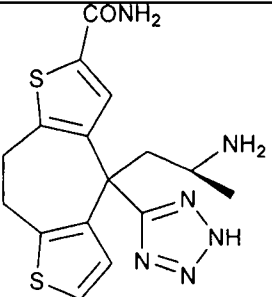
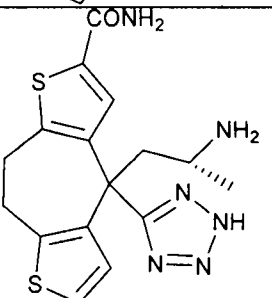
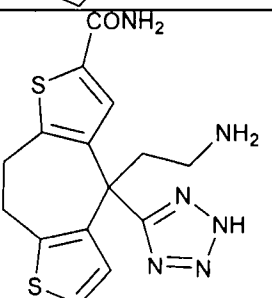
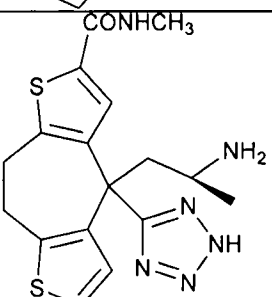
Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 900 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

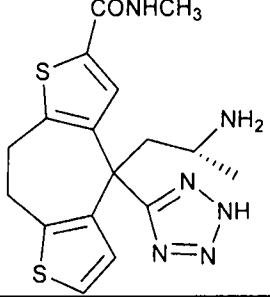
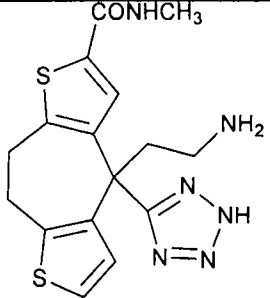
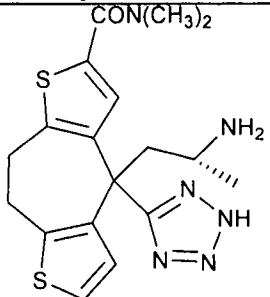
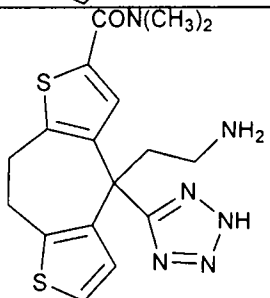
Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 902-909-----

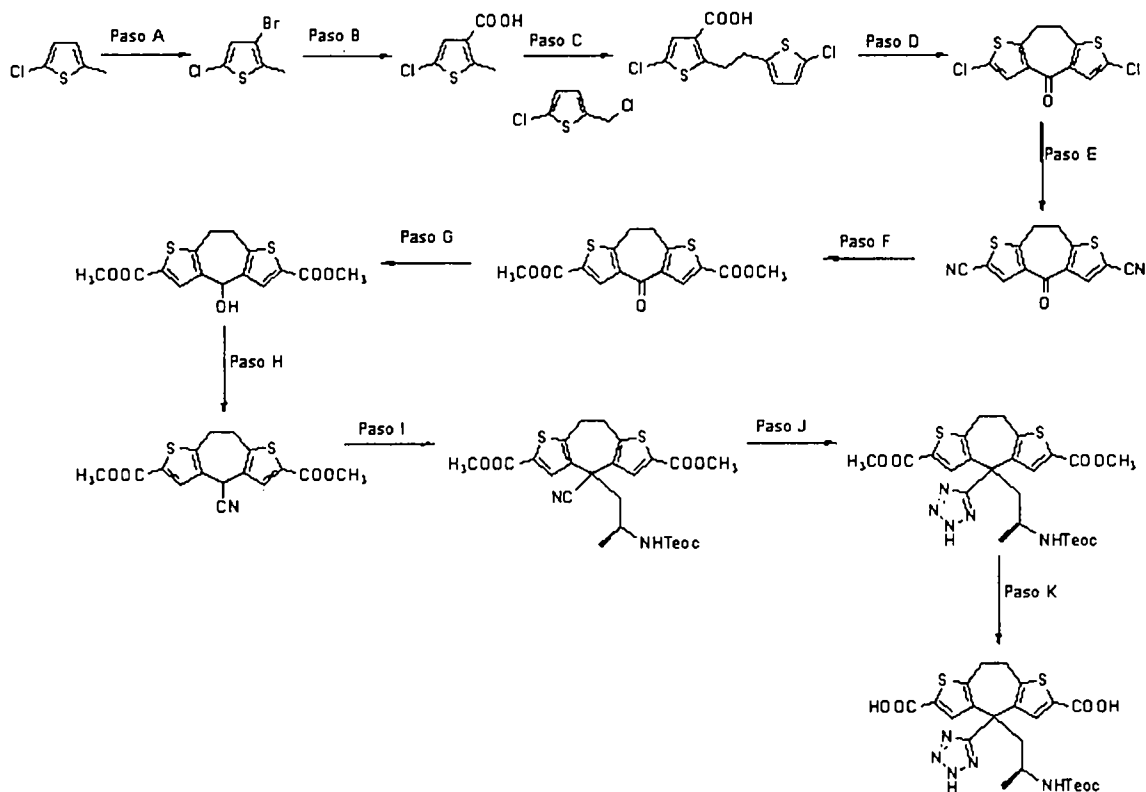
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 900, excepto usando los sulfamidatos en el Paso H, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 901 con las aminas como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado como sal HCl.-----

| <u>Ejem</u><br><u>plo de</u><br><u>preparación</u> | <u>Sulf</u><br><u>amidato</u> | <u>Amina</u>                    | <u>Compuesto del título</u>                                                          |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 902                                                | 21                            | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 903                                                | 24                            | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 904                                                | 22                            | NH <sub>3</sub>                 |  |
| 905                                                | 21                            | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

|     |    |                            |                                                                                      |
|-----|----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 906 | 24 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 907 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 908 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 909 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos 910-919 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 920-----



#### Paso A-----

Si se agregara una solución de bromo en  $\text{CHCl}_3$  lentamente a una solución enfriada con hielo de 2-cloro-5-metilthiofeno disponible comercialmente en  $\text{CHCl}_3$  se podría obtener una mezcla de reacción la que se agitaría durante 2 hs a temperatura ambiente, y subsiguientemente se vertería en  $\text{H}_2\text{O}$ . Si se extrajera entonces la mezcla con diclorometano, se combinaran los extractos orgánicos, se secan por filtrado y se evaporara el solvente, se podría obtener un aceite amarillo/marrón. -----

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

#### Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con 2-cloro-5-clorometil-tiofeno disponible comercialmente como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso E y Paso F, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H y Paso I, se obtendría el compuesto del título. -

Paso I-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

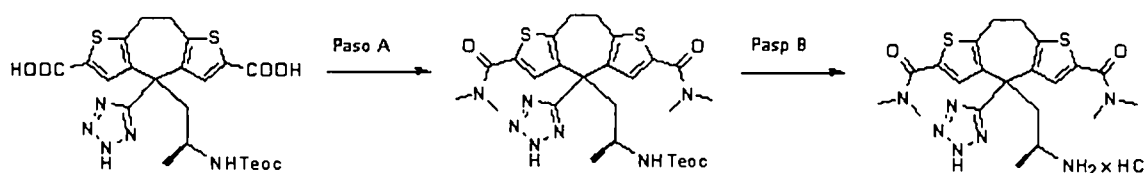
Paso J-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso K-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso J indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 921-----



#### Paso A-----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 920 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A se obtendría el compuesto del título.-----

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 922-929-----

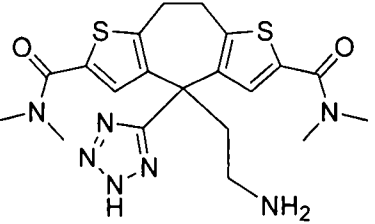
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 920, excepto usando los sulfamidatos en el Paso I, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 921 con la amina como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado como sal HCl. -----

| Ejemplo de preparación | <u>Sulfa</u><br><u>midato</u> | <u>Amina</u>    | <u>Compuesto del título</u> |
|------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 922                    | 21                            | NH <sub>3</sub> |                             |

338

|     |    |                            |  |
|-----|----|----------------------------|--|
| 923 | 24 | $\text{NH}_3$              |  |
| 924 | 22 | $\text{NH}_3$              |  |
| 925 | 21 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 926 | 24 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 927 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |  |
| 928 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

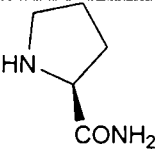
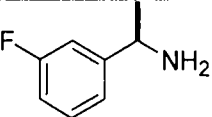
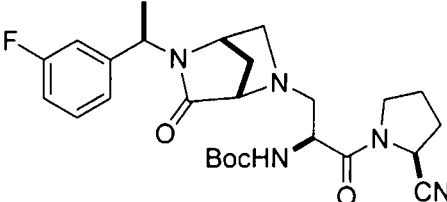
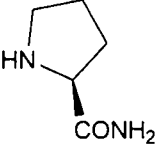
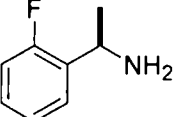
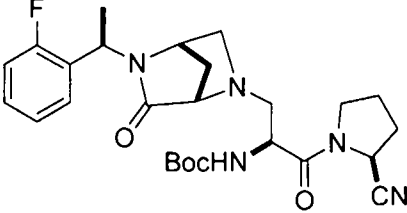


|     |    |                            |                                                                                    |
|-----|----|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 929 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
|-----|----|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

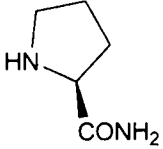
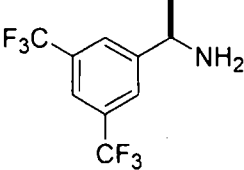
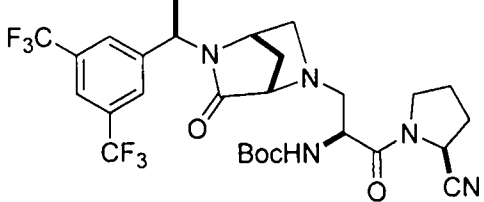
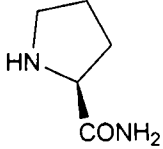
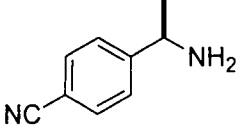
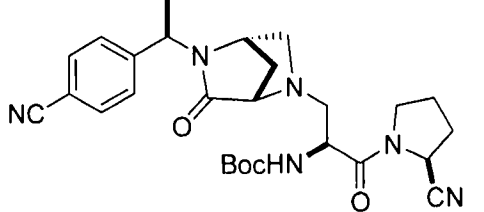
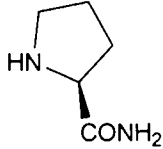
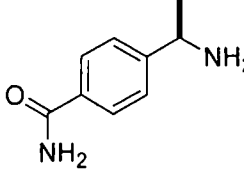
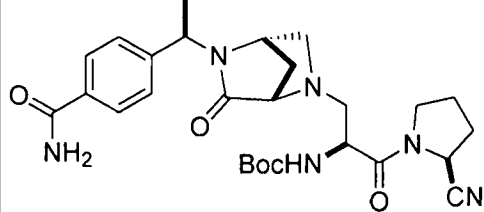
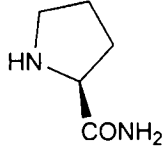
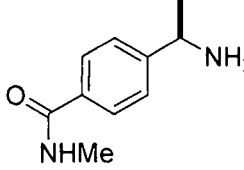
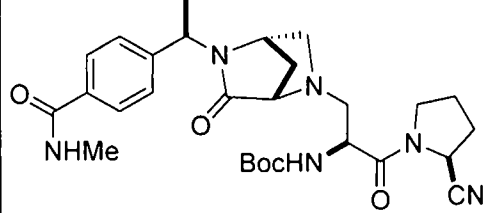
Los Ejemplos 930-999 fueron excluidos intencionalmente. -----

### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1000-1209 -----

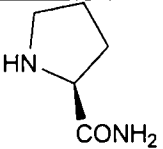
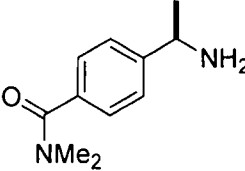
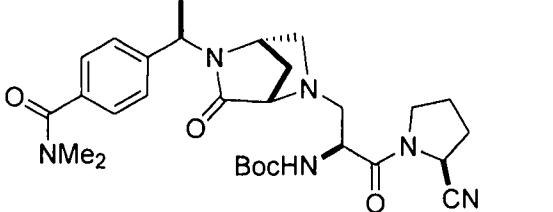
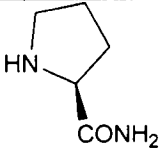
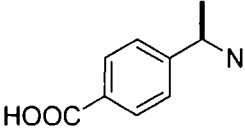
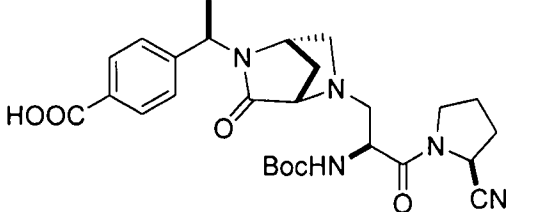
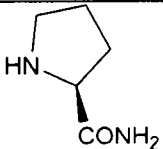
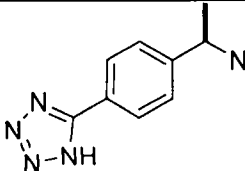
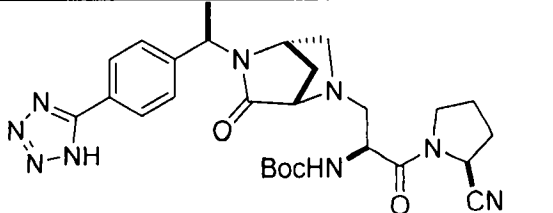
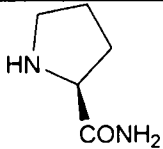
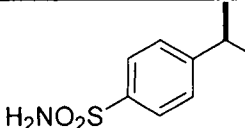
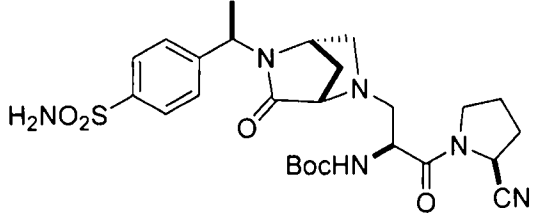
Si se siguiera el procedimiento similar como se describió en los Ejemplos de preparación 92 y 93, excepto usando las amidas y aminos como se indica en la Tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título siguiente. -----

| Ej. de prep. | Amida                                                                               | Aminas                                                                              | Compuesto del título                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1000         |  |  |  |
| 1001         |  |  |  |

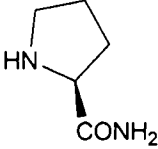
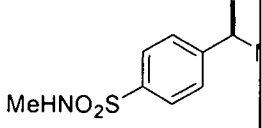
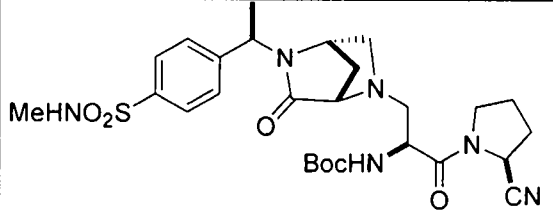
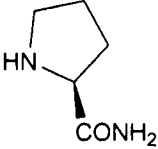
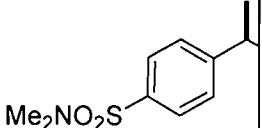
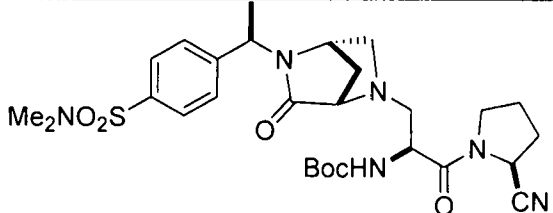
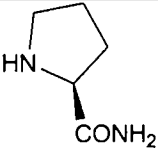
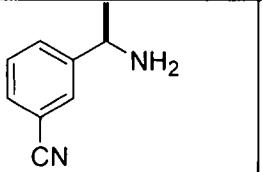
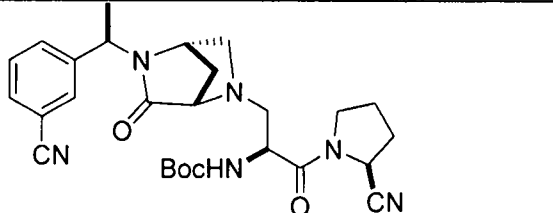
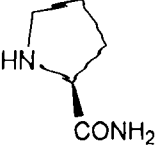
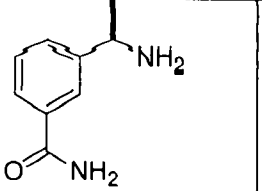
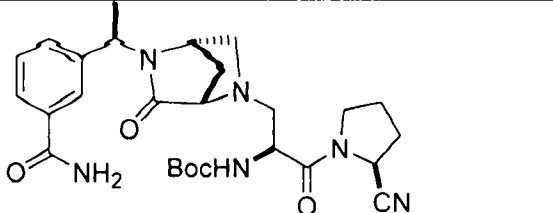
[illegible]

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1006 |    |    |    |
| 1007 |    |    |    |
| 1008 |  |  |  |
| 1009 |  |  |  |

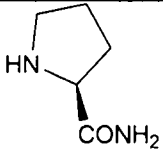
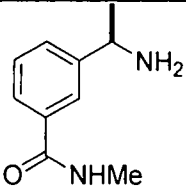
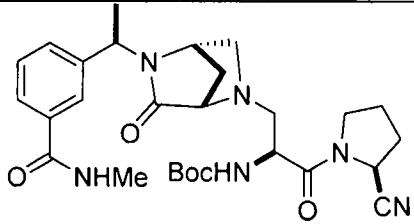
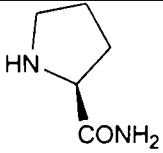
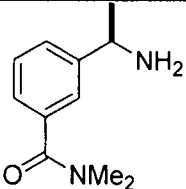
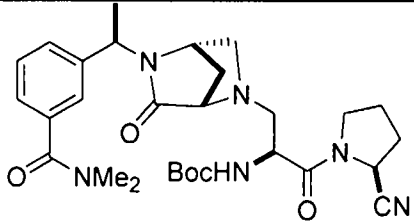
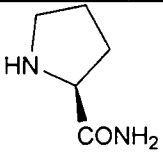
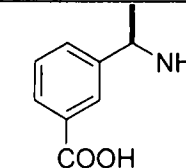
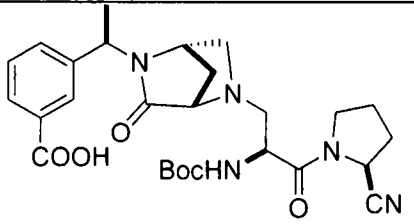
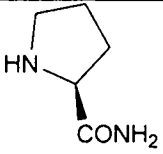
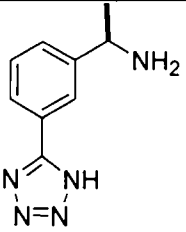
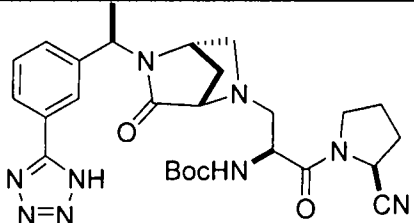
342

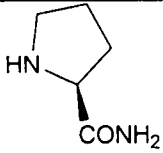
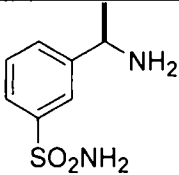
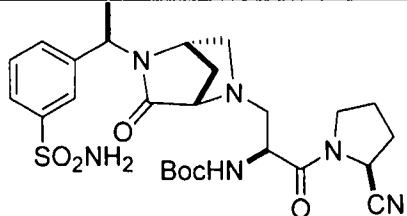
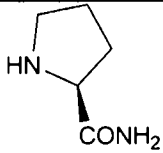
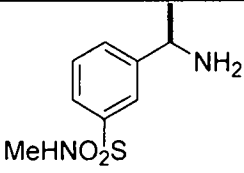
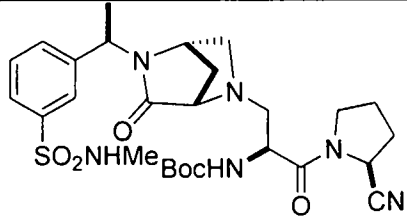
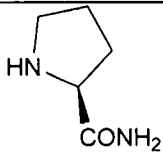
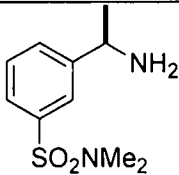
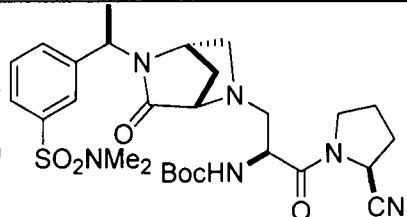
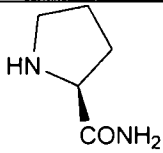
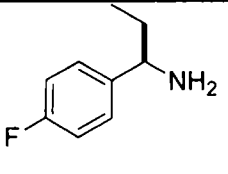
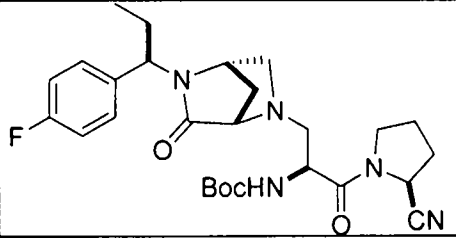
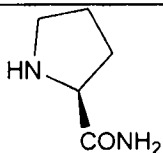
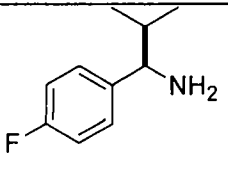
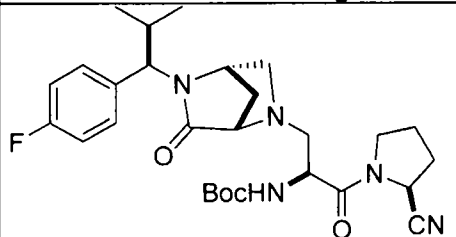
|      |                                                                                                                       |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1010 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem>   | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N)C</chem>    | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N2C[C@H](C(=O)N2C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C)CC3)C(=O)N4C[C@H](C)CC4)C</chem>    |
| 1011 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem>   | <br><chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N)C</chem>        | <br><chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N2C[C@H](C(=O)N2C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C)CC3)C(=O)N4C[C@H](C)CC4)C</chem>        |
| 1012 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem> | <br><chem>Nc1nn[nH]n1c2ccc(cc2)C[C@H](N)C</chem> | <br><chem>Nc1nn[nH]n1c2ccc(cc2)C[C@H](N3C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C(=O)N4C[C@H](C)CC4)C(=O)N5C[C@H](C)CC5)C</chem> |
| 1013 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem> | <br><chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N)C</chem>  | <br><chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C[C@H](N2C[C@H](C(=O)N2C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C)CC3)C(=O)N4C[C@H](C)CC4)C</chem>  |

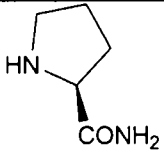
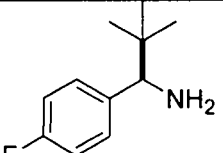
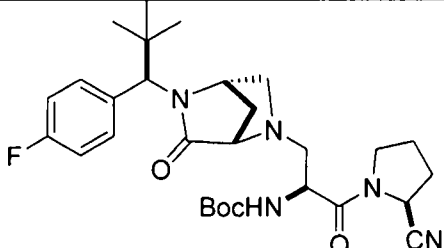
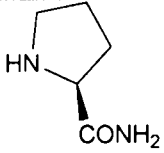
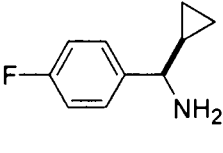
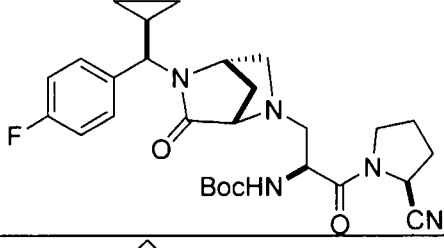
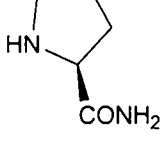
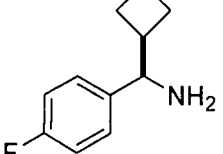
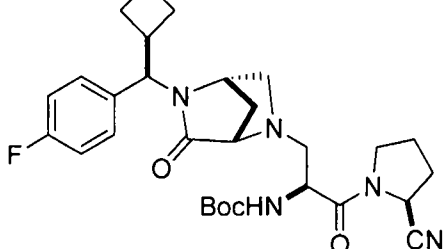
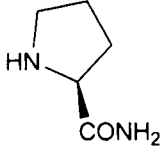
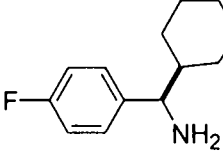
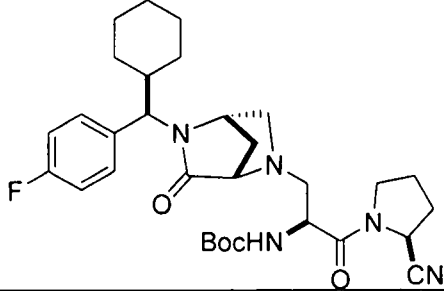
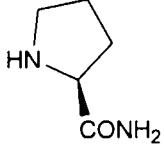
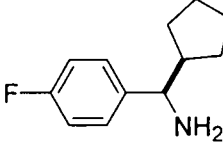
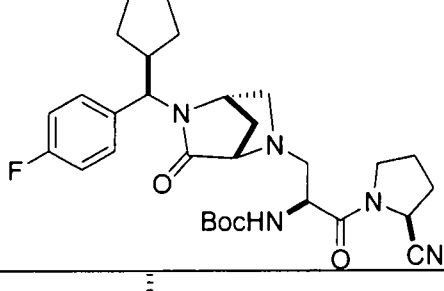
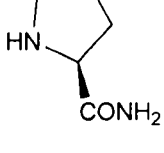
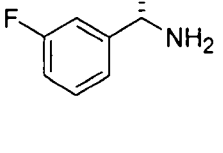
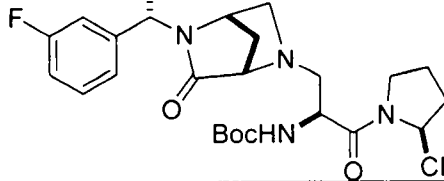
343

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1014 |    |    |    |
| 1015 |    |    |    |
| 1016 |  |  |  |
| 1017 |  |  |  |

344

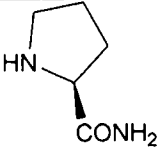
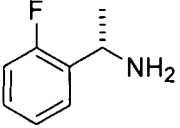
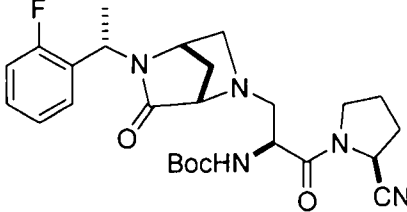
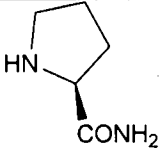
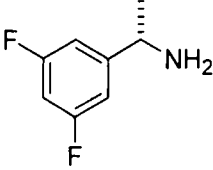
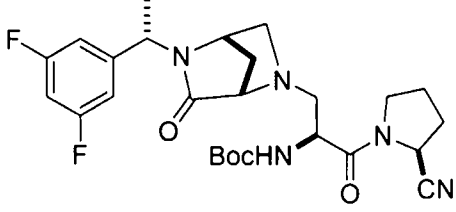
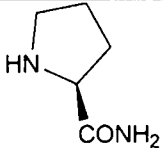
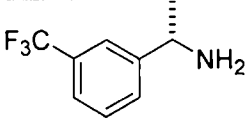
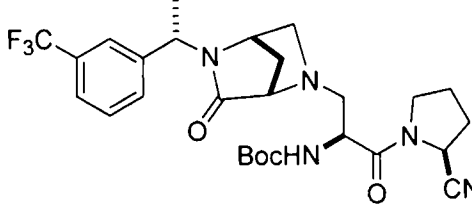
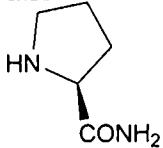
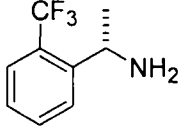
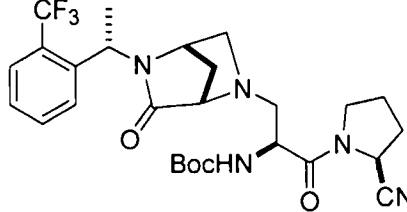
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1018 |    |    |    |
| 1019 |    |    |    |
| 1020 |  |  |  |
| 1021 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1022 |    |    |    |
| 1023 |    |    |    |
| 1024 |  |  |  |
| 1025 |  |  |  |
| 1026 |  |  |  |

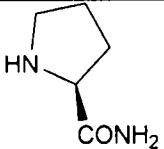
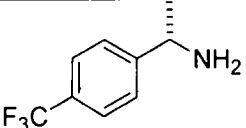
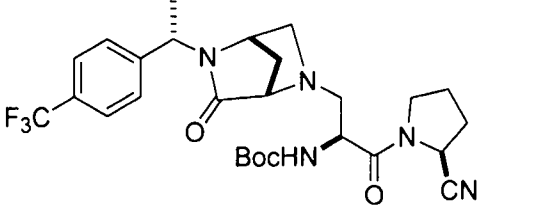
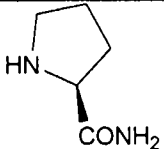
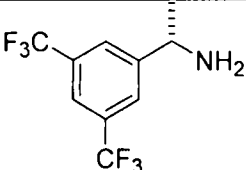
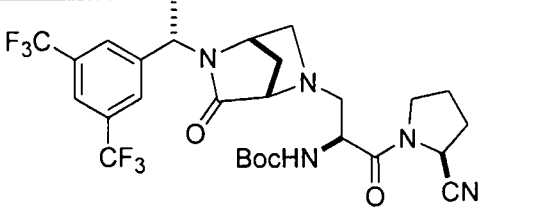
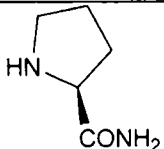
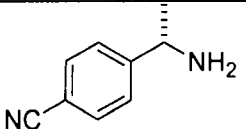
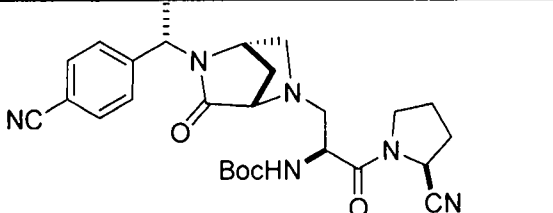
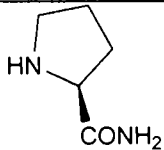
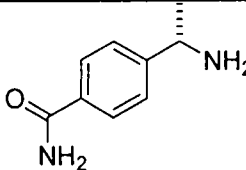
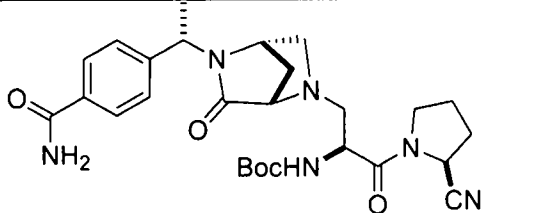
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1027 |    |    |    |
| 1028 |    |    |    |
| 1029 |   |   |   |
| 1030 |  |  |  |
| 1031 |  |  |  |
| 1032 |  |  |  |



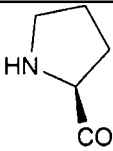
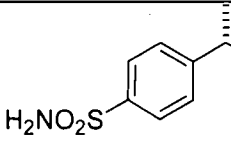
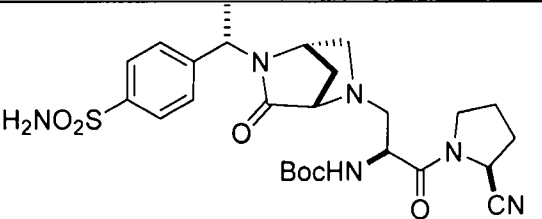
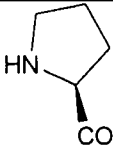
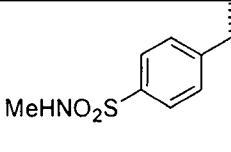
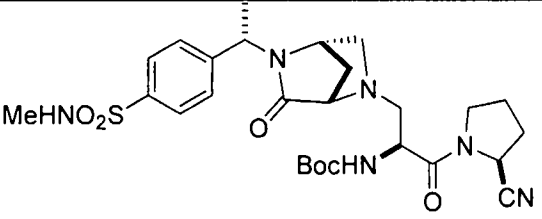
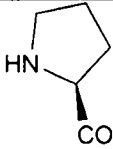
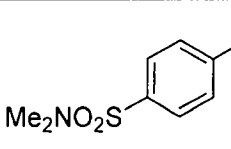
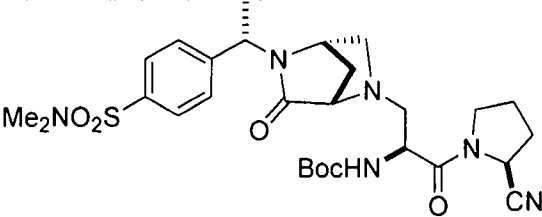
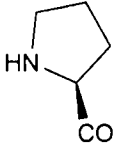
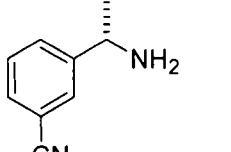
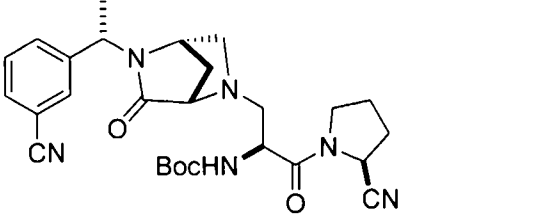
347

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1033 |    |    |    |
| 1034 |    |    |    |
| 1035 |  |  |  |
| 1036 |  |  |  |

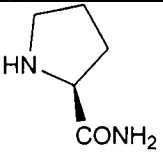
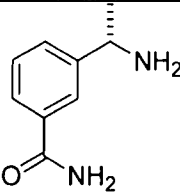
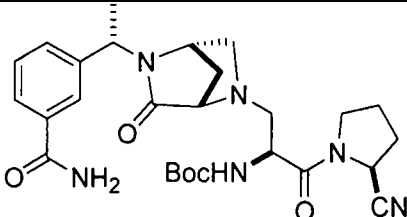
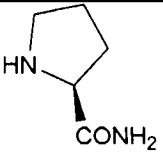
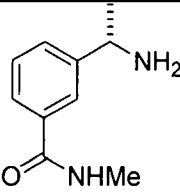
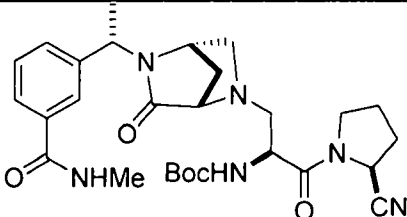
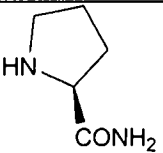
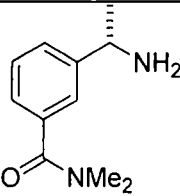
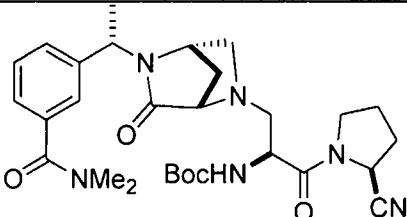
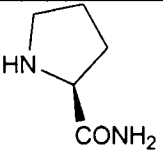
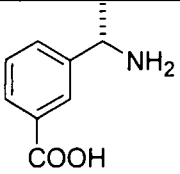
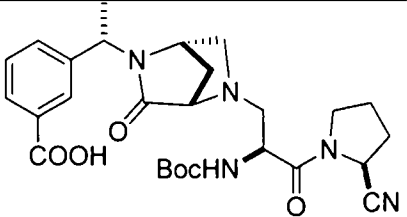
348

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1037 |    |    |    |
| 1038 |    |    |    |
| 1039 |  |  |  |
| 1040 |  |  |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| 1041 |  |  |  |
| 1042 |  |  |  |
| 1043 |  |  |  |
| 1044 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1045 |    |    |    |
| 1046 |    |    |    |
| 1047 |  |  |  |
| 1048 |  |  |  |

351

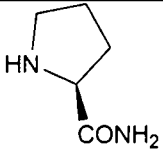
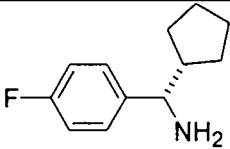
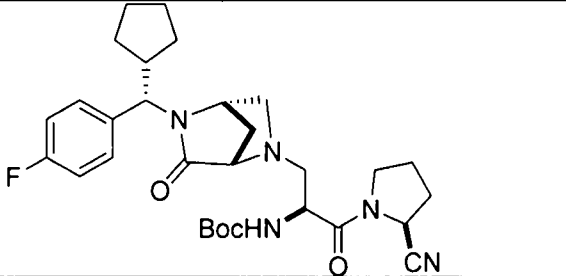
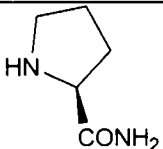
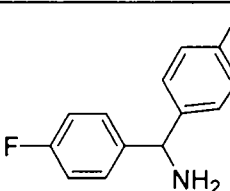
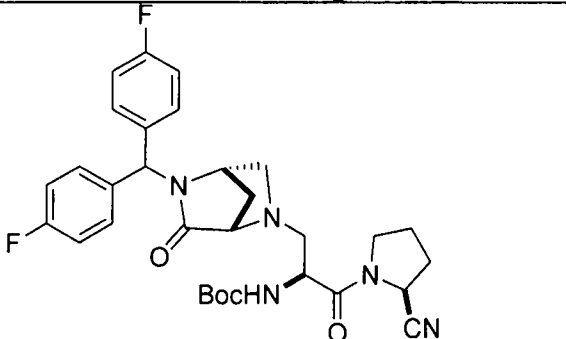
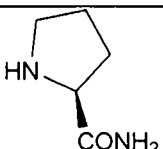
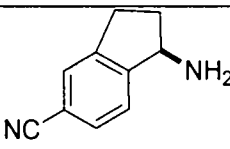
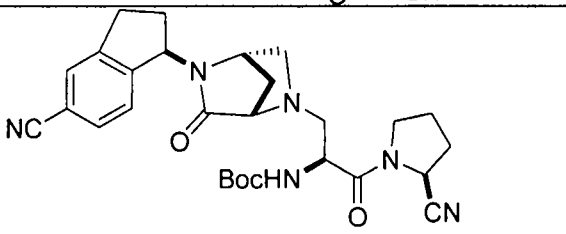
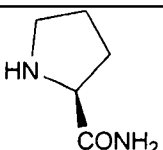
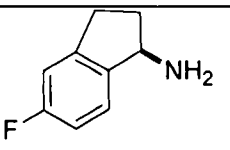
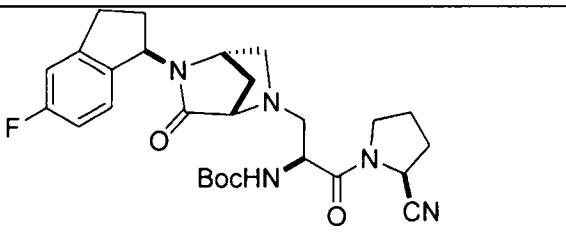
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1049 |    |    |    |
| 1050 |    |    |    |
| 1051 |  |  |  |
| 1052 |  |  |  |



353

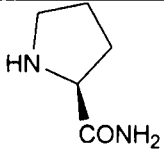
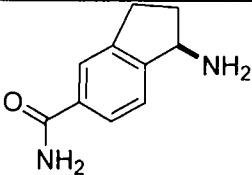
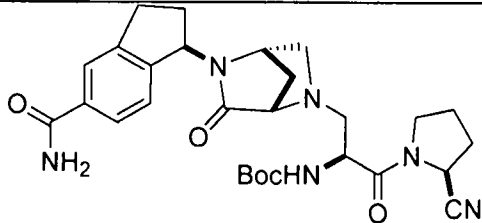
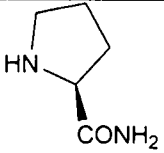
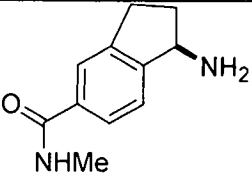
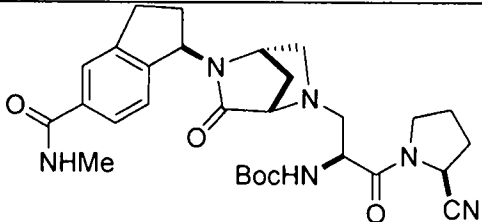
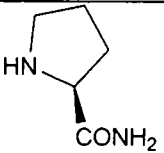
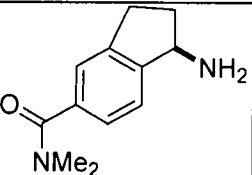
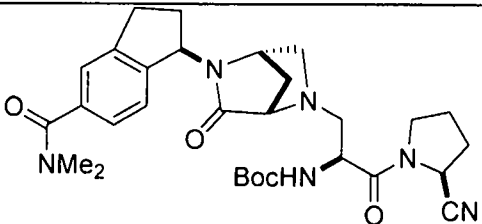
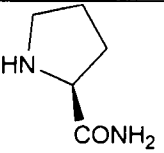
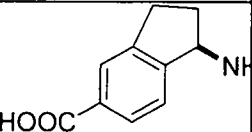
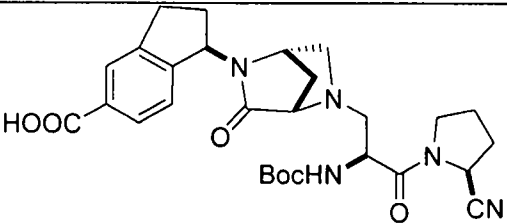
|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
| 1057 |  |  |  |
| 1058 |  |  |  |
| 1059 |  |  |  |
| 1060 |  |  |  |
| 1061 |  |  |  |
| 1062 |  |  |  |

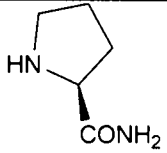
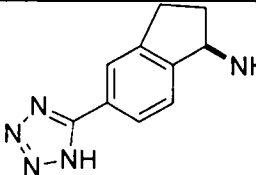
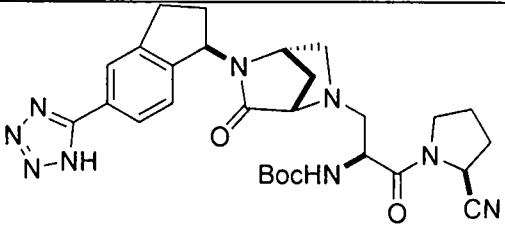
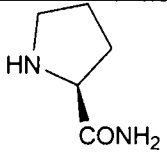
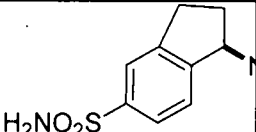
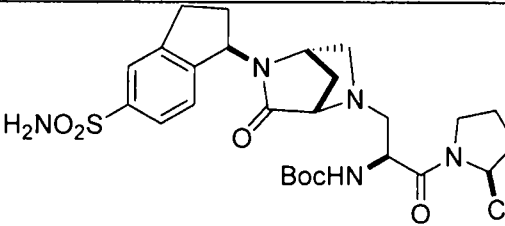
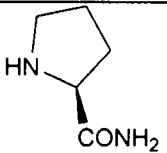
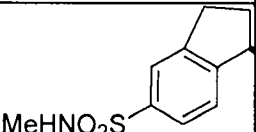
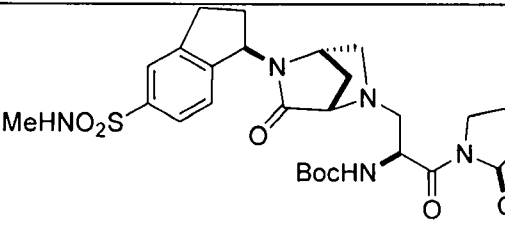
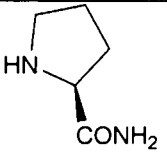
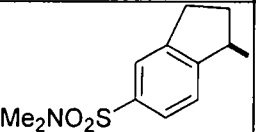
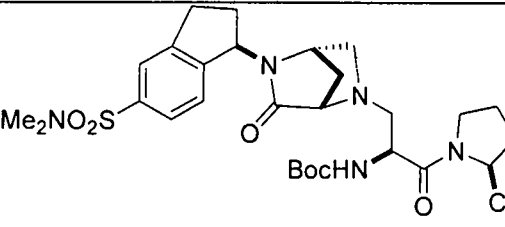
354

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1063 |    |    |    |
| 1064 |    |    |   |
| 1065 |  |  |  |
| 1066 |  |  |  |

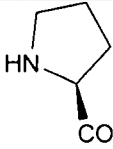
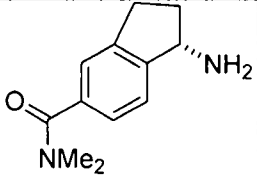
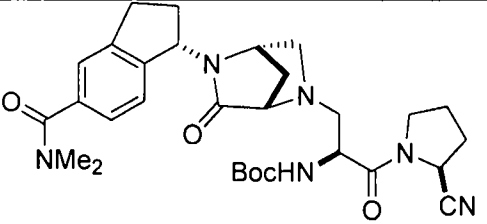
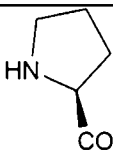
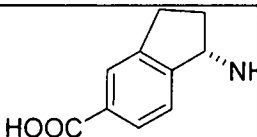
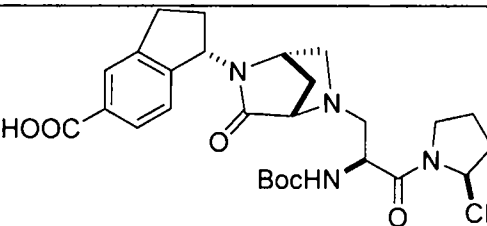
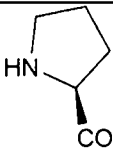
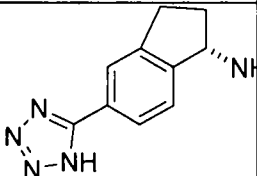
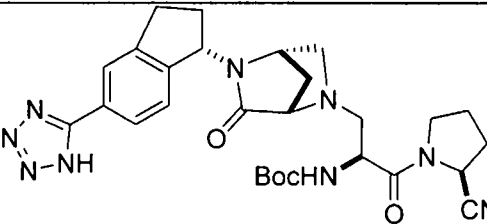
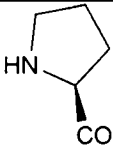
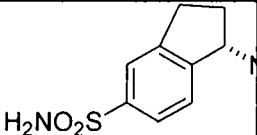
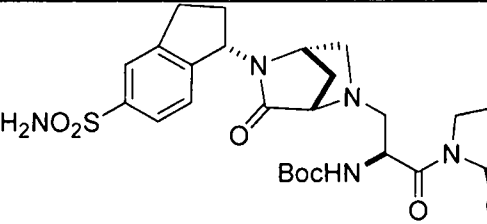


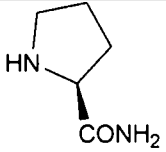
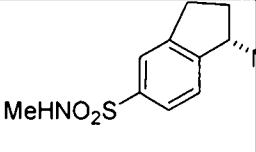
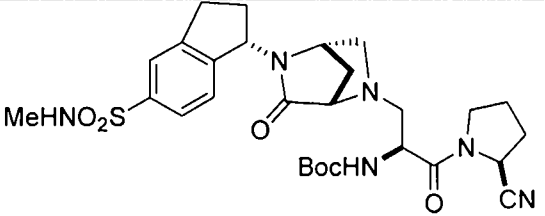
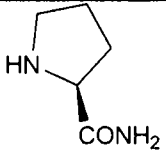
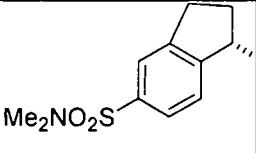
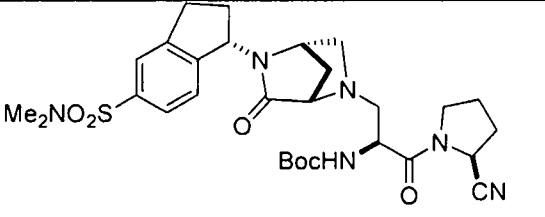
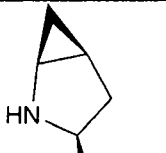
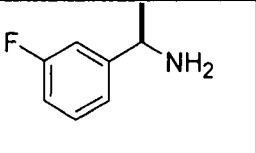
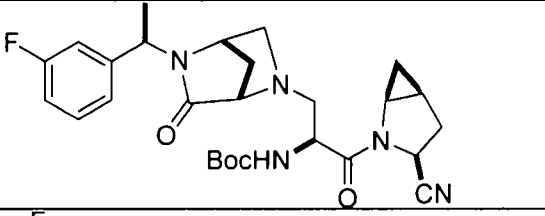
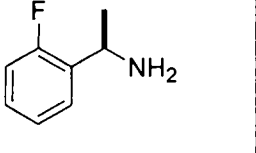
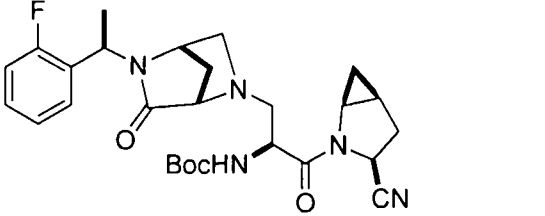
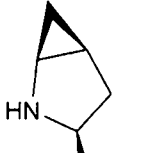
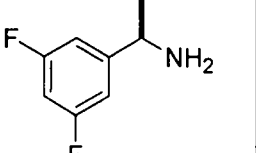
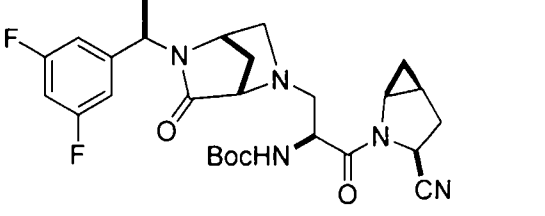
355

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1067 |    |    |    |
| 1068 |    |    |    |
| 1069 |  |  |  |
| 1070 |  |  |  |

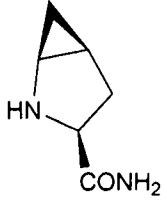
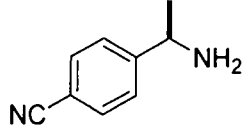
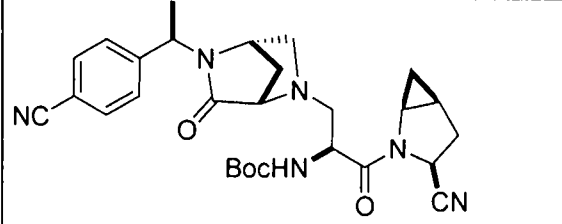
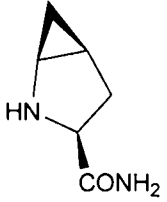
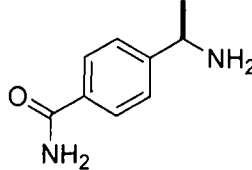
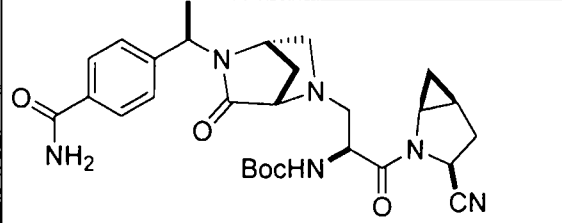
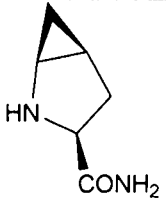
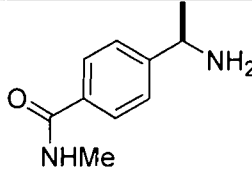
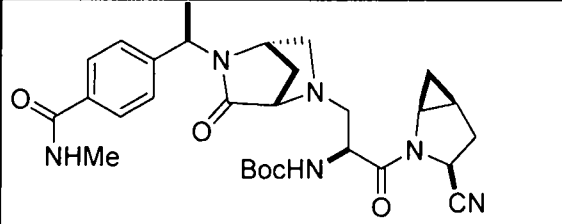
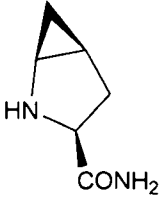
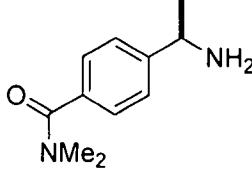
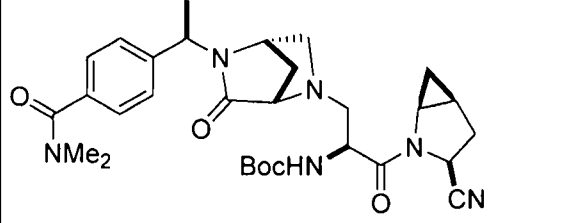
|      |                                                                                                                       |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1071 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem>   | <br><chem>Nc1ccc(cc1-c2ccccc2N)nn[nH]1</chem>         | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1C(=O)C[C@@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](CN)CC2)N3C(=O)C[C@H](C3)N(c4ccccc4N)C5=CC=C(C=C5C6=CC=CC=C6N7N=NN=N7)N8</chem>                       |
| 1072 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem>   | <br><chem>Nc1ccc(cc1-c2ccccc2N)S(=O)(=O)N</chem>      | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1C(=O)C[C@@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](CN)CC2)N3C(=O)C[C@H](C3)N(c4ccccc4N)C5=CC=C(C=C5C6=CC=CC=C6N7N=NN=N7)S(=O)(=O)N</chem>               |
| 1073 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem> | <br><chem>COC1=CC=CC=C1-c2ccccc2N</chem>            | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1C(=O)C[C@@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](CN)CC2)N3C(=O)C[C@H](C3)N(c4ccccc4N)C5=CC=C(C=C5C6=CC=CC=C6N7N=NN=N7)S(=O)(=O)N</chem>             |
| 1074 | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1</chem> | <br><chem>CN1=CC(=CC=C1-c2ccccc2N)S(=O)(=O)N</chem> | <br><chem>NC(=O)[C@H]1CCCN1C(=O)C[C@@H](C(=O)N[C@@H]2C[C@H](CN)CC2)N3C(=O)C[C@H](C3)N(c4ccccc4N)C5=CC=C(C=C5C6=CC(=CC=C6N7N=NN=N7)S(=O)(=O)N)S(=O)(=O)N</chem> |



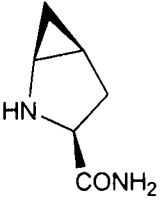
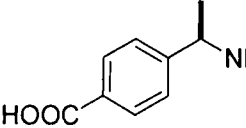
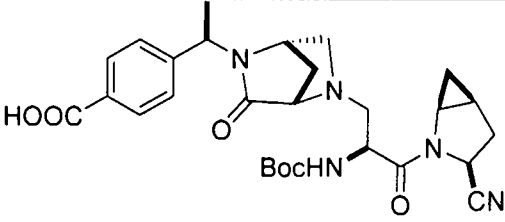
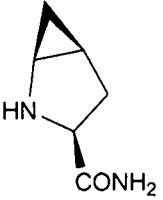
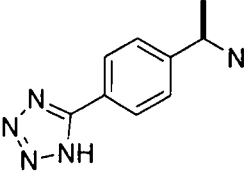
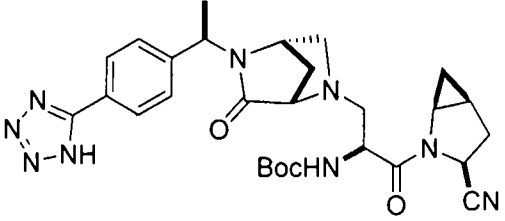
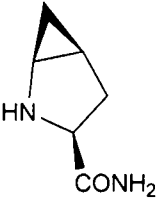
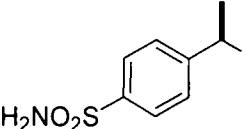
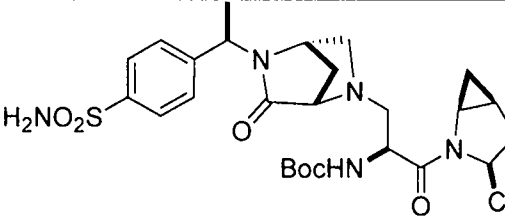
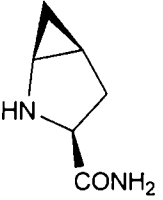
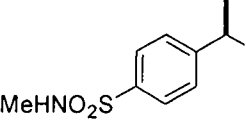
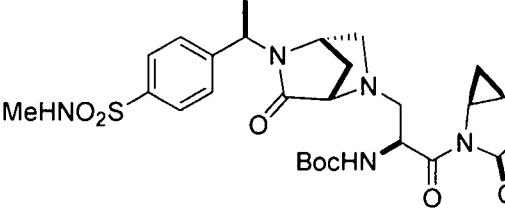
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1079 |    |    |    |
| 1080 |    |    |    |
| 1081 |  |  |  |
| 1082 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1083 |    |    |    |
| 1084 |    |    |    |
| 1085 |  |  |  |
| 1086 |  |  |  |
| 1087 |  |  |  |



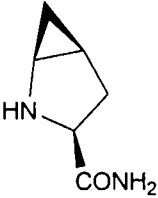
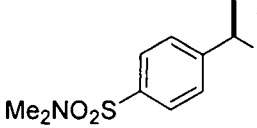
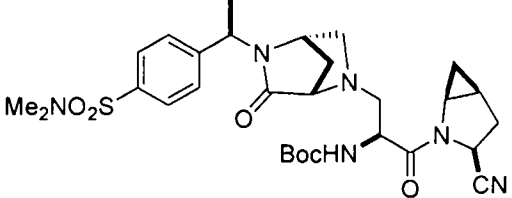
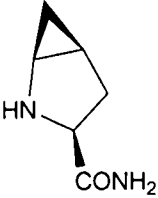
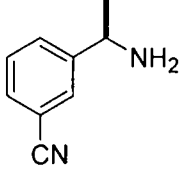
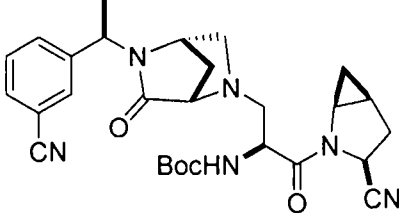
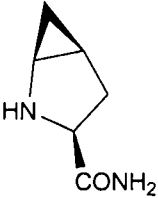
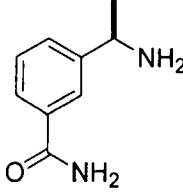
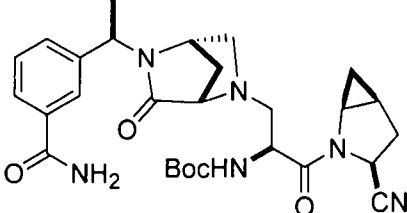
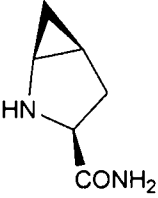
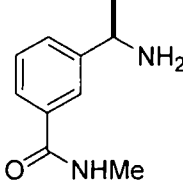
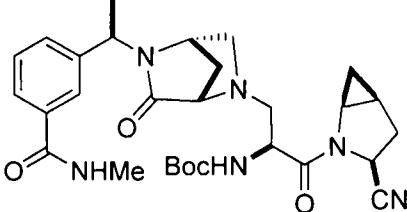
|      |                                                                                                                                     |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1092 | <br><chem>N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2</chem>   | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(C#N)cc1)C</chem>       | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(C#N)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2)C(=O)N[C@@H](c3ccc(C#N)cc3)C</chem>       |
| 1093 | <br><chem>N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2</chem>   | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)O)cc1)C</chem>   | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)O)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2)C(=O)N[C@@H](c3ccc(C#N)cc3)C</chem>   |
| 1094 | <br><chem>N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2</chem> | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)N)cc1)C</chem> | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)N)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2)C(=O)N[C@@H](c3ccc(C#N)cc3)C</chem> |
| 1095 | <br><chem>N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2</chem> | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)N)cc1)C</chem> | <br><chem>N[C@@H](c1ccc(NC(=O)N)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H]1[C@H](O)[C@H]2CC[C@H]1C2)C(=O)N[C@@H](c3ccc(C#N)cc3)C</chem> |

362

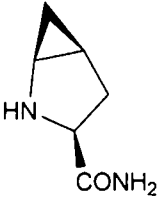
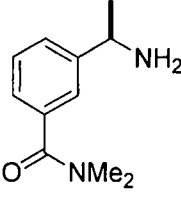
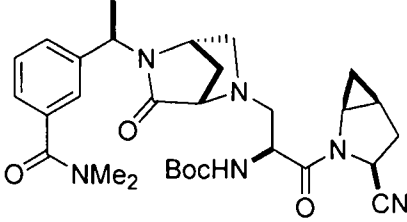
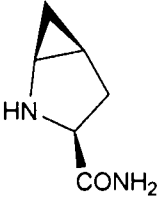
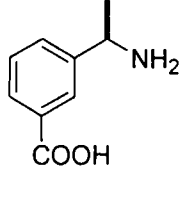
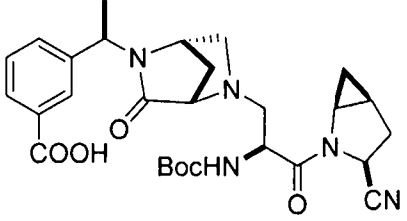
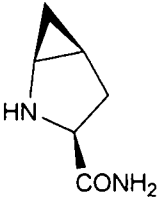
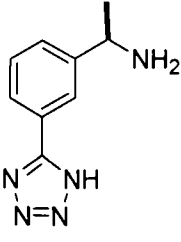
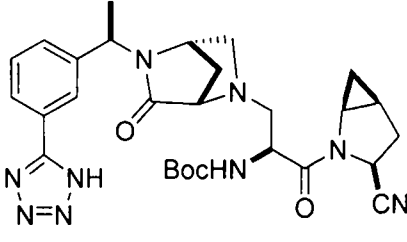
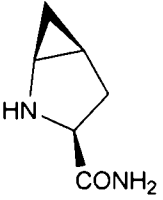
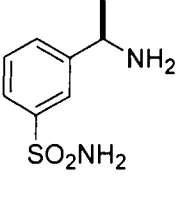
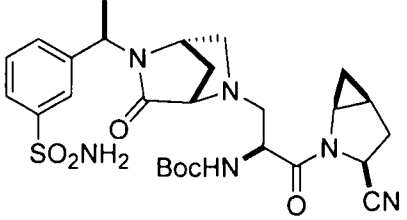
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1096 |    |    |    |
| 1097 |    |    |    |
| 1098 |  |  |  |
| 1099 |  |  |  |

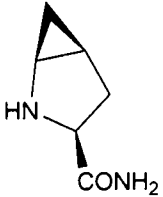
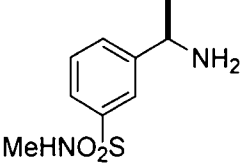
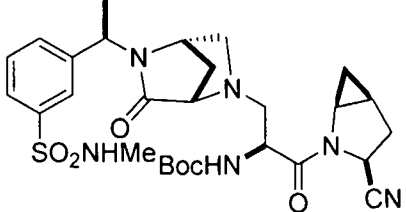
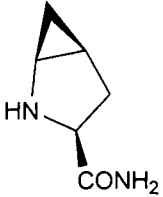
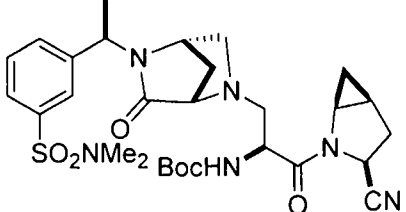
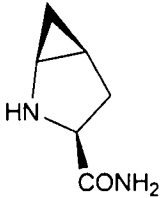
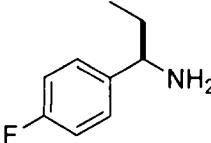
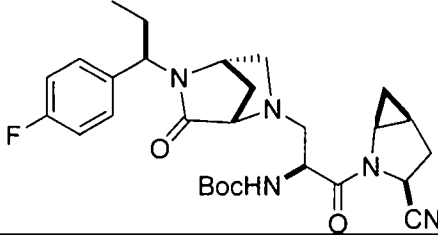
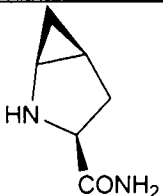
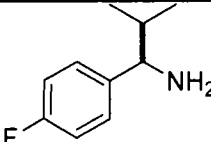
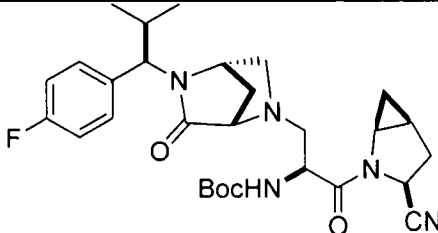
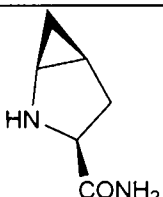
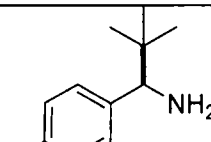
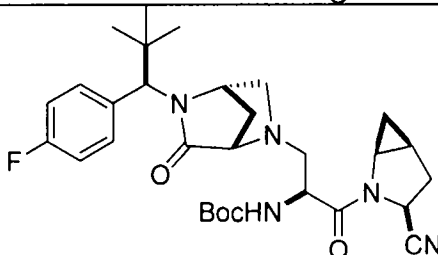


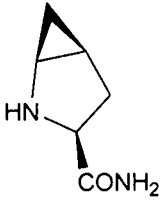
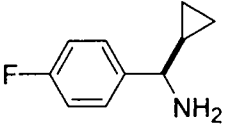
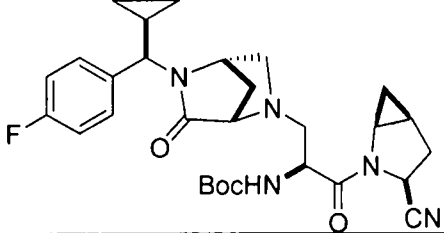
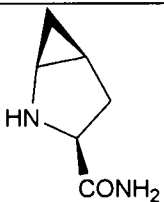
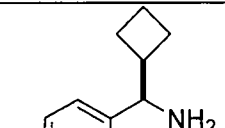
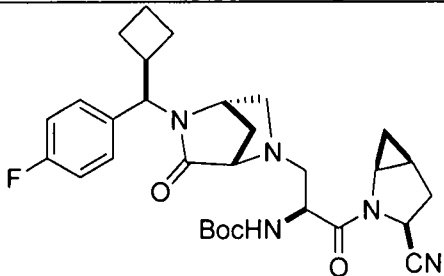
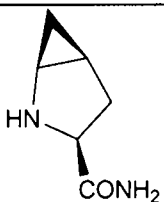
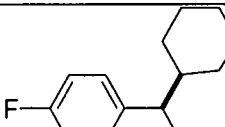
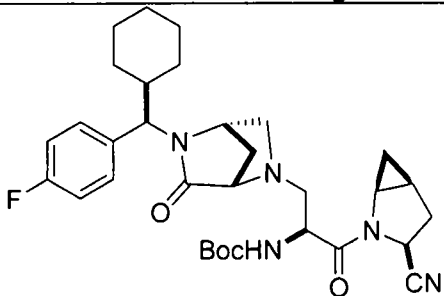
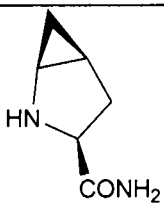
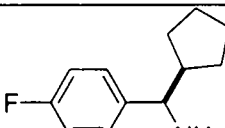
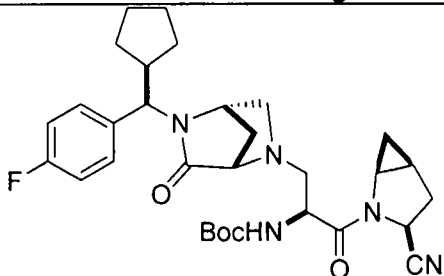
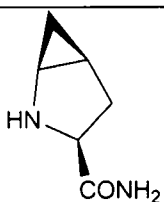
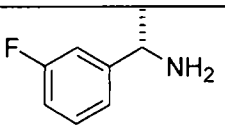
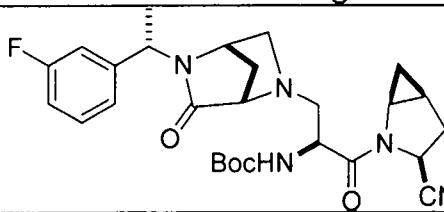
363

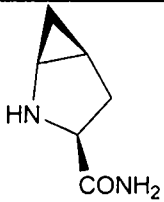
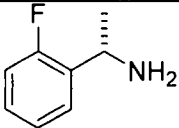
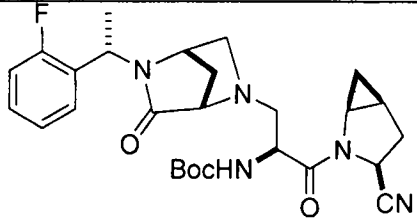
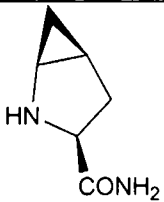
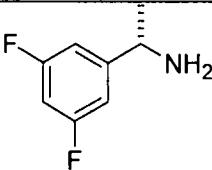
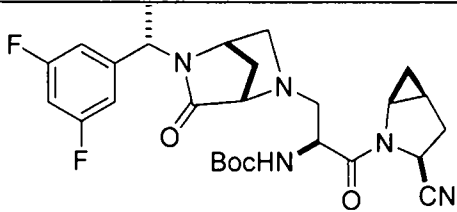
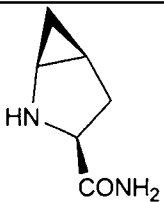
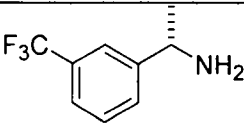
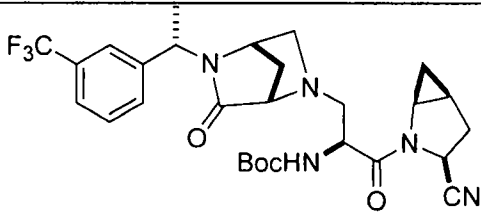
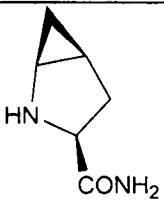
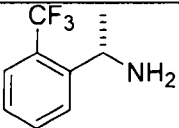
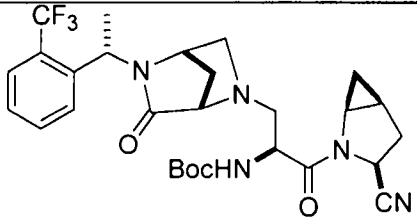
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1100 |    |    |    |
| 1101 |    |    |    |
| 1102 |  |  |  |
| 1103 |  |  |  |

364

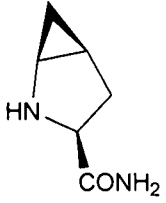
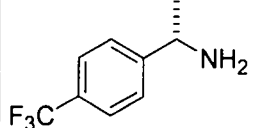
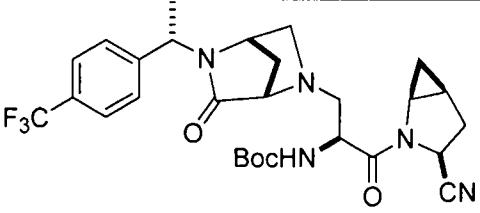
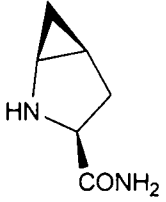
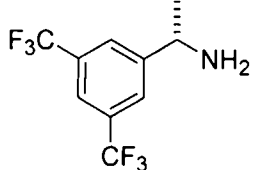
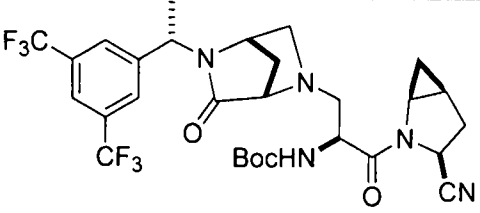
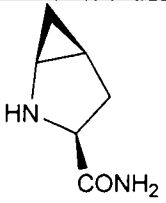
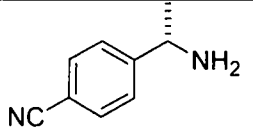
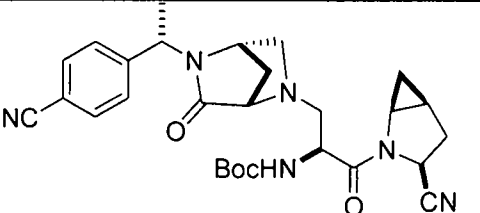
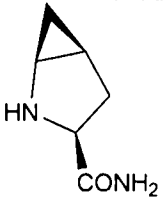
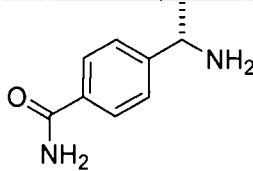
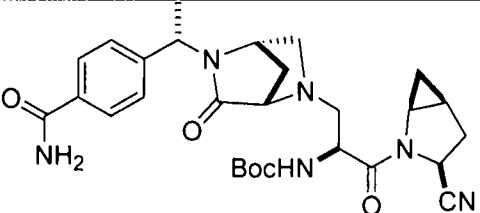
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1104 |    |    |    |
| 1105 |    |    |    |
| 1106 |  |  |  |
| 1107 |  |  |  |

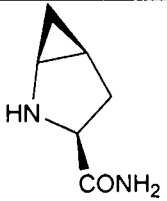
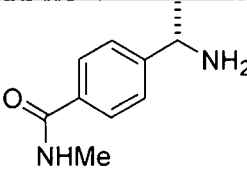
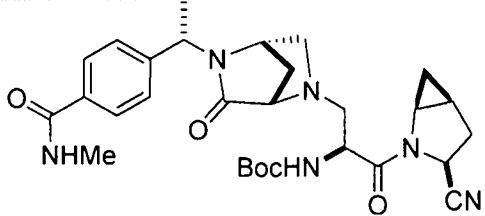
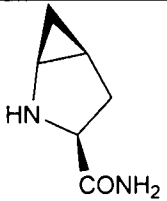
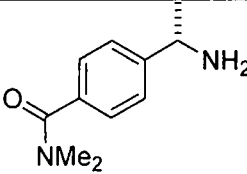
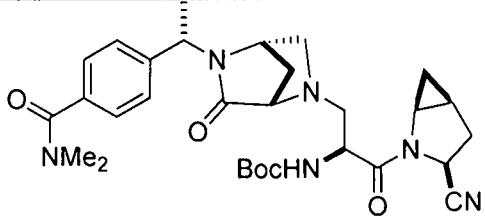
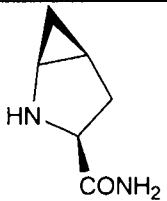
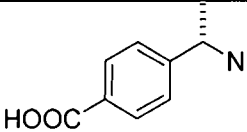
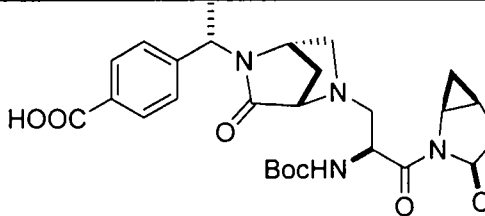
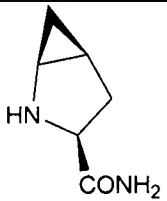
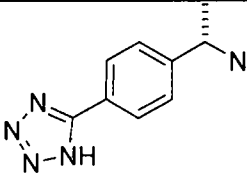
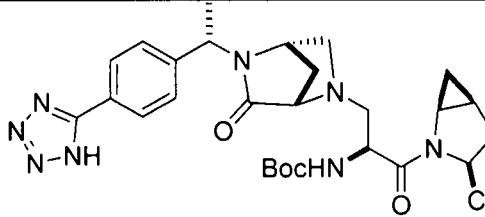
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1108 |    |    |    |
| 1109 |    |    |    |
| 1110 |  |  |  |
| 1111 |  |  |  |
| 1112 |  |  |  |

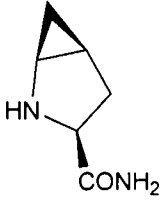
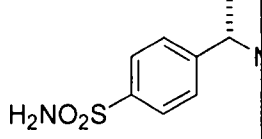
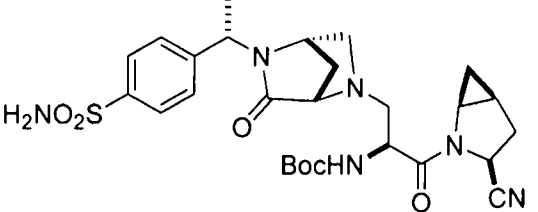
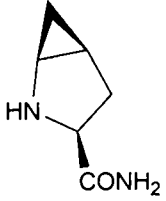
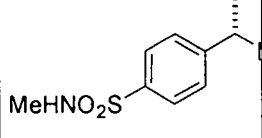
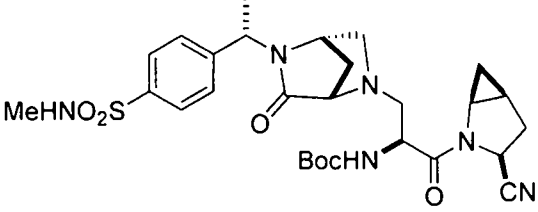
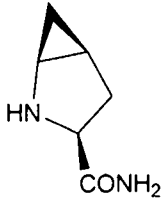
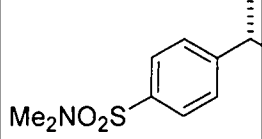
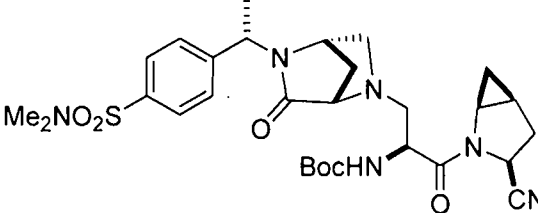
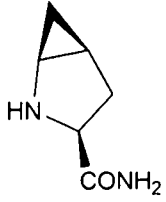
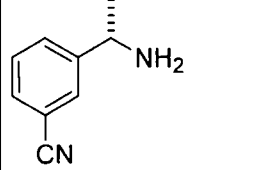
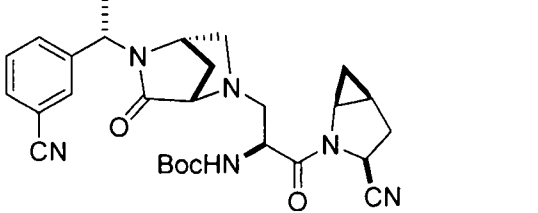
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1113 |    |    |    |
| 1114 |    |    |    |
| 1115 |   |   |   |
| 1116 |  |  |  |
| 1117 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1118 |    |    |    |
| 1119 |    |    |    |
| 1120 |  |  |  |
| 1121 |  |  |  |

368

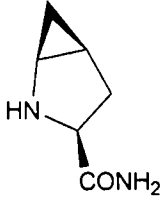
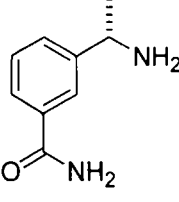
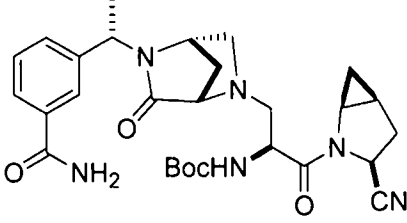
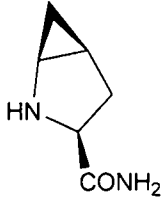
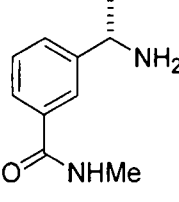
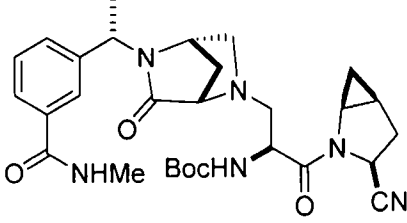
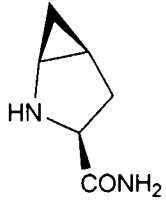
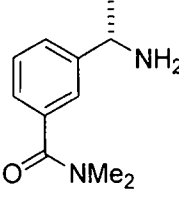
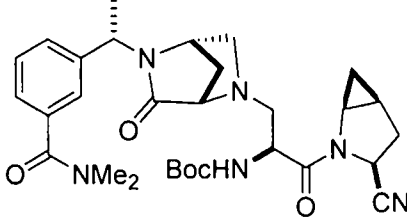
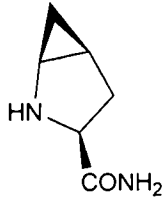
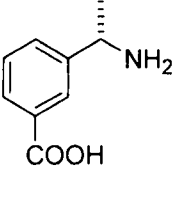
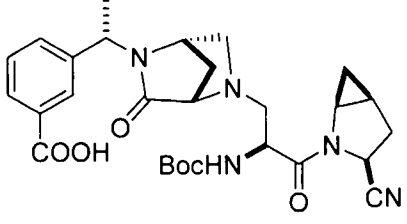
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1122 |    |    |    |
| 1123 |    |    |    |
| 1124 |  |  |  |
| 1125 |  |  |  |

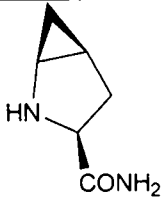
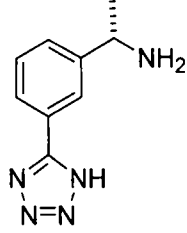
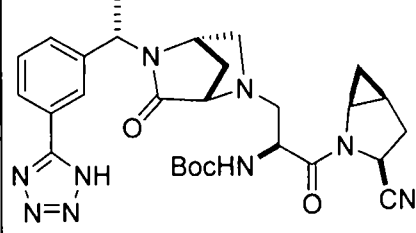
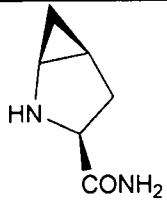
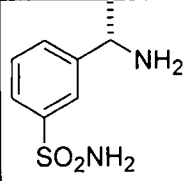
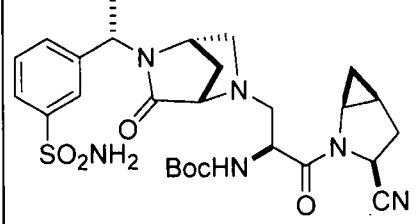
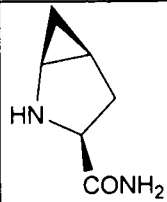
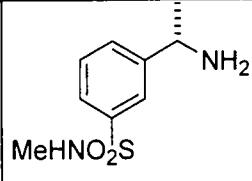
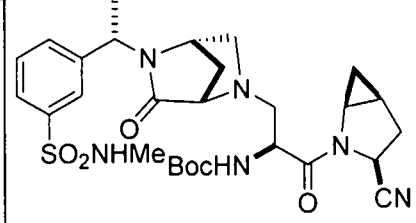
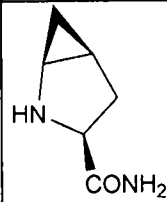
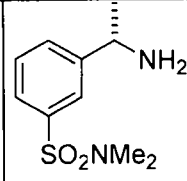
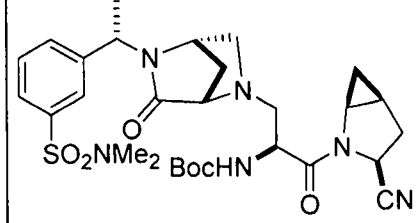
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1126 |    |    |    |
| 1127 |    |    |    |
| 1128 |  |  |  |
| 1129 |  |  |  |

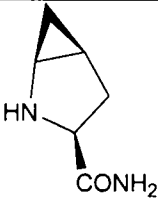
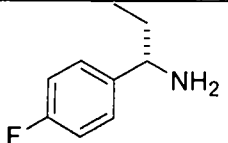
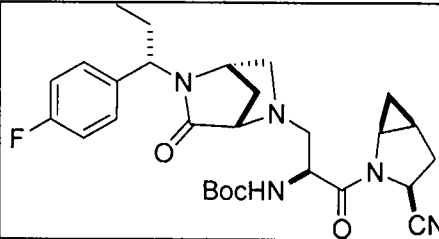
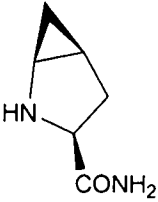
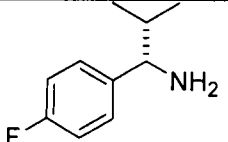
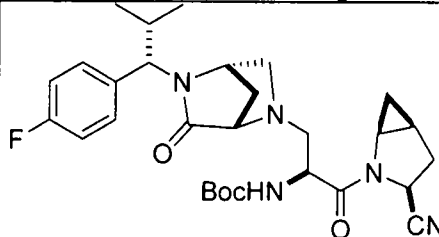
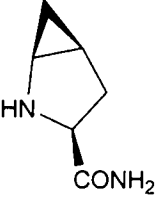
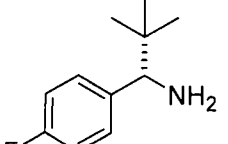
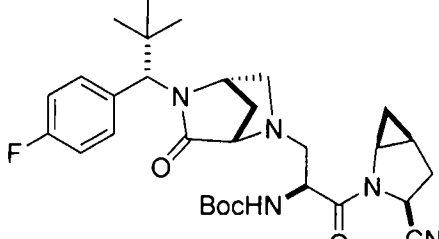
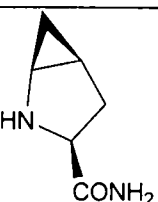
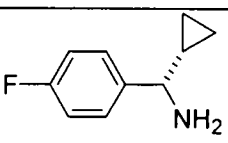
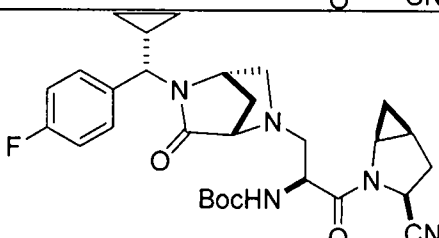
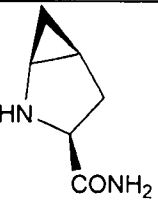
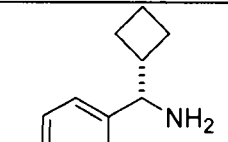
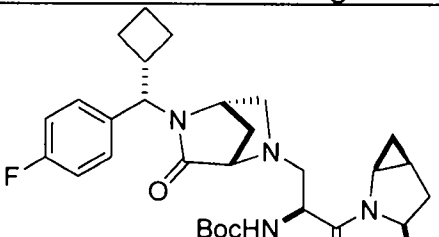
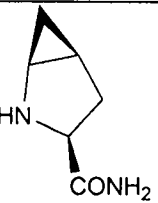
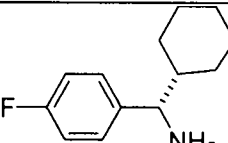
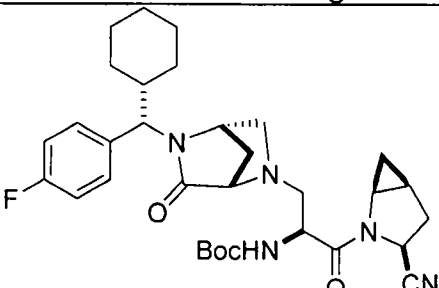
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1130 |    |    |    |
| 1131 |    |    |    |
| 1132 |  |  |  |
| 1133 |  |  |  |

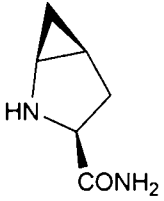
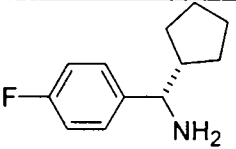
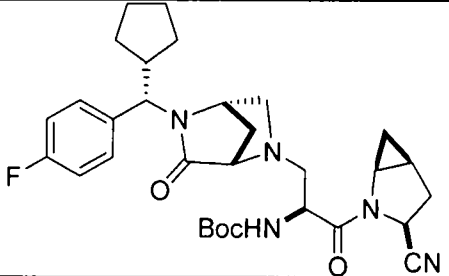
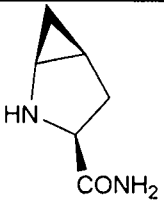
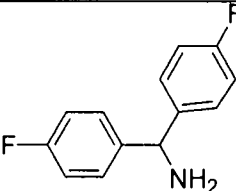
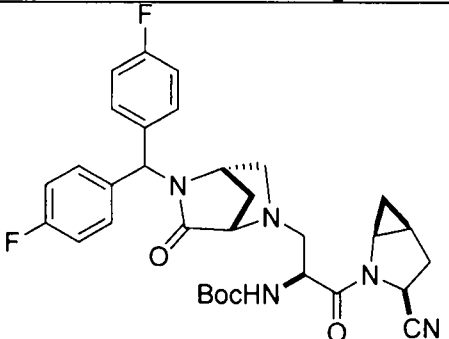
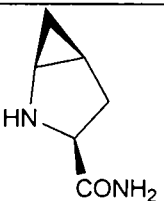
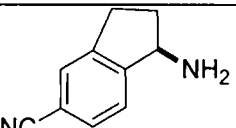
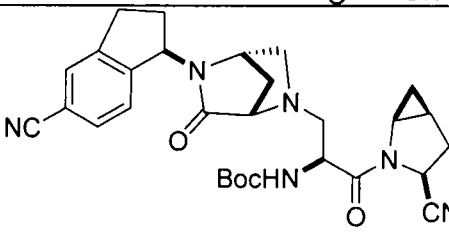
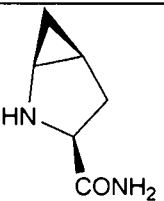
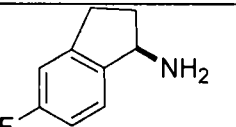
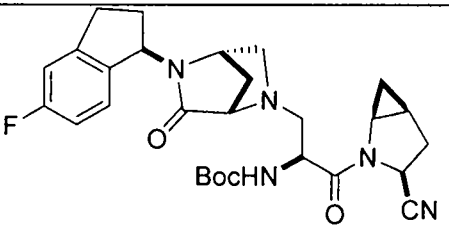


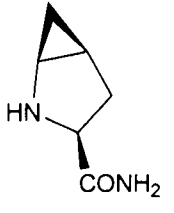
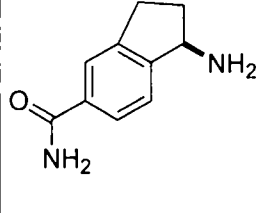
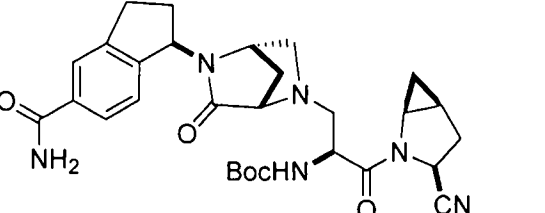
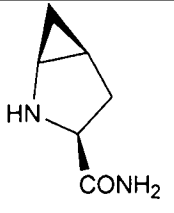
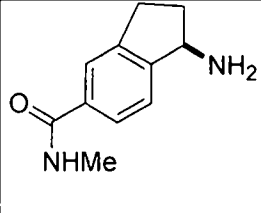
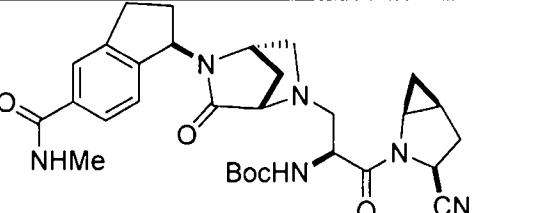
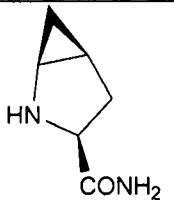
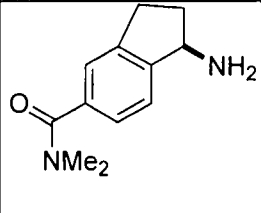
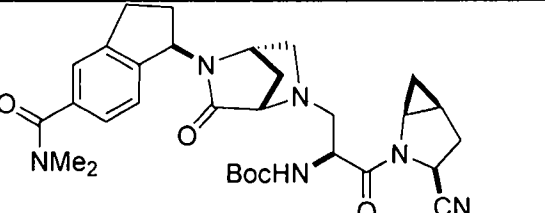
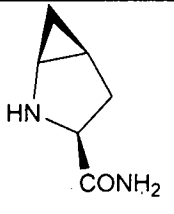
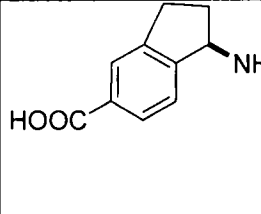
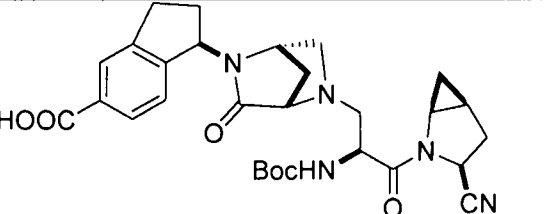
371

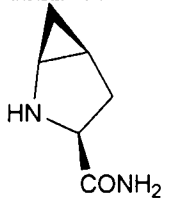
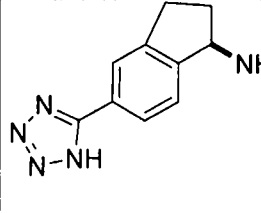
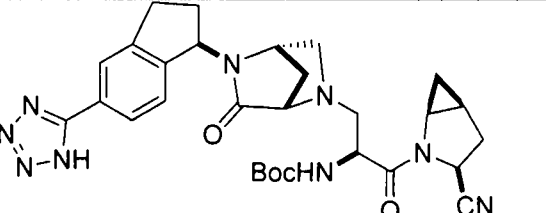
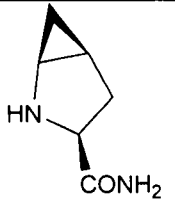
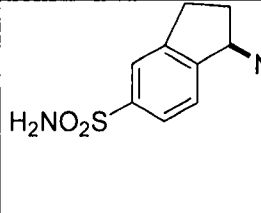
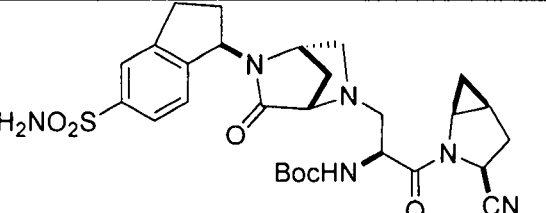
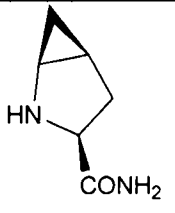
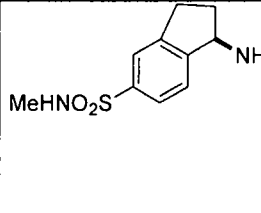
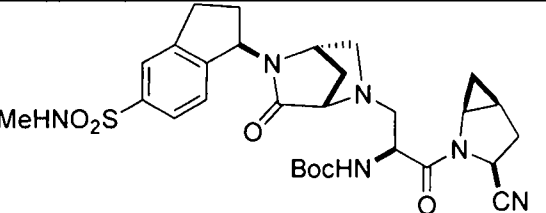
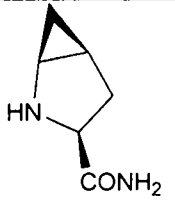
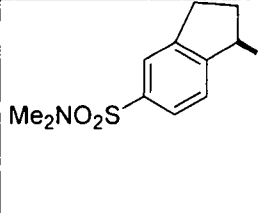
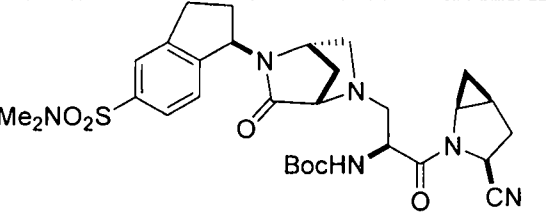
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1134 |    |    |    |
| 1135 |    |    |    |
| 1136 |  |  |  |
| 1137 |  |  |  |

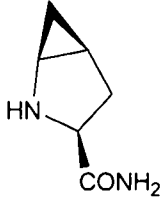
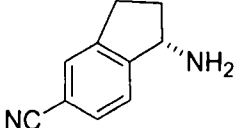
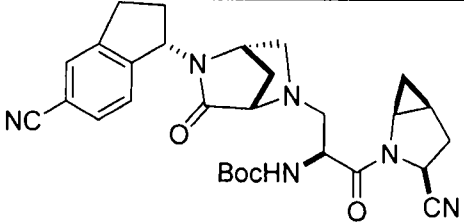
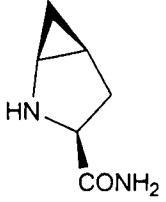
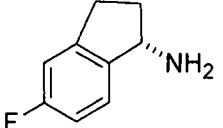
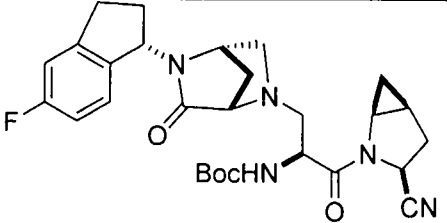
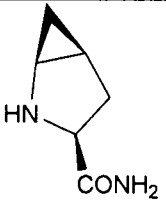
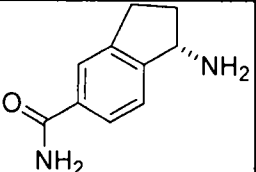
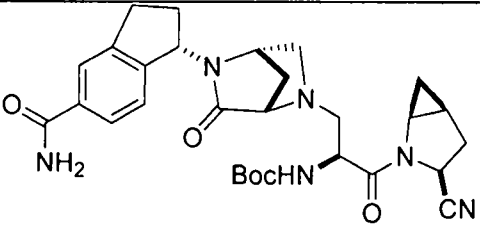
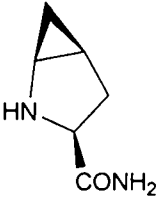
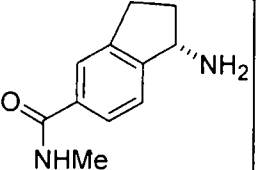
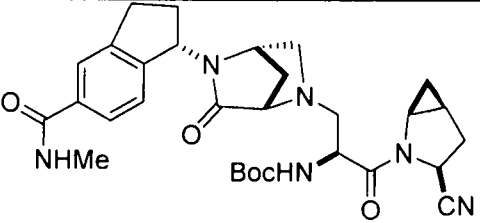
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1138 |    |    |    |
| 1139 |    |    |    |
| 1140 |  |  |  |
| 1141 |  |  |  |

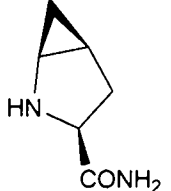
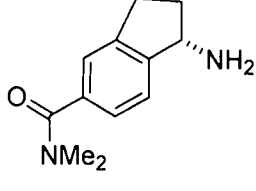
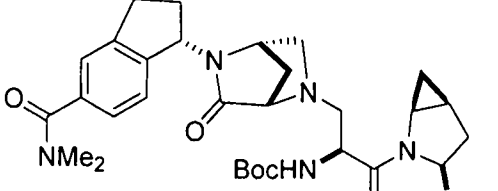
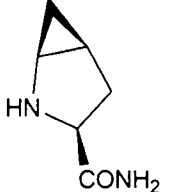
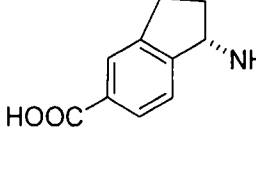
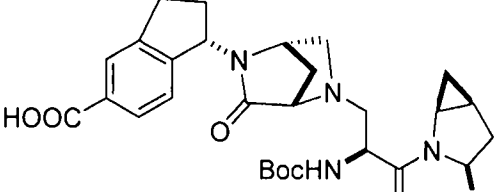
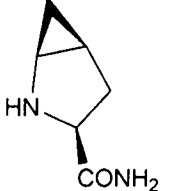
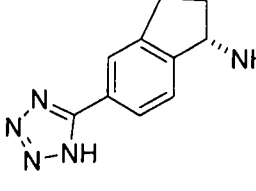
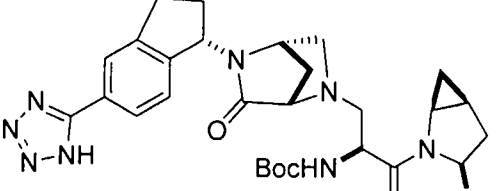
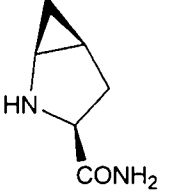
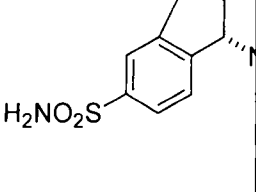
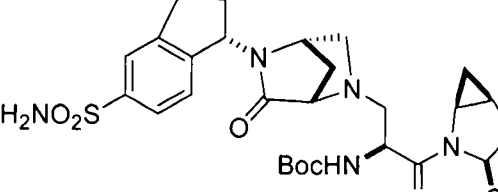
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1142 |    |    |    |
| 1143 |    |    |    |
| 1144 |   |   |   |
| 1145 |  |  |  |
| 1146 |  |  |  |
| 1147 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1148 |    |    |    |
| 1149 |    |    |   |
| 1150 |  |  |  |
| 1151 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1152 |    |    |    |
| 1153 |    |    |    |
| 1154 |  |  |  |
| 1155 |  |  |  |

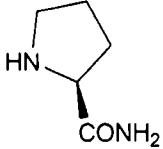
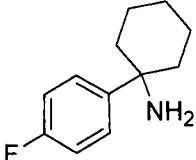
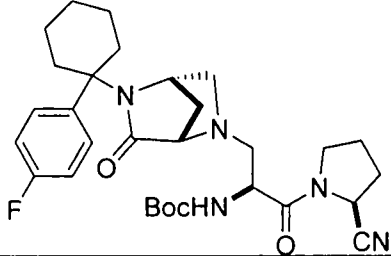
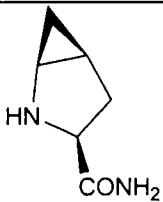
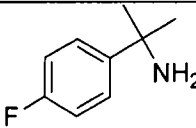
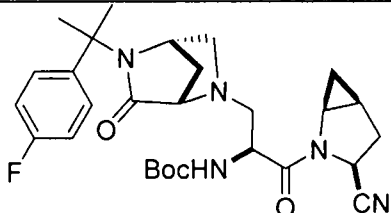
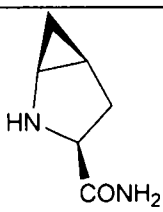
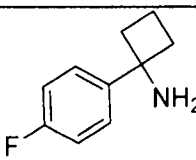
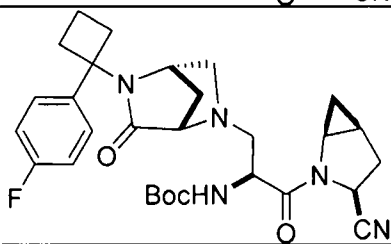
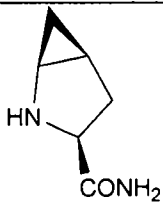
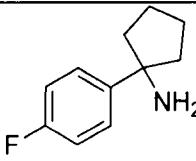
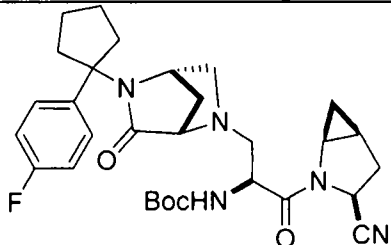
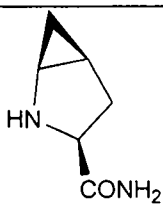
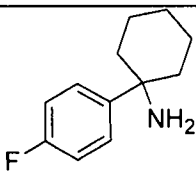
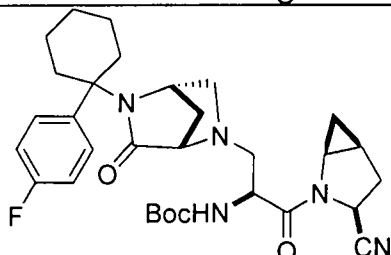
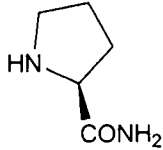
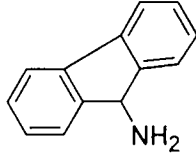
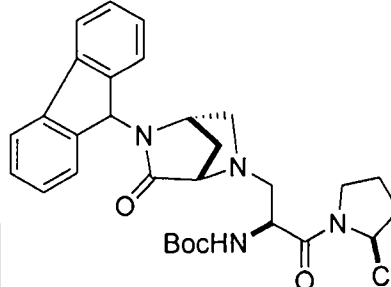
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1156 |    |    |    |
| 1157 |    |    |    |
| 1158 |  |  |  |
| 1159 |  |  |  |

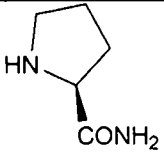
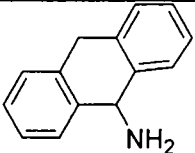
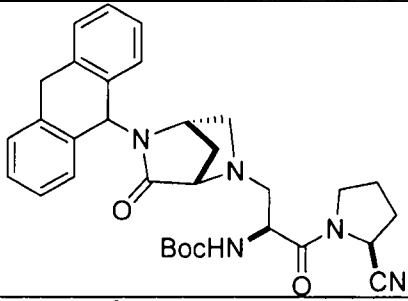
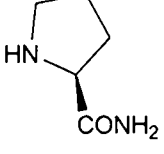
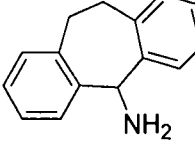
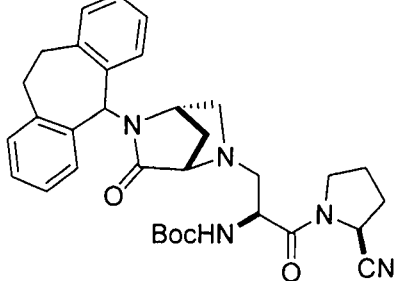
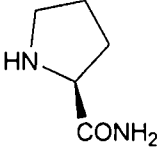
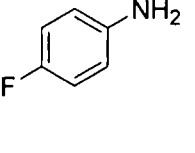
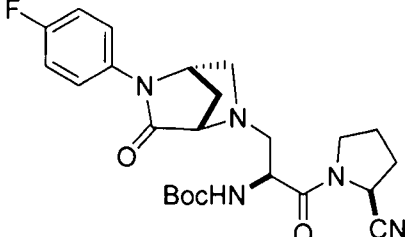
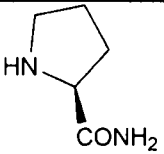
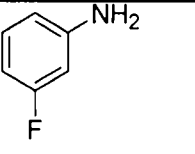
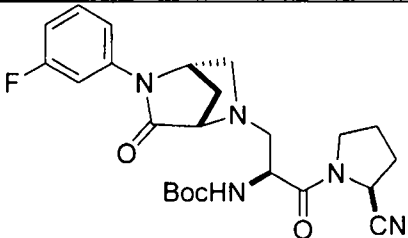
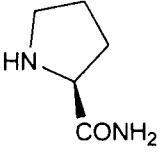
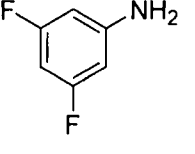
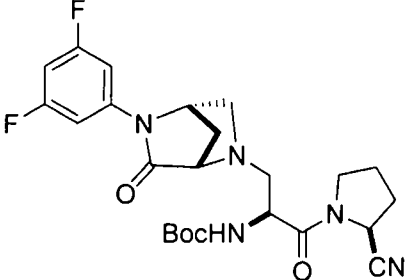
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1160 |    |    |    |
| 1161 |    |    |    |
| 1162 |  |  |  |
| 1163 |  |  |  |

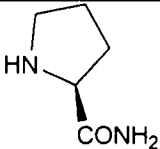
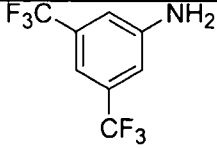
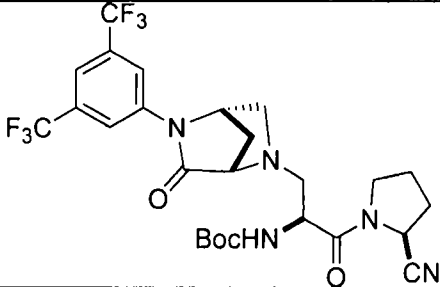
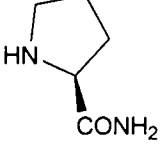
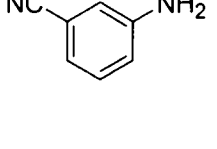
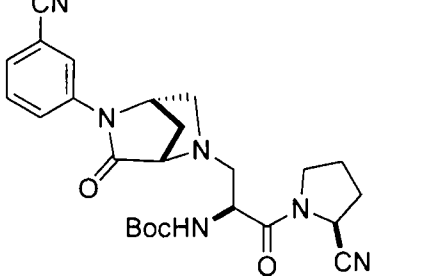
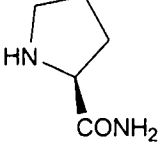
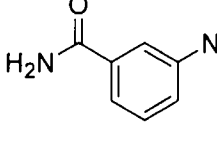
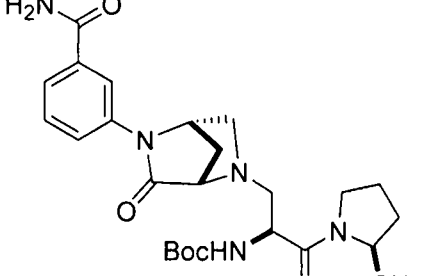
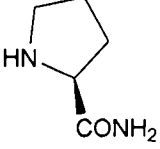
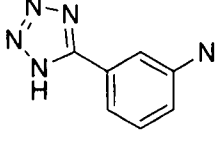
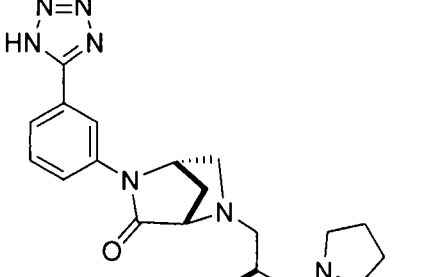
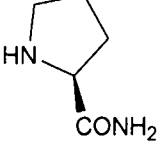
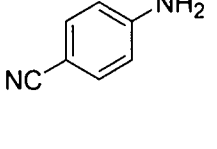
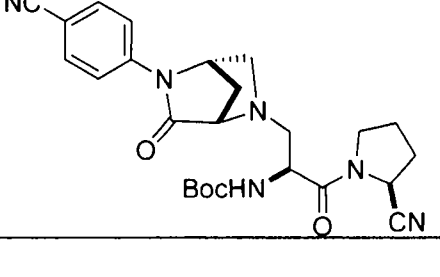
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1164 |    |    |    |
| 1165 |    |    |    |
| 1166 |  |  |  |
| 1167 |  |  |  |

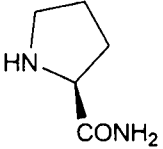
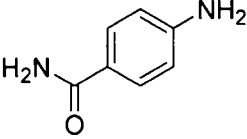
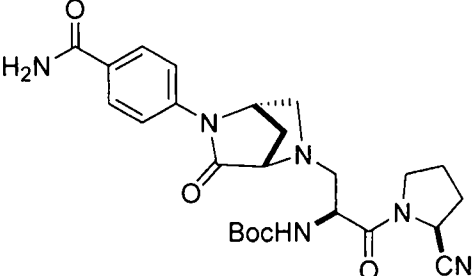
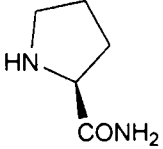
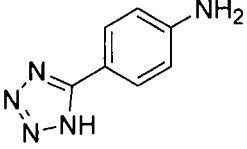
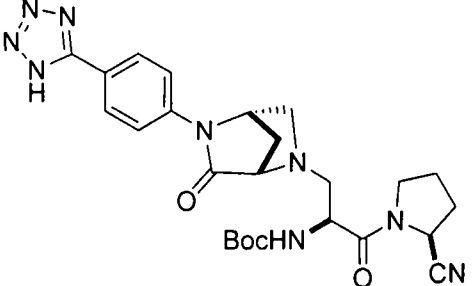
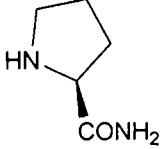
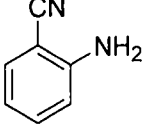
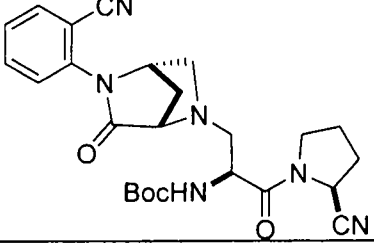
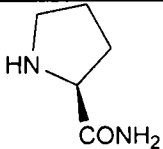
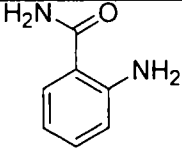
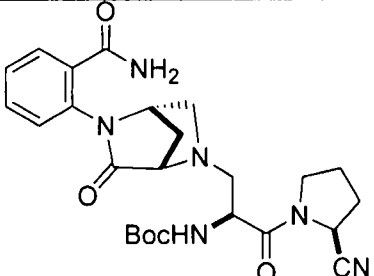
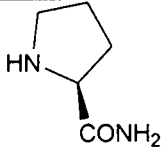
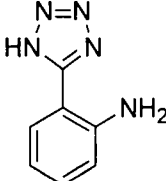
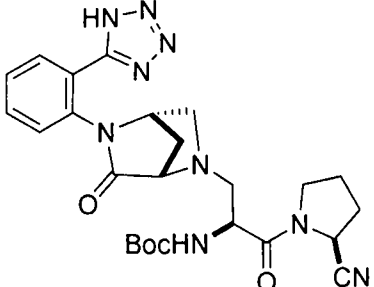


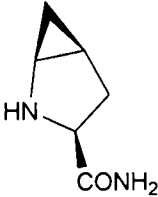
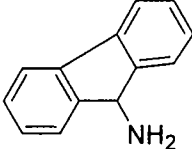
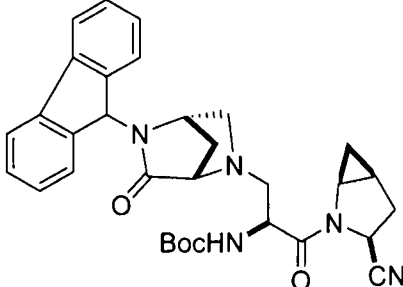
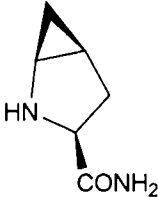
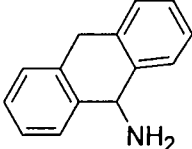
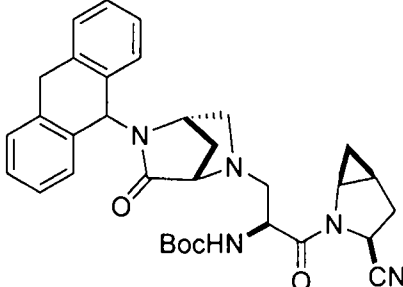
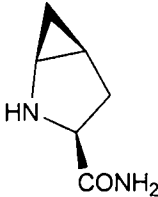
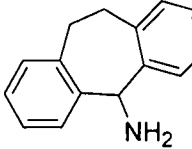
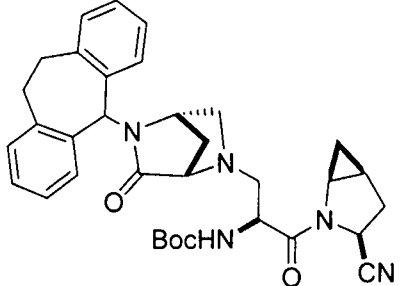
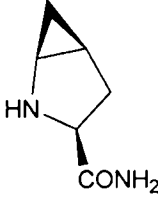
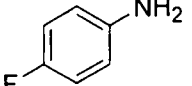
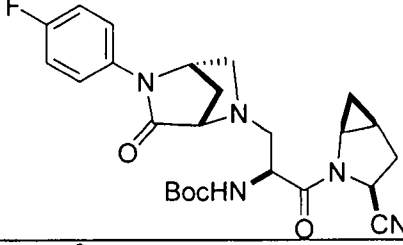
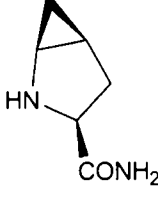
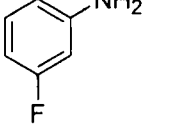
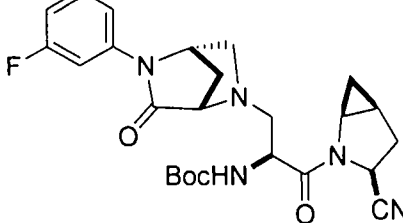


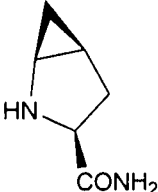
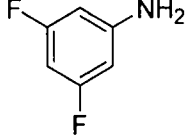
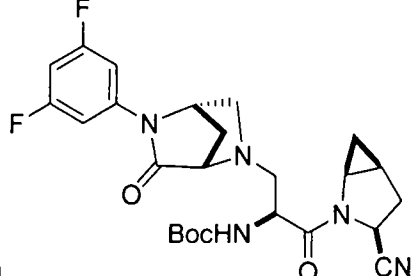
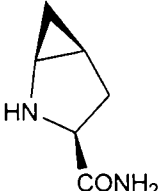
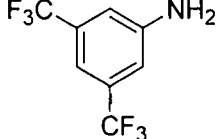
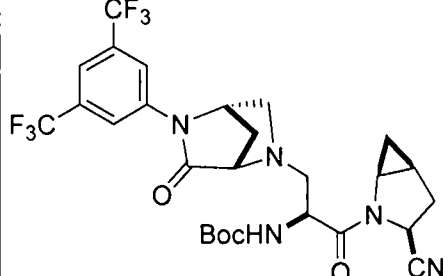
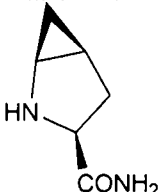
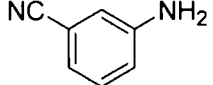
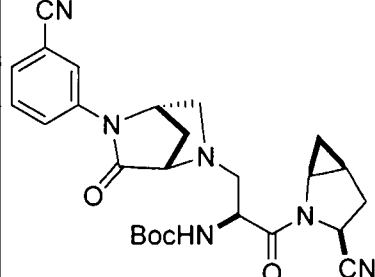
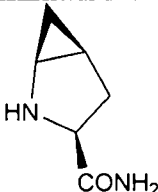
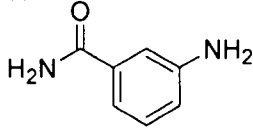
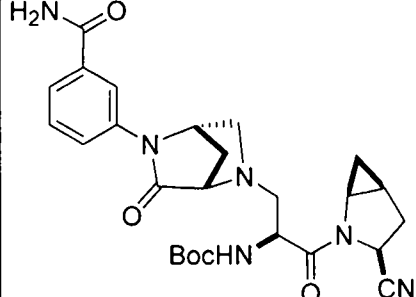
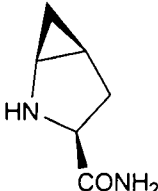
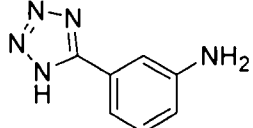
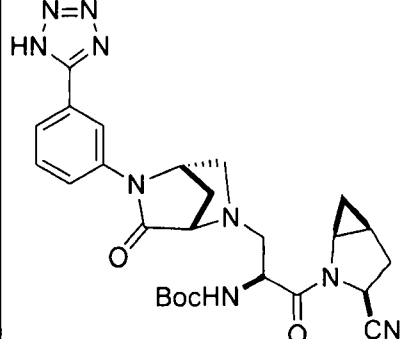
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1173 |    |    |    |
| 1174 |    |    |    |
| 1175 |   |   |   |
| 1176 |  |  |  |
| 1177 |  |  |  |
| 1178 |  |  |  |

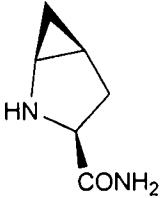
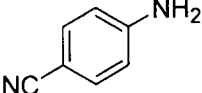
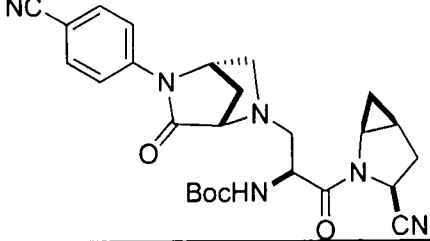
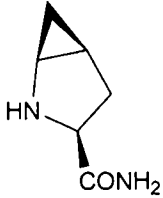
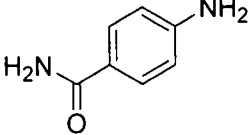
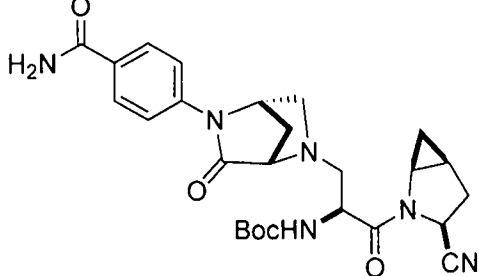
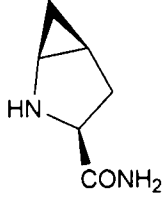
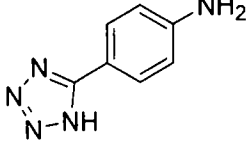
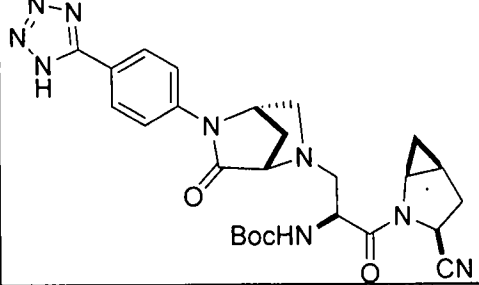
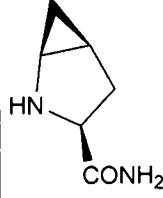
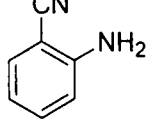
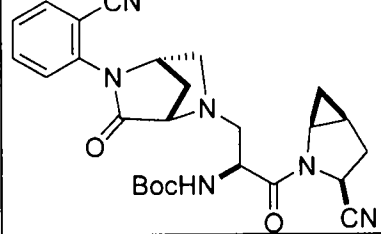
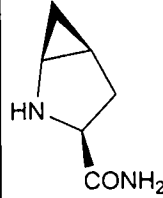
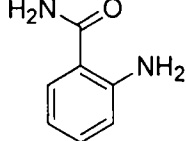
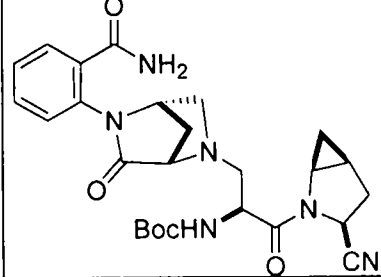
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1179 |    |    |    |
| 1180 |    |    |   |
| 1181 |  |  |  |
| 1182 |  |  |  |
| 1183 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1184 |    |    |    |
| 1185 |    |    |    |
| 1186 |   |   |   |
| 1187 |  |  |  |
| 1188 |  |  |  |

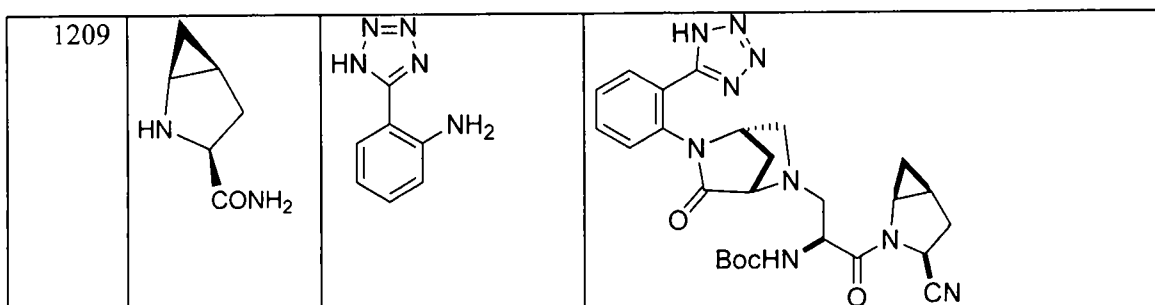
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1189 |    |    |    |
| 1190 |    |    |    |
| 1191 |  |  |  |
| 1192 |  |  |  |
| 1193 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1194 |    |    |    |
| 1195 |    |    |    |
| 1196 |   |   |   |
| 1197 |  |  |  |
| 1198 |  |  |  |

|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1199 |    |    |    |
| 1200 |    |    |    |
| 1201 |   |   |   |
| 1202 |  |  |  |
| 1203 |  |  |  |

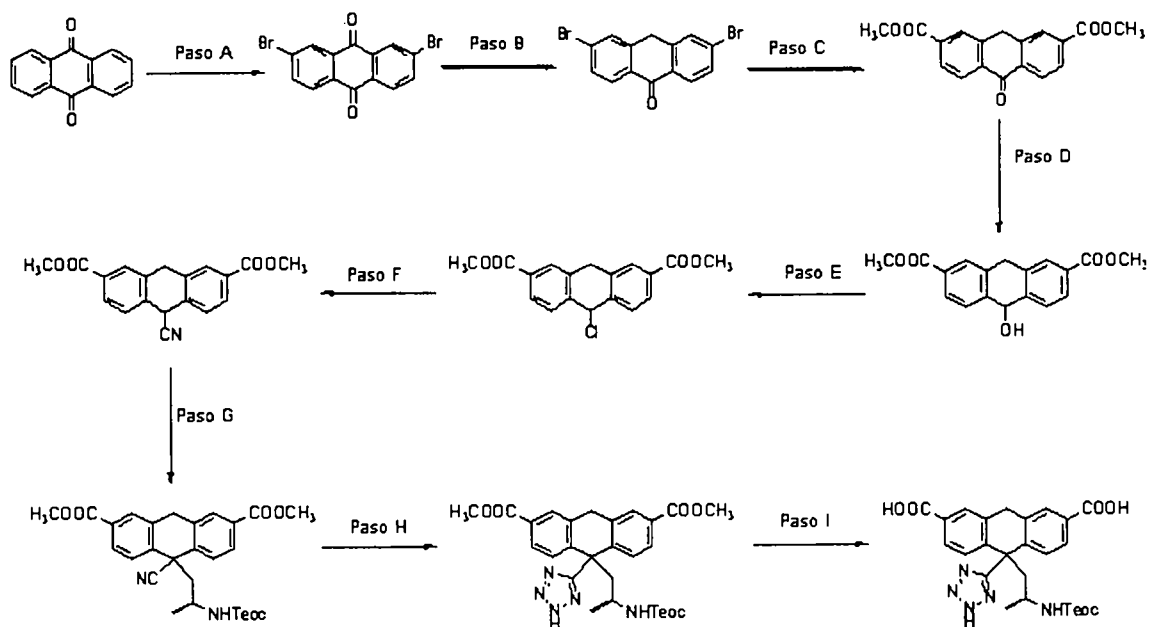
|      |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1204 |    |    |    |
| 1205 |    |    |    |
| 1206 |   |   |   |
| 1207 |  |  |  |
| 1208 |  |  |  |





Los Ejemplos 1210-1299 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1300 -----



Paso A-----

Si se tratarea antraquinona disponible comercialmente con 1,5-2 equivalentes de bromo y un poco de yodo a 160°C, y luego se tratarea la mezcla con hidróxido de sodio acuoso a reflujo, se obtendría el compuesto del título, después de cristalización a partir de ácido acético glacial. -----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado caliente, se tratara la solución obtenida con polvo de Al a T.A. y se agitará la mezcla a T.A. durante 3 hs, se obtendría el compuesto del título, después de un procesamiento acuoso y cromatografía sobre gel de sílice. -----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso D, Paso E y Paso F, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso I, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso G-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

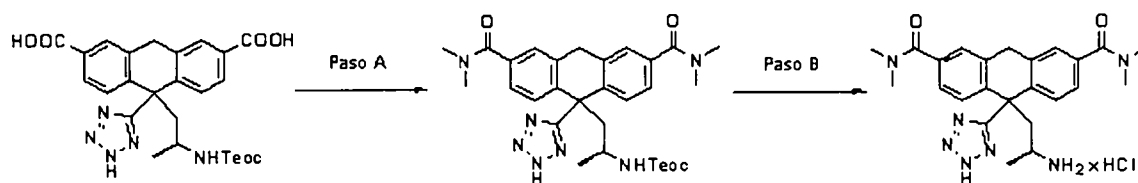
Paso H-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso I-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

#### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1301 -----



#### Paso A-----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1300 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A se obtendría el compuesto del título. -----

#### Paso B-----

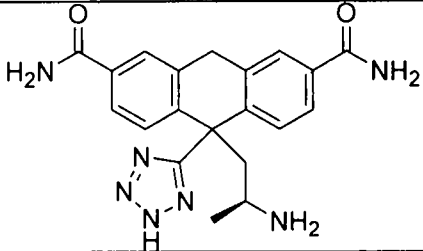
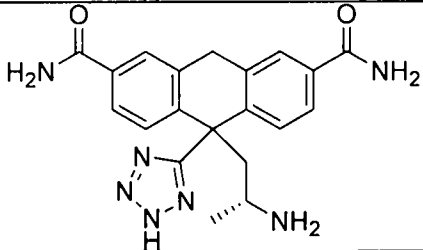
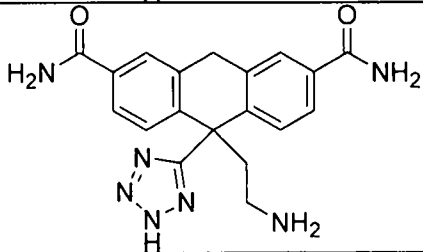
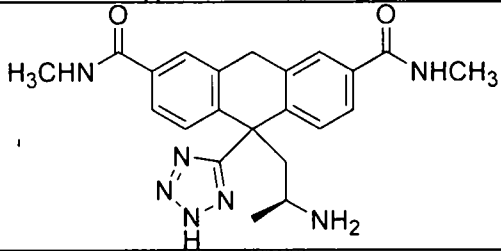
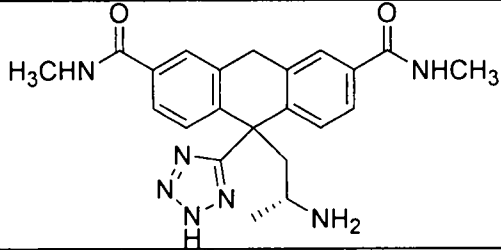
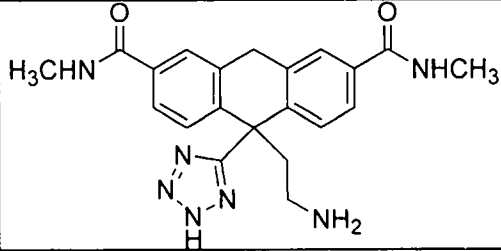
Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

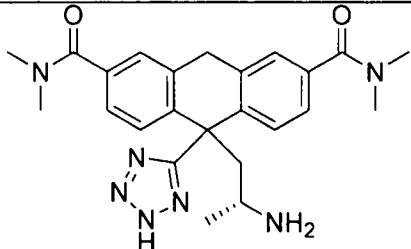
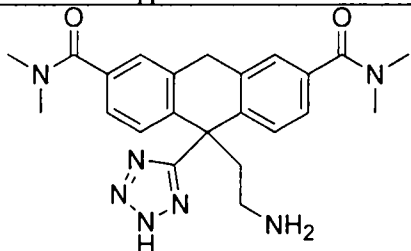
#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1302-1309-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 1300, excepto usando los sulfamidatos en el Paso G, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1301 con la amina como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado con sal HCl. -----

| <u>Ejemplo de preparación</u> | <u>Sulfam</u> | <u>Ami</u> | <u>Compuesto del título</u> |
|-------------------------------|---------------|------------|-----------------------------|
|                               | <u>idato</u>  | <u>na</u>  |                             |

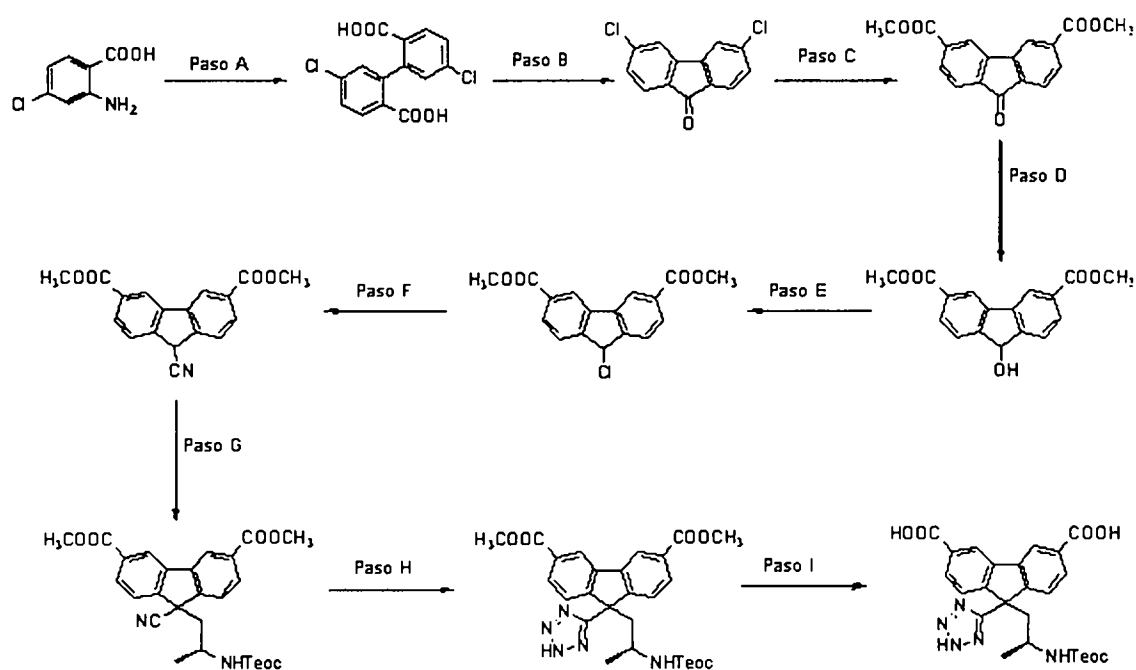
390

|      |    |                                 |                                                                                      |
|------|----|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1302 | 21 | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 1303 | 24 | NH <sub>3</sub>                 |    |
| 1304 | 22 | NH <sub>3</sub>                 |   |
| 1305 | 21 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |
| 1306 | 24 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |
| 1307 | 22 | CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> |  |

|      |    |                            |                                                                                    |
|------|----|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1308 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 1309 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos 1310-1349 fueron excluidos intencionalmente. -----

### EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1350 -----



#### Paso A-----

Si se tratara una solución de ácido 4-cloroantranílico en agua y ácido clorhídrico concentrado a 0°C con una solución de nitrato de sodio en agua durante 45 min y se

agitara la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, se obtendría la solución de sal de diazonio después de filtración. Si se tratara una solución de clorhidrato de hidroxilamina disponible comercialmente en agua a 10°C con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se vertiera cuidadosamente la mezcla en una solución acuosa de sulfato de cobre(II) hidratada y solución de amoníaco concentrada, se obtendría una solución azul después de filtración. Si se agregara cuidadosamente la solución de sal de diazonio anterior a la solución azul durante un período de 1 h y luego se calentara la mezcla a reflujo, seguido por la adición de ácido clorhídrico concentrado, se obtendría un precipitado después de 3 hs. Si se recogiera el precipitado por filtración, se lavara con agua y se disolviera en una solución de bicarbonato de sodio, se obtendría una solución clara después del tratamiento con carbón y filtración. Si se agregara un exceso de ácido clorhídrico 6 M acuoso y se recogiera el precipitado, se obtendría el compuesto del título después de cristalización a partir de EtOH. -----

Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba a 400°C durante veinticinco minutos y luego se sublimara la mezcla a 250°C bajo presión de 2 mm, se obtendría el compuesto del título después de cristalización a partir de benceno. -----

Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso D, Paso E y Paso F, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso I, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso G -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

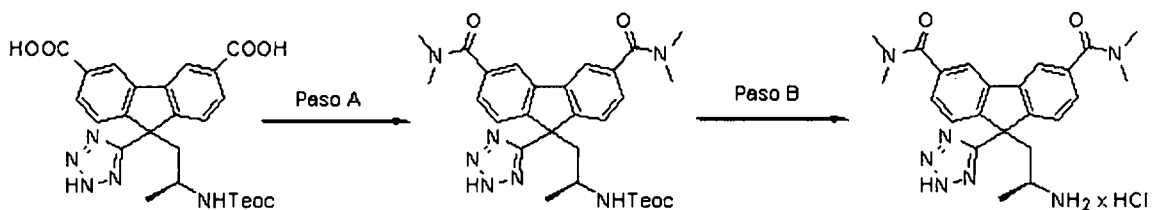
Paso H -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso I -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1351 -----



Paso A -----

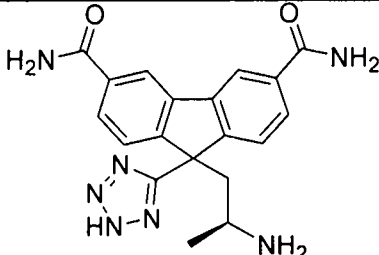
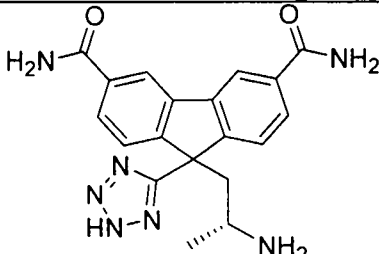
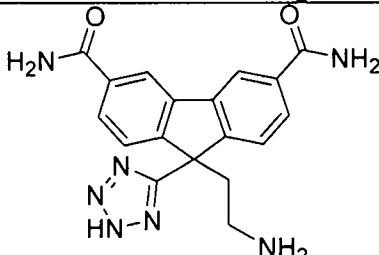
Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1350 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

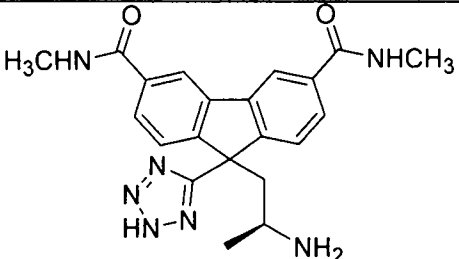
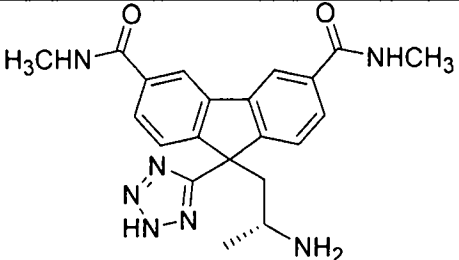
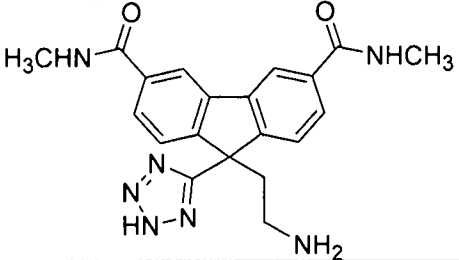
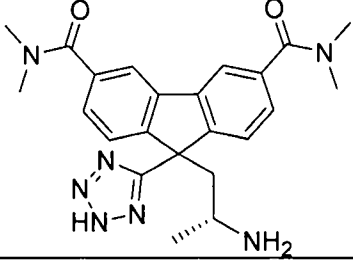
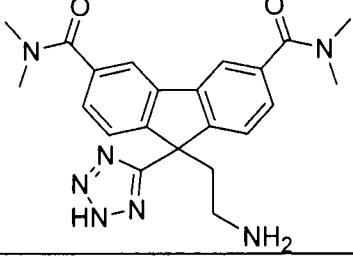
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1352-1359-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 1350, excepto usando los sulfamidatos en el Paso G, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1351 con la amina como se indica en la tabla a continuación, se obtendría el compuesto del título deseado como sal HCl. -----

| Ejemplo de preparación | Sulfamidato | Amina           | Compuesto del título                                                                 |
|------------------------|-------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1352                   | 21          | NH <sub>3</sub> |   |
| 1353                   | 24          | NH <sub>3</sub> |  |
| 1354                   | 22          | NH <sub>3</sub> |  |

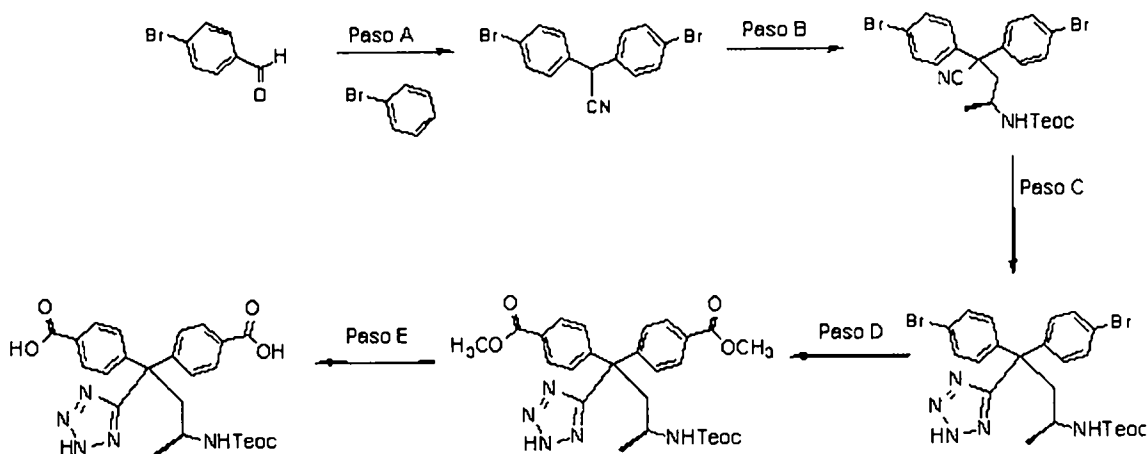


395

|      |    |                            |                                                                                      |
|------|----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1355 | 21 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 1356 | 24 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 1357 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 1358 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 1359 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos 1360-1399 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1400 -----



#### Paso A-----

Si se tratara 4-bromo benzaldehído disponible comercialmente disuelto en éter a 0°C durante un período de dos horas de a porciones con KCN y HCl concentrado y se mantuviera la temperatura de la reacción por debajo de 10°C, seguido por agitación durante 1h después de adición completa, dejando que la temperatura se elevara a 15°C, eliminando subsiguientemente el sistema de dos fases resultante por filtrado y lavado con éter, separando las soluciones orgánicas combinadas se obtendría el intermediario después de lavar con bisulfuro de sodio acuoso saturado, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, y concentrar bajo vacío. Si se diluyera el residuo con benceno y se agregara lentamente esta mezcla durante un período de una hora a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, que se mantendría bajo agitación en un baño de hielo a una temperatura por debajo de 15°C hasta completar la adición, seguido por agitación durante una hora adicional, permitiendo a la mezcla calentarse a temperatura ambiente, se obtendría, después de verter la mezcla de reacción sobre hielo y extrayendo la mezcla con benceno, el compuesto del título. -----

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso C**-----

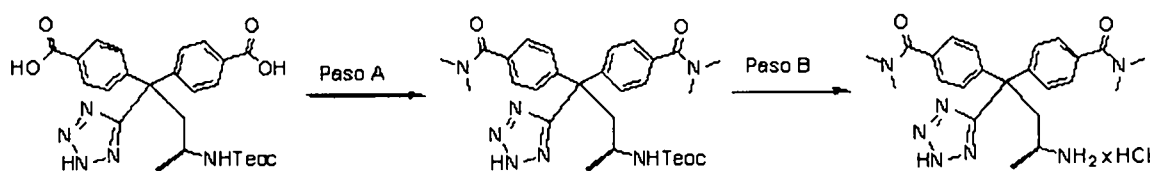
Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso D**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso D, Paso E y Paso F, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1401** -----**Paso A**-----

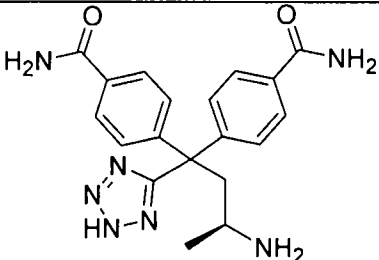
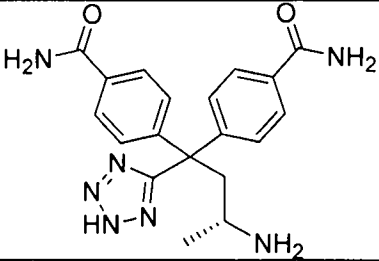
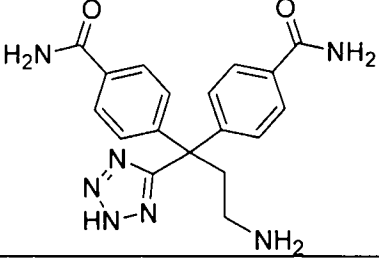
Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1400 como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso A se obtendría el compuesto del título. -----

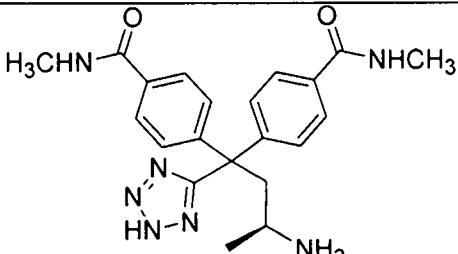
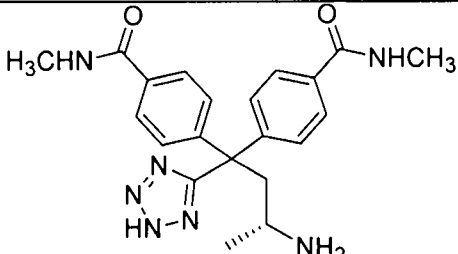
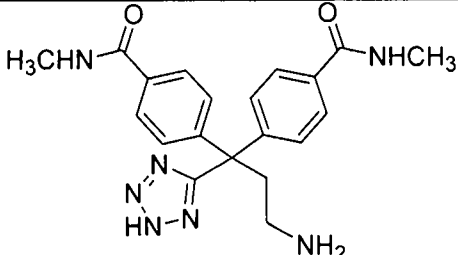
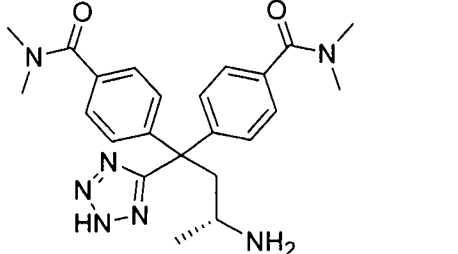
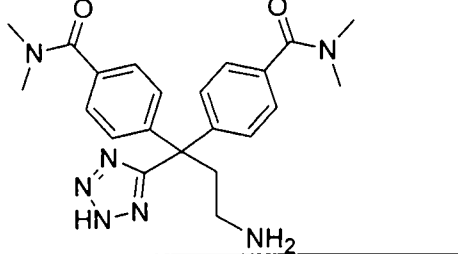
**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 71 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1402-1409-----

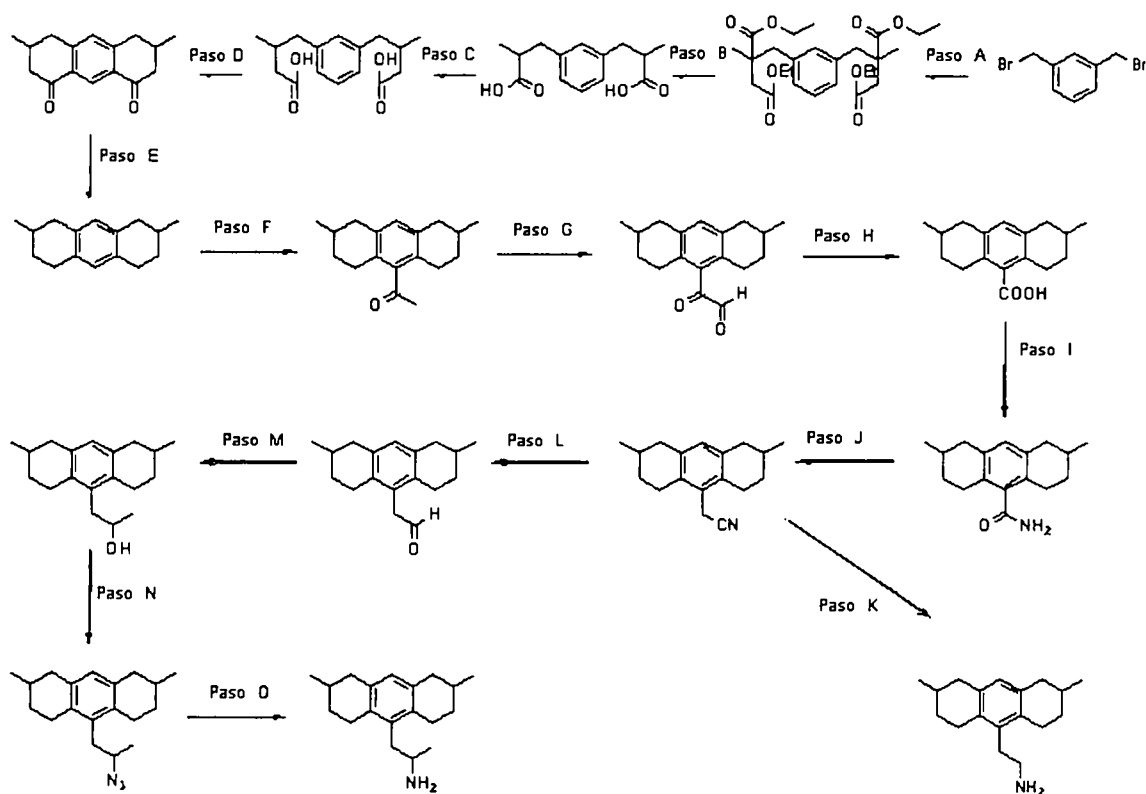
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 1400, excepto usando los sulfamidatos en el Paso B, y se tratara el producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo de preparación 1401 con la amina como se indica en la tabla más abajo, se obtendría el compuesto del título deseado como sal HCl.-----

| <u>Ejemplo de preparación</u> | <u>Sulfamidato</u> | <u>Amina</u>    | <u>Compuesto del título</u>                                                          |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1402                          | 21                 | NH <sub>3</sub> |   |
| 1403                          | 24                 | NH <sub>3</sub> |  |
| 1404                          | 22                 | NH <sub>3</sub> |  |

|      |    |                            |                                                                                      |
|------|----|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1405 | 21 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 1406 | 24 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |    |
| 1407 | 22 | $\text{CH}_3\text{NH}_2$   |   |
| 1408 | 24 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 1409 | 22 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

Los Ejemplos 1410-1449 fueron excluidos intencionalmente. -----

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1450-----



#### Paso A-----

Si se agregara dietilmetilmalonato disponible comercialmente a una solución de etóxido de sodio en EtOH, y luego se agregara una solución de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-m-xileno en benceno a la solución indicada más arriba y se sometiera a ebullición la mezcla a reflujo durante 1 h, se obtendría el compuesto del título después de destilación y cristalización.

#### Paso B-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con hidróxido de potasio etanólico acuoso, se obtendría el ácido tetracarboxílico crudo. Si se

descarboxilara el ácido tetracarboxílico crudo a 210°C, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso C-----

Si se convirtiera el compuesto del título del Paso B indicado más arriba en su cloruro de un bis-ácido con cloruro de tionilo en benceno y se tratara el cloruro de un bis-ácido con una solución de diazometano in éter, se obtendría la diazocetona intermedia después de 12 hs y evaporación de los solventes. Si se tratara la diazocetona con bencil alcohol- $\gamma$ -colidina (1:1) en un baño de aceite mantenido a 180°C durante 10 min, se obtendría el compuesto del título crudo. Si se tratara el compuesto del título crudo con MeOH y HCl, se obtendría el dimetiléster. Si se tratara el dimetiléster con KOH en EtOH, se obtendría el compuesto del título.-----

Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con pentacloruro de fósforo en benceno durante 1 h y se calentara la mezcla en un baño de vapor durante 5 min, se obtendría el cloruro de un bis-acido crudo. Si se disolviera el cloruro de un bis-ácido crudo en nitrobenceno, se agregara una solución de cloruro de aluminio en nitrobenceno a 0°C y luego se dejara reposar la mezcla a T.A. durante 6 hs, se obtendría el compuesto del título, después de la remoción del nitrobenceno por destilación con vapor y cristalización del residuo con EtOH. -----

Paso E-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba con hidrato de hidracina e hidróxido de potasio en dietilenglicol durante 4 hs a 180°C, seguido por purificación por medio de cromatografía sobre alúmina se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E con 10 eq. de cloruro de aluminio por el agregado del compuesto al reactivo en tetracloroetano a baja temperatura, se agregarán de a gotas 2,0 eq. de anhídrido acético a la mezcla, se vertiera sobre hielo y ácido clorhídrico y se extrajera con un solvente apropiado, se lavara con agua, se evaporara, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título. -----

#### **Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba con dióxido de selenio en agua y dioxano y someter a reflujo durante 4hs, seguido por la remoción del selenio precipitado se podría obtener después de recrystalización el compuesto del título.

#### **Paso H**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con peróxido de hidrógeno y de a gotas con NaOH al 10% en etanol a 80°C, seguido por dilución con agua, tratamiento con norita, filtración y acidificación con HCl, se obtendría, después de recrystalización, el compuesto del título.-----

#### **Paso I**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

#### **Paso J**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 93 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----



**Paso K**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso J indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 13 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso L**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso K indicado más arriba con hidruro de diisobutilaluminio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregara  $\text{AcOH}$  ac. 10%, se extrajera con éter:hexano, se lavara con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat., y salmuera, se secase sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso M**-----

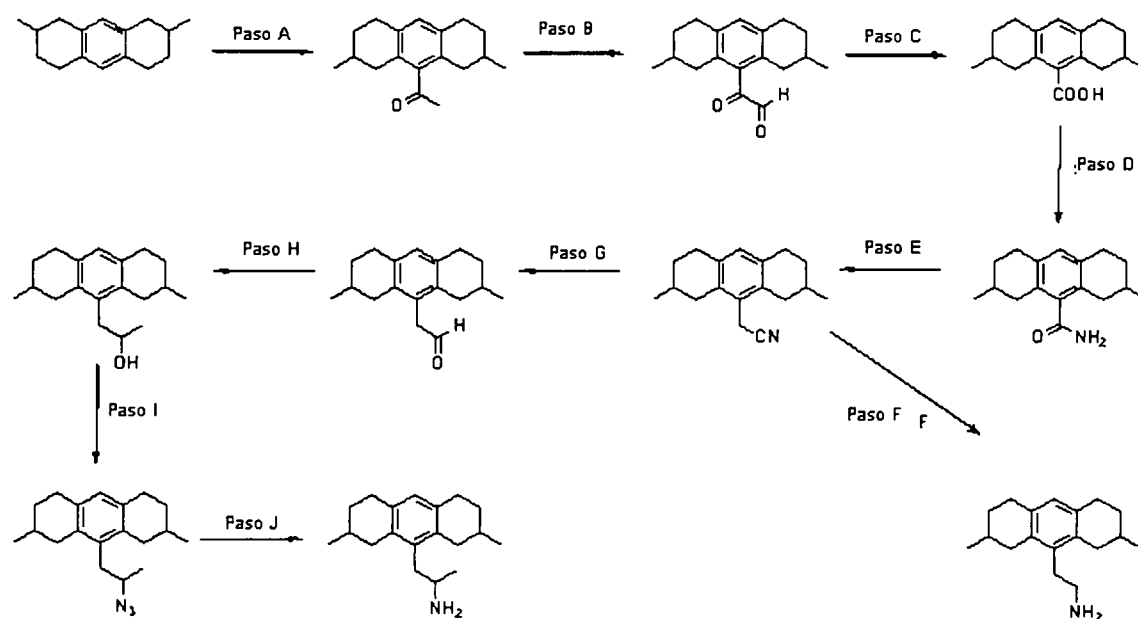
Si se tratara el compuesto del título del Paso L indicado más arriba con 1,2 eq. de bromuro de metilmagnesio disponible comercialmente en  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, se calentara la mezcla a reflujo, se agregara hielo y ácido clorhídrico medio concentrado, se extrajera con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secase sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. ----

**Paso N**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso M indicado más arriba con cloruro de metilsulfonilo y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , se evaporara, se agregara agua y acetato de etilo al residuo, se extrajera con acetato de etilo, se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secase sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara y luego el intermediario obtenido con  $\text{NaN}_3$  en DMA como se describió en Ejemplo de preparación 17 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso O**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso N indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

**EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1451** -----**Paso A**-----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 1450 Paso E con 10 eq. de cloruro de aluminio agregando el compuesto al reactivo en tetracloroetano a baja temperatura, se agregarán de a gotas 2,0 eq. de anhídrido acético a la mezcla, se vertiera sobre hielo y ácido clorhídrico y se extrajera con un solvente apropiado, se lavara con agua, se evaporara, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba con dióxido de selenio en agua y dioxano y sometido a reflujo durante 4 hs, seguido por la remoción del selenio precipitado se obtendría, después de recrystalización, el compuesto del título. ----

**Paso C**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con peróxido de hidrógeno y de a gotas con NaOH 10% en etanol a 80°C, seguido por dilución con agua, tratamiento con norita, filtración y acidificación con HCl, se obtendría, después de recrystalización, el compuesto del título.-----

**Paso D**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 93 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso F**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso J indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 13 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso K indicado más arriba con hidruro de diisobutilaluminio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregara AcOH ac. 10%, se extrajera con éter:hexano, se lavar con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secura sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se

evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso H**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso L indicado más arriba con 1,2 eq. de bromuro de metilmagnesio disponible comercialmente en Et<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se calentara la mezcla a reflujo, se agregara hielo y ácido clorhídrico medio concentrado, se extrajera con Et<sub>2</sub>O, se lavara la capa orgánica con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., y salmuera, se secara sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. ----

**Paso I**-----

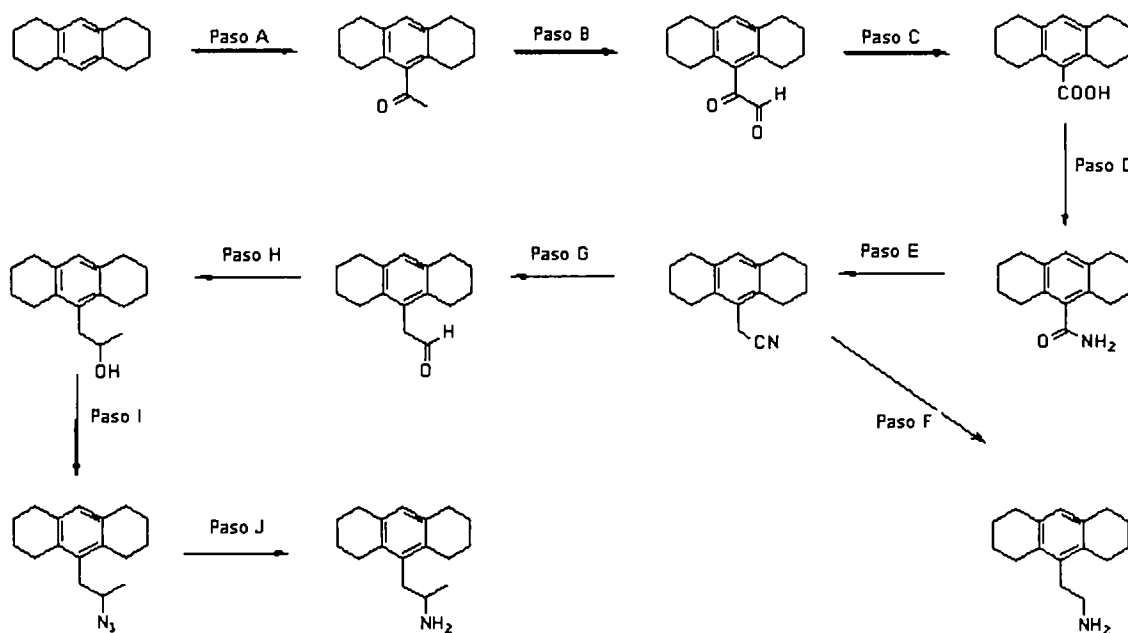
Si se tratara el compuesto del título del Paso M indicado más arriba con cloruro de metilsulfonilo y trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C, se evaporara, se agregara agua y acetato de etilo al residuo, se extrajera con acetato de etilo, se lavara la capa orgánica con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., y salmuera, se secara sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporara y luego el intermediario obtenido con NaN<sub>3</sub> en DMA como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso J**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso N indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

**EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1452**-----

417  
410



**Paso A**-----

Si se tratara 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-antraceno disponible comercialmente con 10 eq. de cloruro de aluminio agregando el compuesto al reactivo en tetracloroetano a baja temperatura, se agregarán de a gotas 2,0 eq. de anhídrido acético a la mezcla, se vertiera sobre hielo y ácido clorhídrico y extrajera con un solvente apropiado, se lavara con agua, se evaporara, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con dióxido de selenio en agua y dioxano y se sometiera a reflujo durante 4 hs, seguido por remoción selenio precipitado, se obtendría, después de recrystalización, el compuesto del título. ---

**Paso C**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con peróxido de hidrógeno y de a gotas con NaOH 10% en etanol a 80°C, seguido por dilución con

agua, tratamiento con norita, filtración y acidificación con HCl, se obtendría, después de recristalización, el compuesto del título.-----

**Paso D**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 93 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso F**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 13 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba con hidruro de diisobutilaluminio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregara AcOH ac. Al 10%, se extrajera con éter:hexano, se lavara con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secase sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso H**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con 1,2 eq. de bromuro de metilmagnesio disponible comercialmente en  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, se calentara la mezcla a reflujo, se agregara hielo y ácido clorhídrico medio concentrado, se extrajera con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac.

sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. ----

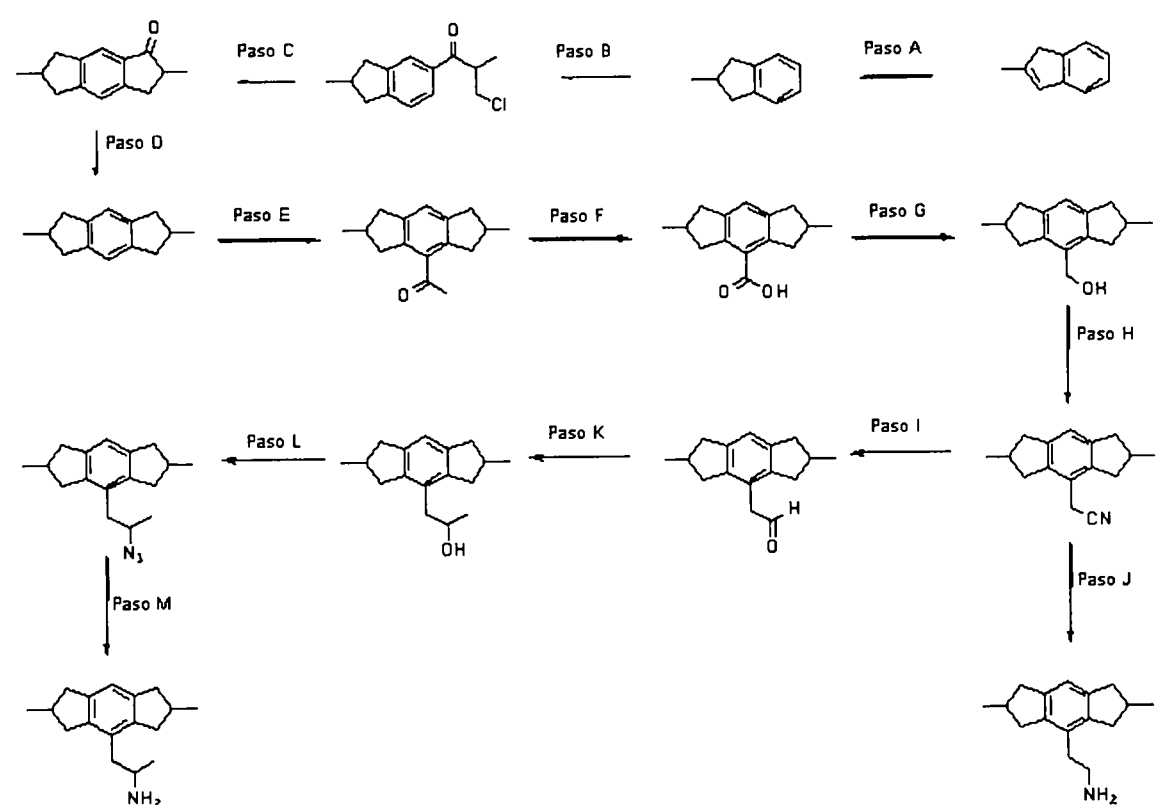
**Paso I**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba con cloruro de metilsulfonilo y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , se evaporara, se agregara agua y acetato de etilo al residuo, se extrajera con acetato de etilo, se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporar y luego el intermediario obtenido con  $\text{NaN}_3$  en DMA como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso J**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso D, se obtendría el compuesto del título.-----

**EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1453**-----



**Paso A**-----

Si se tratara 2-metil-1H-indeno disponible comercialmente y con 0,01 eq de óxido de platino en tetrahidrofurano e hidrogenado a 20-30 psi durante 10-15 hs a temperatura ambiente, se filtrara la mezcla a través de una almohadilla de Celite, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con 1,0 eq. de cloruro de 3-cloro-2-metil-propionilo y 3,0 eq. de cloruro de aluminio en nitrometano a temperatura ambiente, se descompusiera la mezcla con hielo y ácido clorhídrico, se diluyera con agua, se filtrara, se disolviera el sólido en benceno y se lavara con ácido



clorhídrico diluido, se evaporara, se purificara con un extractor Soxhlet, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso C**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con ácido sulfúrico concentrado agregando el compuesto en porciones pequeñas al ácido a baja temperatura, se calentara en el baño de vapor, se vertiera sobre hielo y se extrajera con benceno y agua, se evaporara, se destilara a presión reducida, se recrystalizara a partir de éter de petróleo, se sublimara, se obtendría el compuesto del título. -----

### **Paso D**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con zinc amalgamado, agua, ácido acético, tolueno, ácido clorhídrico, se separara la capa orgánica, se evaporara, se destilara a presión reducida, recrystalizar, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D con 10 eq. de cloruro de aluminio agregando el compuesto al reactivo en tetracloroetano a baja temperatura, se agregarán de a gotas 2,0 eq. de anhídrido acético a la mezcla, se vertiera sobre hielo y ácido clorhídrico y se extrajera con un solvente apropiado, se lavara con agua, se evaporara, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título. -----

### **Paso F**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E con una solución acuosa de hipoclorito de potasio preparada a partir de polvo de blanqueo en metanol, se separara el

precipitado formado por filtración, se acidificara el filtrado, se separara el precipitado formado por filtración, se recristalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso H**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 93 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso I**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba con hidruro de diisobutilaluminio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregara  $\text{AcOH}$  ac. al 10%, se extrajera con éter:hexano, se lavara con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso J**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 13 Paso B, se obtendría el compuesto del título.-----

### **Paso K**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso I indicado más arriba con 1,2 eq. de bromuro de metilmagnesio disponible comercialmente en  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, calentar la mezcla a reflujo, se agregara hielo y ácido clorhídrico medio concentrado, se

extrajera con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. -----

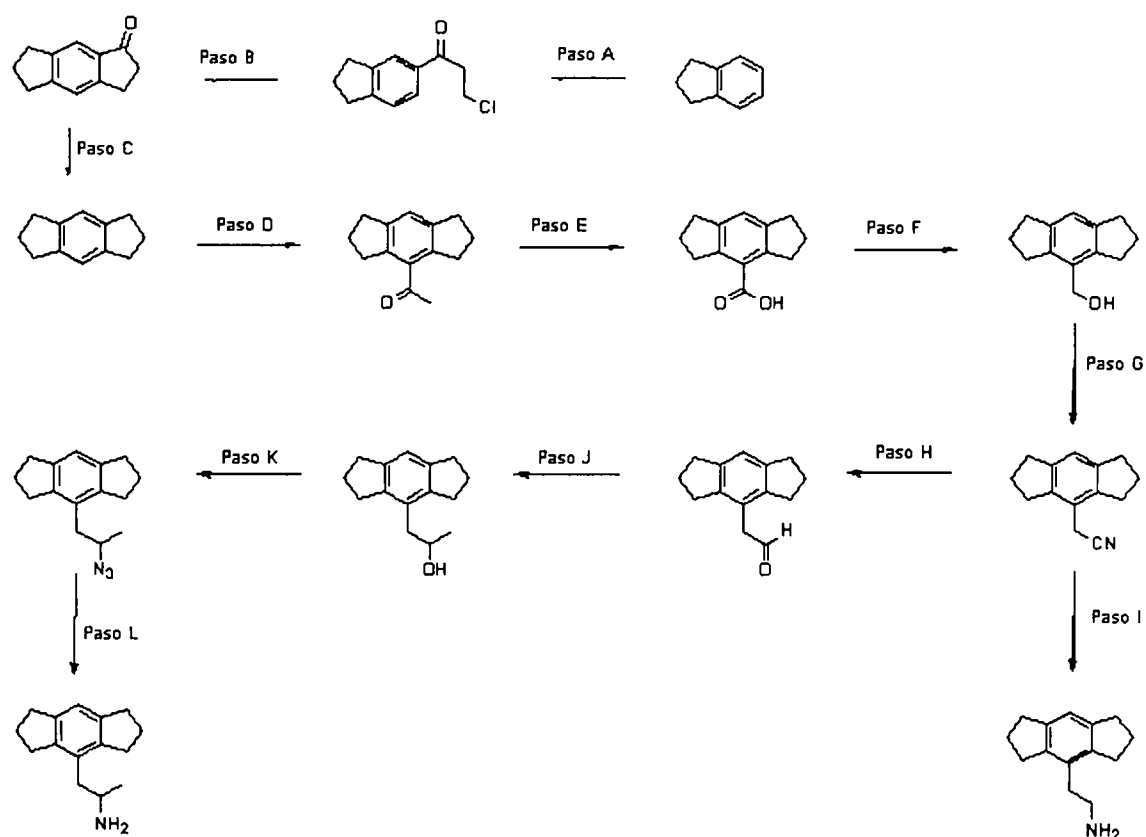
**Paso L** -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso K indicado más arriba con cloruro de metilsulfonilo y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , se evaporara, se agregara agua y acetato de etilo al residuo, se extrajera con acetato de etilo, se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara y luego el intermediario obtenido con  $\text{NaN}_3$  en DMA como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso M** -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso L indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

# EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1454 -----



## Paso A-----

Si se tratara el indano disponible comercialmente con 1,0 eq. de cloruro de 3-cloropropionilo y 3,0 eq. de cloruro de aluminio en nitrometano a temperatura ambiente, se descompusiera la mezcla con hielo y ácido clorhídrico, se diluyera con agua, se filtrara, se disolviera el sólido en benceno y se lavara con ácido clorhídrico diluido, se evaporara, se purificara con un extractor Soxhlet, se obtendría el compuesto del título.--

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con ácido sulfúrico concentrado agregando el compuesto en porciones pequeñas al ácido a baja temperatura, se calentara en el baño de vapor, se vertiera sobre hielo y se extrajera con benceno y agua, se evaporara, se destilara a presión reducida, se recrystalizara a partir de éter de petróleo, se sublimara, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso C**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con zinc amalgamado, agua, ácido acético, tolueno, ácido clorhídrico, se separara la capa orgánica, se evaporara, se destilara a presión reducida, se recrystalizara, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso D**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D con 10 eq. de cloruro de aluminio agregando el compuesto al reactivo en tetracloroetano a baja temperatura, se agregarán de a gotas 2,0 eq. de anhídrido acético a la mezcla, se vertiera sobre hielo y ácido clorhídrico y se extrajera con un solvente apropiado, se lavara con agua, se evaporara, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D con una solución acuosa de hipoclorito de potasio preparada a partir de polvo de blanqueo en metanol, se separara el precipitado formado por filtración, se acidificara el filtrado, se separara el precipitado formado por filtración, se recrystalizara a partir de metanol, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso F**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso A, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 93 Paso C, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso H**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba con hidruro de diisobutilaluminio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregara  $\text{AcOH}$  ac. al 10%, se extrajera con éter:hexano, se lavara con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso I**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 13 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso J**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba con 1,2 eq. de bromuro de metilmagnesio disponible comercialmente en  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente, se calentara la mezcla a reflujo, se agregara hielo y ácido clorhídrico medio concentrado, se extrajera con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara, se purificara el producto crudo por medio de cromatografía sobre gel de sílice, se obtendría el compuesto del título. ----

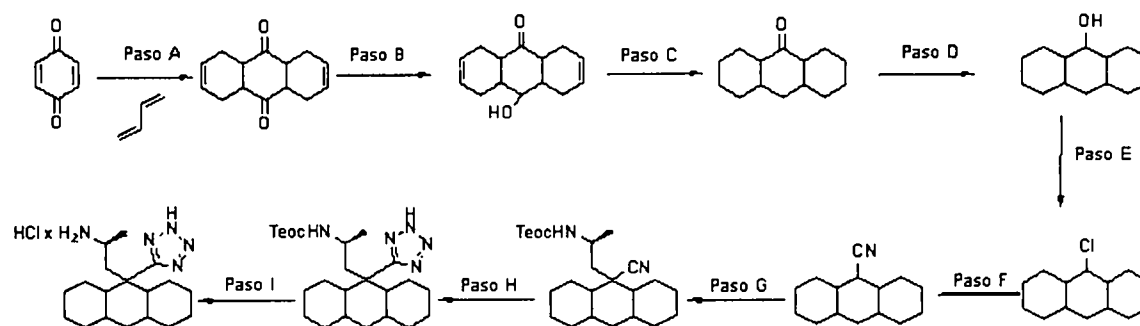
**Paso K**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso J indicado más arriba con cloruro de metilsulfonilo y trietilamina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$ , se evaporara, se agregara agua y acetato de etilo al residuo, se extrajera con acetato de etilo, se lavara la capa orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., y salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporara y luego el intermediario obtenido con  $\text{NaN}_3$  en DMA como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso C, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso L**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso K indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 17 Paso D, se obtendría el compuesto del título. -----

Los Ejemplos 1455-1499 fueron excluidos intencionalmente. -----

**EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1500** -----**Paso A**-----

Si se tratara 1,4-benzoquinona disponible comercialmente con buta-1,3-dieno en benceno a  $100^\circ\text{C}$  en un autoclave, se separara el precipitado, se lavara con metanol, se obtendría el compuesto del título.-----

**Paso B**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a T.A. durante 15 min y luego se calentara a reflujo durante 50 min, se obtendría después de la remoción del solvente, seguido por procesamiento acuoso y cromatografía en columna el compuesto del título.-----

#### Paso C-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con cloruro de metanosulfonilo en piridina a  $0^\circ\text{C}$  durante 24 hs, se obtendría, después de verter en una mezcla hielo/agua seguido por extracción con benceno y lavado subsiguiente de la fase orgánica con agua, ácido sulfúrico 5% frío, agua, solución de bicarbonato de sodio 2%, salmuera y finalmente evaporación a sequedad, el intermediario de metanosulfonato. Si se tratara el intermediario de metanosulfonato con  $\text{LiAlH}_4$  en THF y se calentara a reflujo durante 24 hs, se obtendría después de la remoción del solvente, seguido por procesamiento acuoso, el intermediario de alcohol.-----

Si se tratara el intermediario de alcohol con  $\text{CrO}_3$  en piridina a  $40^\circ\text{C}$  durante 9 hs, se obtendría después de verter en agua, seguido por extracción con  $\text{CCl}_4$  y secado subsiguiente de la fase orgánica y evaporación a sequedad, seguido por cromatografía en columna y cristalización, el intermediario de alqueno. Si se tratara el intermediario de alqueno con  $\text{Pd/C}$  en etanol a 10 bar  $\text{H}_2$  y temperatura ambiente, se separara el producto crudo a partir de la mezcla de reacción y luego el intermediario obtenido con  $\text{CrO}_3$  en ácido acético acuoso y agua, se neutralizara la mezcla, se extrajera con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se recrystalizara a partir de  $\text{THF/CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtendría el compuesto del título.-----

#### Paso D-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso G, se obtendría el compuesto del título.-----



**Paso E**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 59 Paso H, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso F**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E con NaCN en etanol 90% bajo reflujo, se agregara agua, se extrajera con  $\text{CHCl}_3$ , se lavara la capa orgánica con ácido sulfúrico 5%,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat., agua, salmuera, se secara sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se destilara, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso G**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso A, se obtendría el compuesto del título. -----

**Paso H**-----

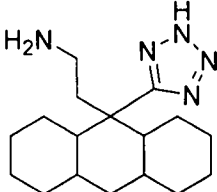
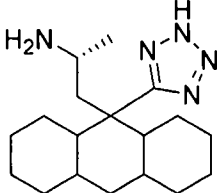
Si se tratara el compuesto del título del Paso G indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 61 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

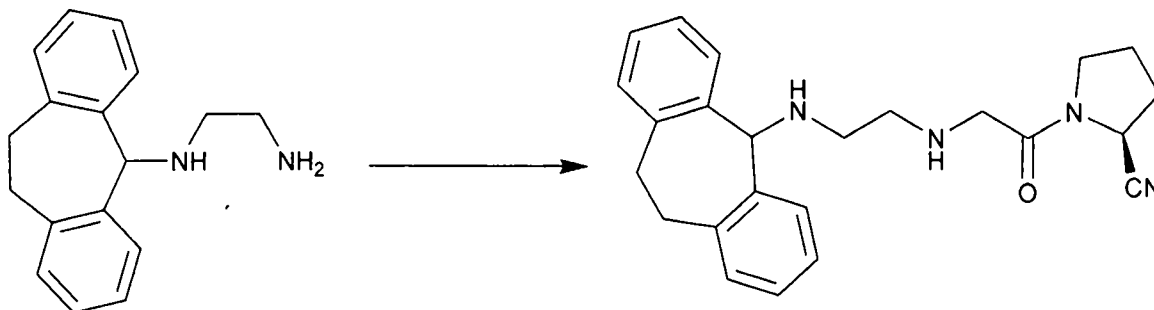
**Paso I**-----

Si se tratara el compuesto del título del Paso H indicado más arriba como se describió en el Ejemplo de preparación 70 Paso B, se obtendría el compuesto del título. -----

**EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1501-1502**-----

Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 1500, excepto usando los sulfamidatos en el Paso G, se obtendría el compuesto del título deseado como sal HCl. -----

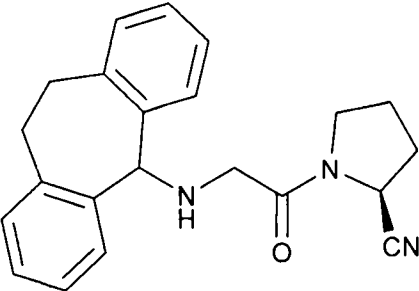
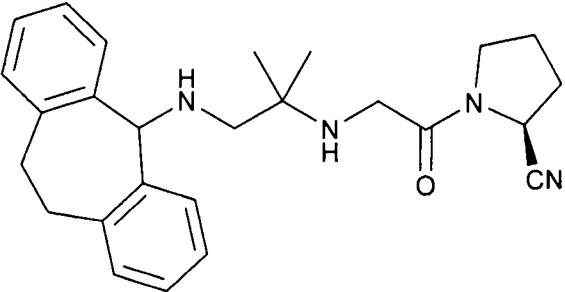
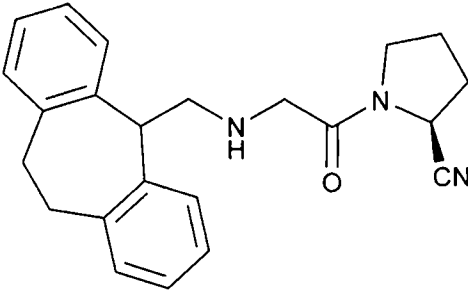
| Ejemplo de preparación | de <u>S</u><br><u>ulfa-</u><br><u>midato</u> | <u>Compuesto del título</u>                                                                                                          |
|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>1501</u>            | 22                                           | <br><chem>NCC12CCCCC1C(C2)C3=NN=NN3</chem>         |
| <u>1502</u>            | 24                                           | <br><chem>N[C@H](C)C12CCCCC1C(C2)C3=NN=NN3</chem> |

**EJEMPLO 1** -----

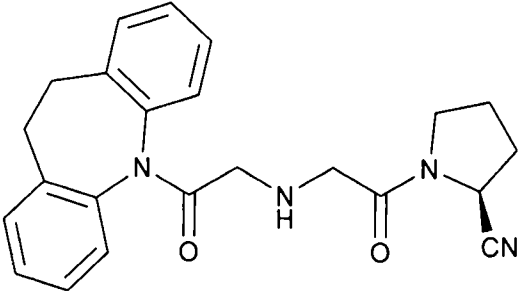
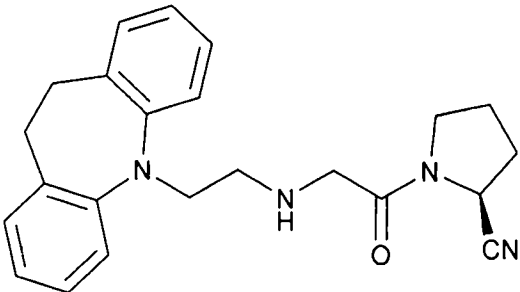
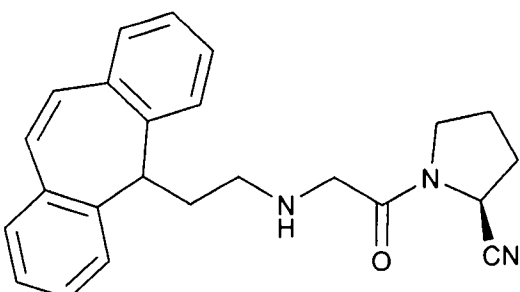
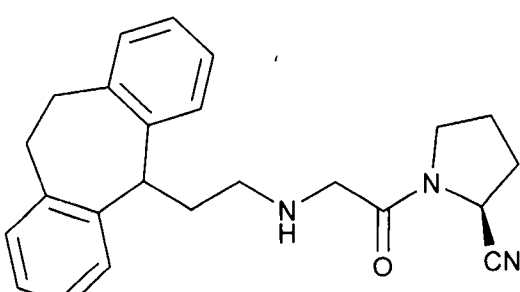
El compuesto del título del Ejemplo de preparación 5 (378 mg) y 419 mg de  $K_2CO_3$  se suspendieron en 3 ml de THF y se enfriaron a  $0^\circ C$ . Se agregó lentamente una solución del Ejemplo de preparación 1 (109 mg) en 1 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ C$  durante 2 hs y luego a T.A. durante la noche. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc y 10 ml de  $H_2O$ , se separó la fase orgánica, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 4:1) para dar el compuesto del título (66 mg; 39%;  $MH^+ = 389$ ).-----

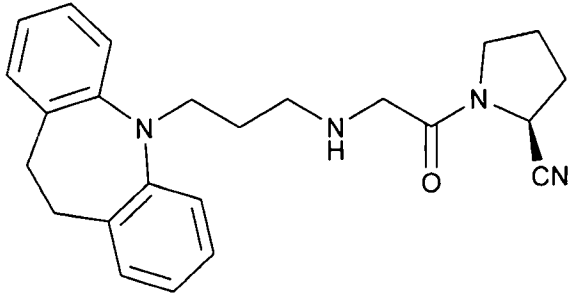
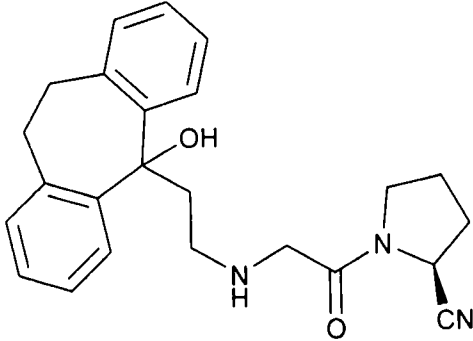
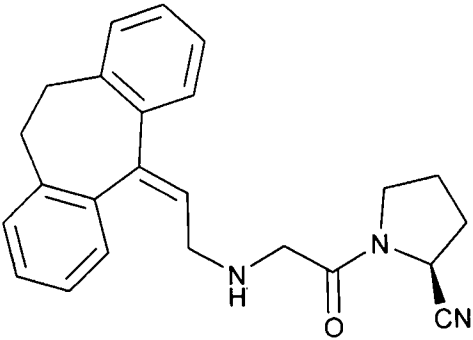
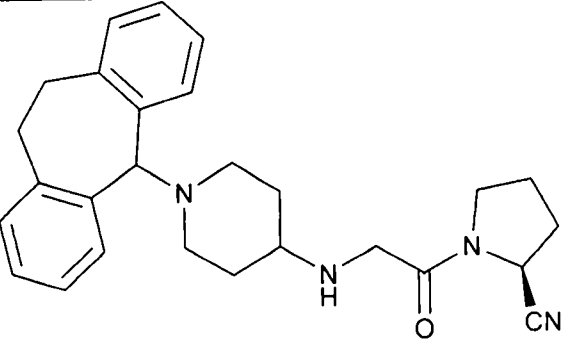
**EJEMPLOS 2-14** -----

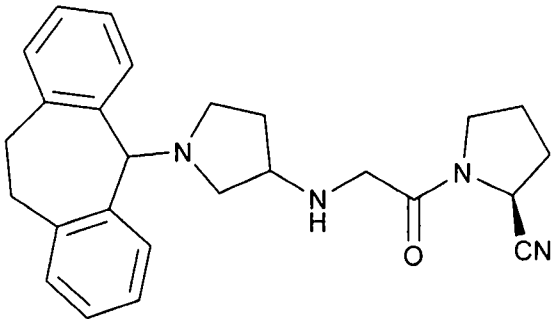
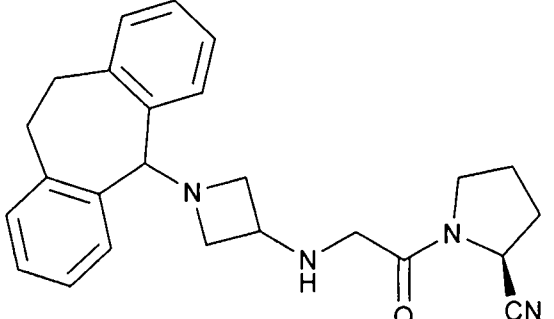
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de preparación indicados en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. ----

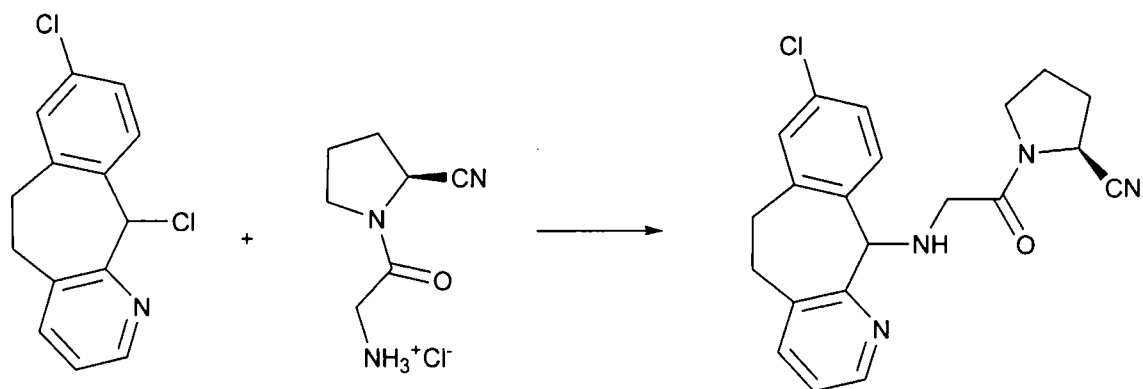
| Ej. | Compuesto<br>Ejemplo<br>de prepa-<br>ración | Compuesto<br>Ejemplo<br>de prepa-<br>ración | Producto                                                                             | 1.<br>Rendi-<br>miento<br>2. $MH^+$ |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 2   | 1                                           | 6                                           |    | 1.17%<br>2.346                      |
| 3   | 1                                           | 7                                           |   | 1.8%<br>2.417                       |
| 4   | 1                                           | 13                                          |  | 1.19%<br>2.360                      |

423

|   |   |         |      |                                                                                      |                |
|---|---|---------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 5 | 1 | 14<br>B | Paso |    | 1.18%<br>2.389 |
| 6 | 1 | 14      |      |   | 1.15%<br>2.375 |
| 7 | 1 | 15<br>C | Paso |  | 1.8%<br>2.372  |
| 8 | 1 | 15      |      |  | 1.8%<br>2.374  |

|    |   |              |                                                                                      |                |
|----|---|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 9  | 1 | 16           |    | 1.16%<br>2.389 |
| 10 | 1 | 17 Paso<br>D |   | 1.7%<br>2.390  |
| 11 | 1 | 17           |  | 1.8%<br>2.372  |
| 12 | 1 | 10           |  | 1.16%<br>2.429 |

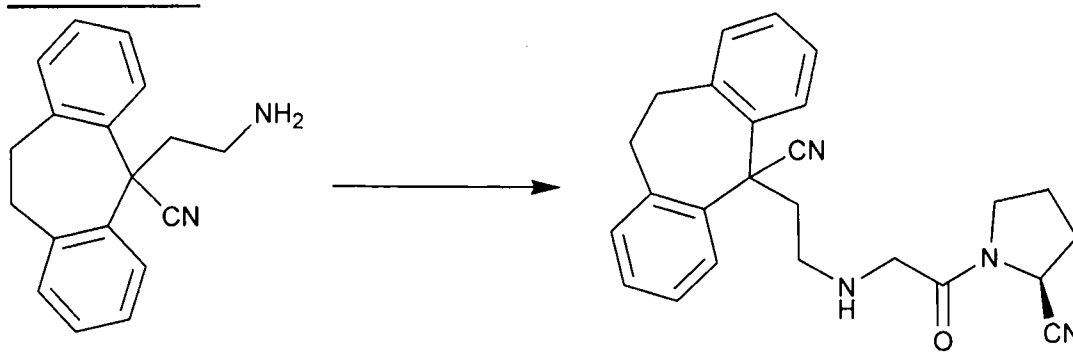
|    |   |    |                                                                                     |                        |
|----|---|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 13 | 1 | 11 |   | 1.<br>19%<br>2.<br>415 |
| 14 | 1 | 12 |  | 1.<br>19%<br>2.<br>401 |

**EJEMPLO 15**

Se tomó una alícuota del compuesto del título del Ejemplo de preparación 3 y se removió el solvente. El residuo (67 mg) se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,1 ml). Se agregó el compuesto del título del Ejemplo de preparación

90 (71 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 hs. El solvente se removi6 y el residuo se purific6 por TLC preparativa (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (+ 0,1% Trietilamina), 4:1) para dar el compuesto del t6tulo (12 mg; 13%; MH<sup>+</sup> = 381).-----

#### EJEMPLO 16 -----



El compuesto del t6tulo del Ejemplo de preparaci6n 18 Paso B (100 mg) y el Ejemplo de preparaci6n 2 (68 mg) se disolvieron en 2 ml de EtOH y 1 ml de H<sub>2</sub>O. El pH de la soluci6n se ajust6 a pH ~6 agregando una soluci6n 0,1M de HCl y la mezcla se agit6 a T.A. durante 10 min. Despu6s de la adici6n de NaCNBH<sub>3</sub> (24 mg) se mantuvo el pH a pH ~6 por la adici6n de HCl 0,1M y la mezcla se agit6 a T.A. durante la noche. La mezcla se diluy6 con 30 ml de EtOAc y 15 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat./salmuera (1:1), la fase org6nica se separ6, se sec6 sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentr6. El residuo se purific6 por TLC prep. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del t6tulo (25,9 mg; 17%; MH<sup>+</sup> = 399).-----

#### EJEMPLOS 17-47 -----

Siguiendo un procedimiento similar al descripto en el



Ejemplo 16, disolviendo la amina en una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O o MeOH/H<sub>2</sub>O y ajustando el pH to pH ~6-8 por medio de HCl 0,1M, NaOAc 3M o NaOH 1M, excepto que se usaron los compuestos del Ejemplo de preparación indicados en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. En caso de que la reacción no se hubiera completado después de 24 hs según se evaluó por la HPLC, se agregaron aldehído adicional del Ejemplo de preparación 2 u 89 y NaCNBH<sub>3</sub>, y se continuó con la reacción durante otros 1-3 días. -----

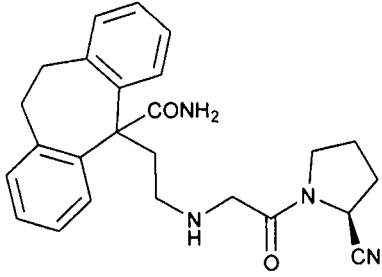
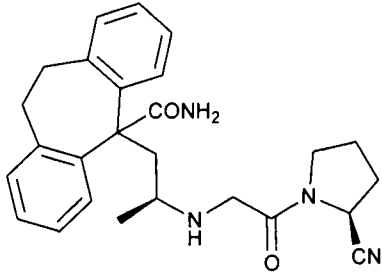
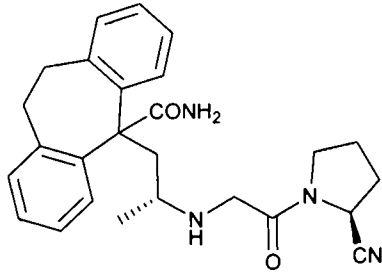
Para los productos obtenidos, se emplearon los siguientes métodos de purificación: -----

Método A: cromatografía sobre sílice usando mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; o -----

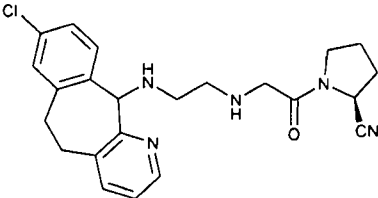
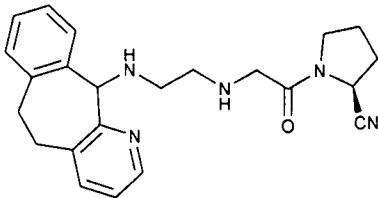
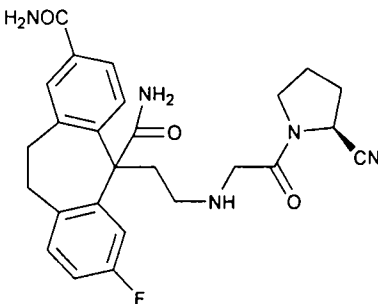
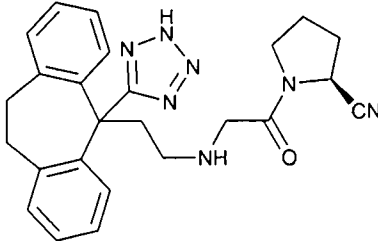
Método B: el producto se precipitó a partir de la mezcla de reacción agregando HCl 1M a pH 1-3 y el precipitado se lavó con MeOH; o-----

Método C: la mezcla de reacción se concentró a la mitad de su volumen y el producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (21,5 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 µM; flujo = 15 ml/min o 10 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 µM; flijo = 3 ml/min) usando acetonitrilo (solvente B; ácido fórmico al 0,1%) and H<sub>2</sub>O (solvente A; ácido fórmico al 0,1%) como eluyentes y un gradiente

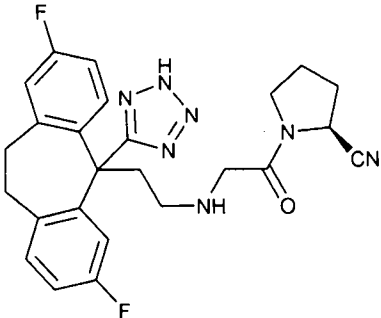
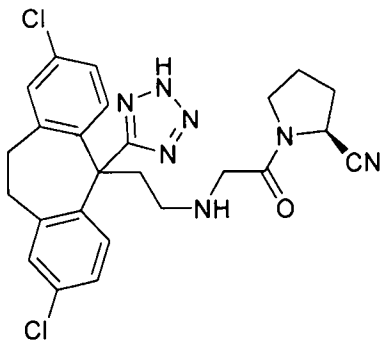
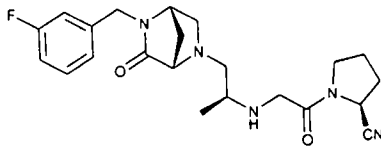
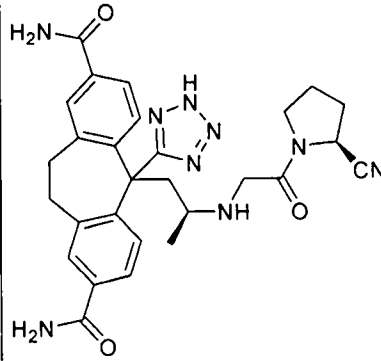
adecuado, con una rampa de solvente B de 0% a 100% durante un período de 18 min.-----

| Ejemplo | Compuesto<br>Ejemplo<br>de prepa-<br>ración | Compuesto<br>Ejemplo<br>de prepa-<br>ración | Método<br>de<br>purifi-<br>cación | Producto                                                                             | 1.<br>Rendi-<br>miento<br>2. MH <sup>+</sup> |
|---------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 17      | 2                                           | 18                                          | A                                 |   | 1.17%<br>2.417                               |
| 18      | 2                                           | 47                                          | A                                 |  | 1.41%<br>2.431                               |
| 19      | 2                                           | 48                                          | A                                 |  | 1.18%<br>2.431                               |

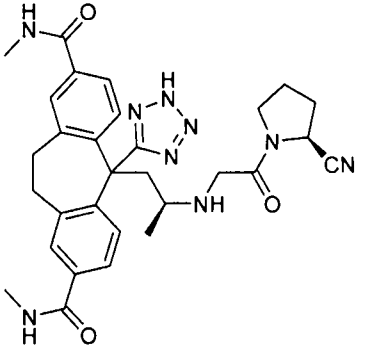
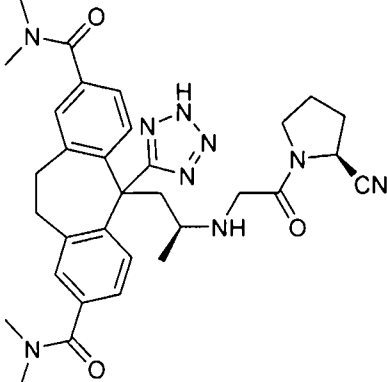
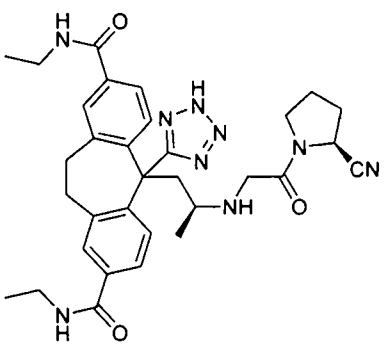
429

|    |   |    |   |                                                                                      |                |
|----|---|----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 20 | 2 | 8  | A |    | 1.25%<br>2.424 |
| 21 | 2 | 9  | A |    | 1.18%<br>2.390 |
| 22 | 2 | 49 | A |  | 1.21%<br>2.478 |
| 23 | 2 | 50 | B |  | 1.30%<br>2.442 |

430

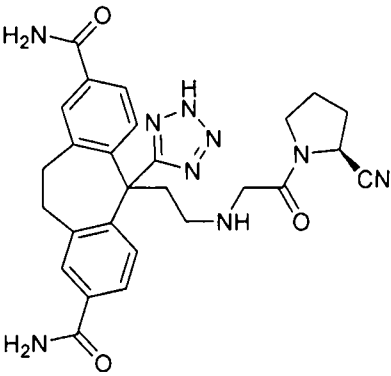
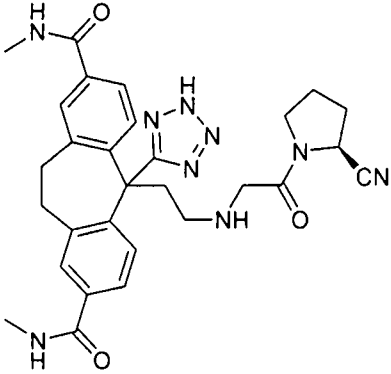
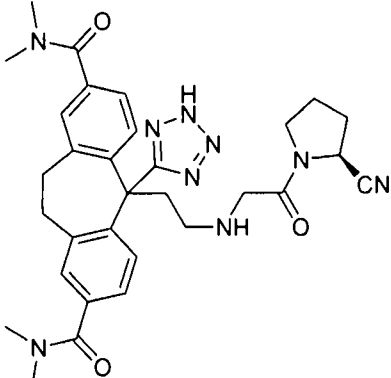
|    |   |     |   |                                                                                      |                |
|----|---|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 24 | 2 | 51  | B |    | 1.5%<br>2.478  |
| 25 | 2 | 87  | B |   | 1.46%<br>2.510 |
| 26 | 2 | 110 | A |  | 1.15%<br>2.414 |
| 27 | 2 | 70  | C |  | 1.36%<br>2.542 |

431

|    |   |    |   |                                                                                      |                |
|----|---|----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 28 | 2 | 72 | C |    | 1.14%<br>2.570 |
| 29 | 2 | 71 | C |   | 1.38%<br>2.598 |
| 30 | 2 | 73 | C |  | 1.21%<br>2.598 |



433

|    |   |    |   |                                                                                      |                |
|----|---|----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 34 | 2 | 56 | C |    | 1.11%<br>2.528 |
| 35 | 2 | 77 | C |   | 1.7%<br>2.556  |
| 36 | 2 | 78 | C |  | 1.10%<br>2.584 |

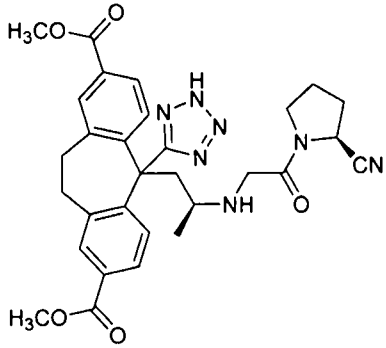
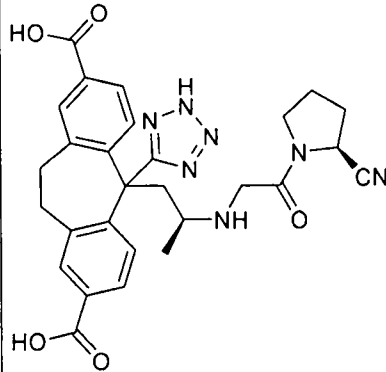
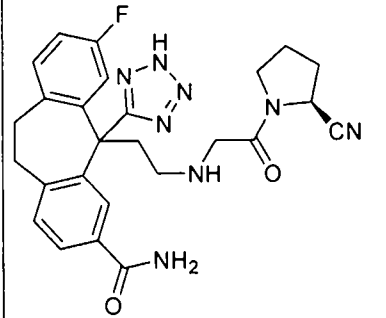
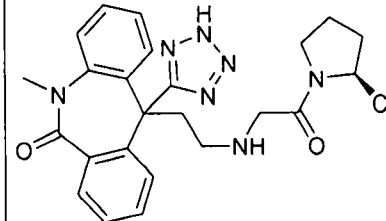
434

|    |   |    |   |                                                                                                                 |                |
|----|---|----|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 37 | 2 | 79 | C | <br><chem>CC(C)NCC(=O)N[C@@H](C)CC1=C2C(=C(C=C1)C(=O)N)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C2=N2N=NN=C2</chem>     | 1.12%<br>2.556 |
| 38 | 2 | 80 | C | <br><chem>CC(C)NCC(=O)N[C@@H](C)CC1=C2C(=C(C=C1)C(=O)N(C)C)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C2=N2N=NN=C2</chem> | 1.43%<br>2.614 |
| 39 | 2 | 81 | C | <br><chem>CC(C)NCC(=O)N[C@@H](C)CC1=C2C(=C(C=C1)C(=O)N(C)C)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C2=N2N=NN=C2</chem> | 1.2%<br>2.573  |





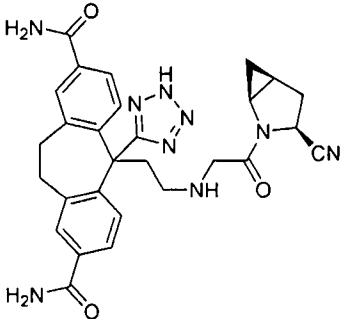
436

|    |   |    |   |                                                                                      |                |
|----|---|----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 43 | 2 | 85 | C |    | 1.60%<br>2.572 |
| 44 | 2 | 86 | C |   | 1.28%<br>2.544 |
| 45 | 2 | 52 | C |  | 1.14%<br>2.503 |
| 46 | 2 | 88 | C |  | 1.2%<br>2.471  |

443

440

437

|    |    |    |   |                                                                                                                                                                               |               |
|----|----|----|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 47 | 89 | 56 | C | <br><chem>NC(=O)c1ccc(cc1)C23CCc4cc(ccc4C2c5nn[nH]5)C(=O)Nc6ccc(cc6)C7C(=O)N(C)C7C#N</chem> | 1.9%<br>2.540 |
|----|----|----|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|

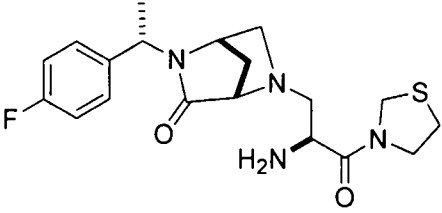
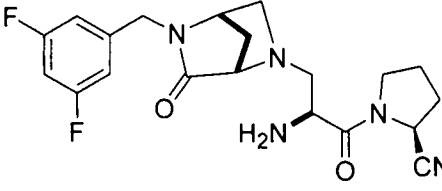
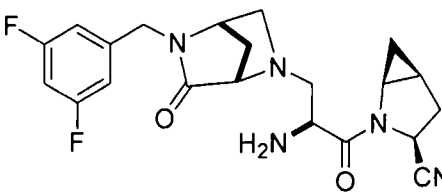
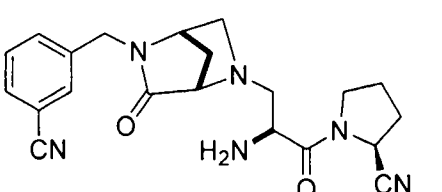
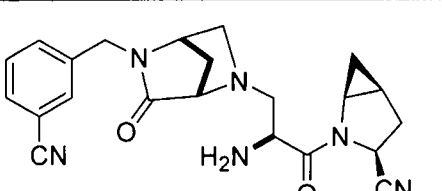
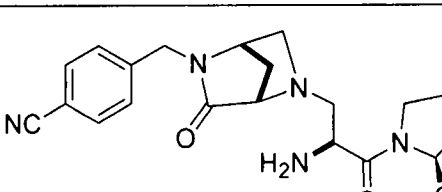
**EJEMPLO 48** -----

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 93 (16 mg) se disolvió en una mezcla de H<sub>2</sub>O (3 ml) y una solución de HCl 4M en dioxano (3 ml). Después de 20 hs se diluyó la mezcla de reacción con tolueno. La capa orgánica se evaporó para dar el compuesto del título (14 mg; 99%; MH<sup>+</sup> = 386). -

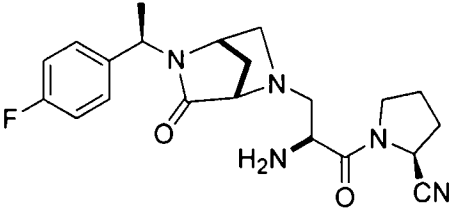
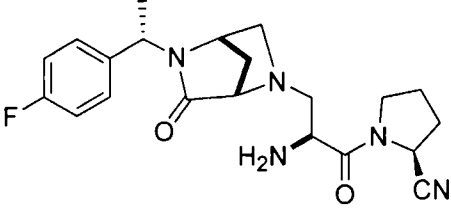
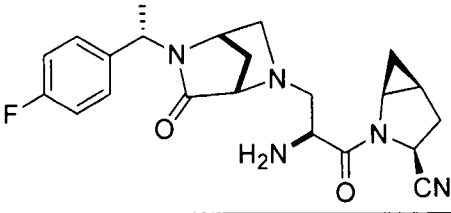
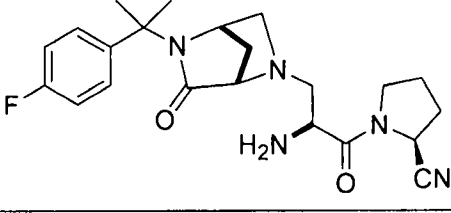
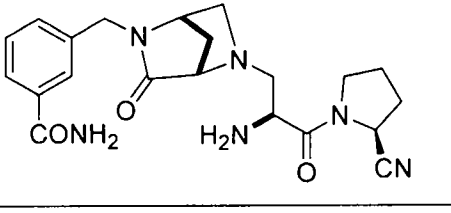
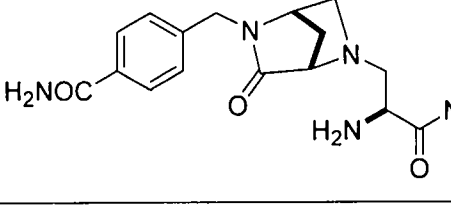
**EJEMPLOS 49-64** -----

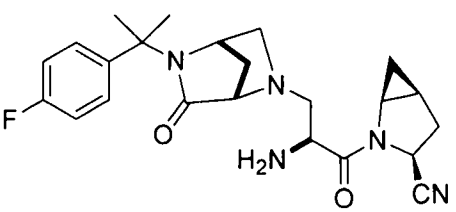
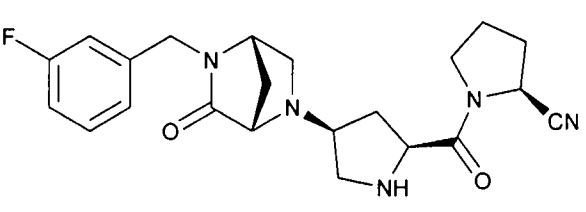
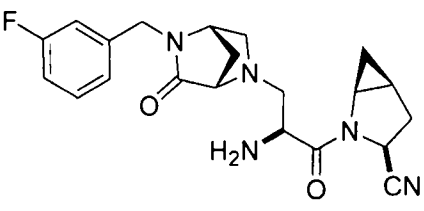
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 48, excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de preparación indicados en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. ----

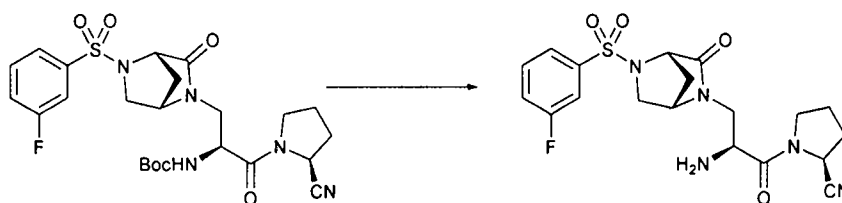
| Ejem-<br>plo | Compuesto<br>Ejemplo de<br>prepa-<br>ración | Producto | 1.<br>Rendi-<br>miento<br>2. MH <sup>+</sup> |
|--------------|---------------------------------------------|----------|----------------------------------------------|
| 49           | 95                                          |          | 1. 77%<br>2. 436                             |

|    |     |                                                                                      |                  |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 50 | 96  |    | 1. 92%<br>2. 393 |
| 51 | 97  |    | 1. 89%<br>2. 404 |
| 52 | 98  |   | 1. 96%<br>2. 416 |
| 53 | 99  |  | 1. 57%<br>2. 393 |
| 54 | 100 |  | 1. 95%<br>2. 404 |
| 55 | 101 |  | 1. 93%<br>2. 393 |

440

|    |     |                                                                                      |                  |
|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 56 | 102 |    | 1. 98%<br>2. 400 |
| 57 | 108 |    | 1. 96%<br>2. 400 |
| 58 | 103 |   | 1. 95%<br>2. 412 |
| 59 | 104 |  | 1. 95%<br>2. 414 |
| 60 | 105 |  | 1. 92%<br>2. 411 |
| 61 | 106 |  | 1. 95%<br>2. 411 |

|    |     |                                                                                     |                  |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 62 | 107 |   | 1. 81%<br>2. 426 |
| 63 | 109 |   | 1. 85%<br>2. 412 |
| 64 | 94  |  | 1. 95%<br>2. 398 |

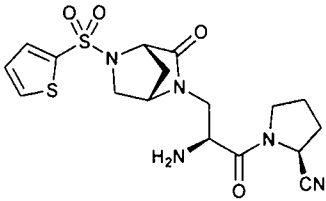
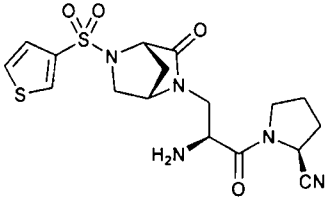
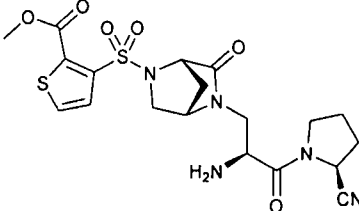
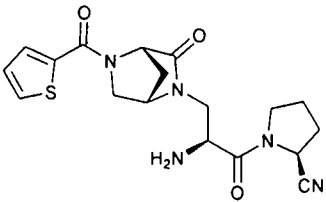
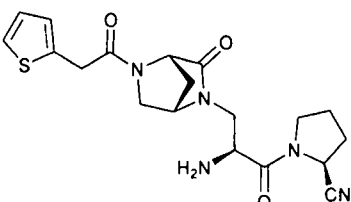
**EJEMPLO 65**

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 113 (13 mg) se trató con HCl 4M en dioxano como se describió en el Ejemplo 47 para dar el compuesto del título (11,2 mg, 98%,  $MH^+ = 436$ ).

**EJEMPLOS 66-75**

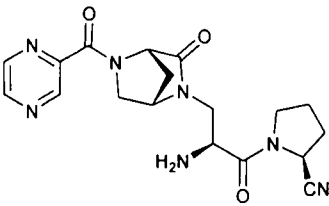
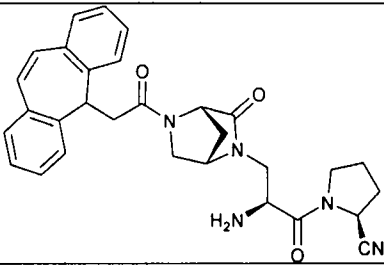
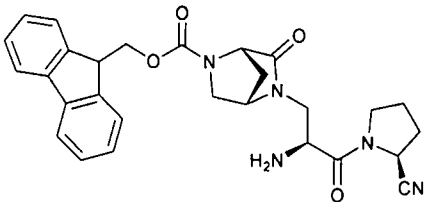
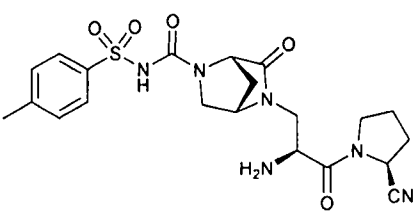
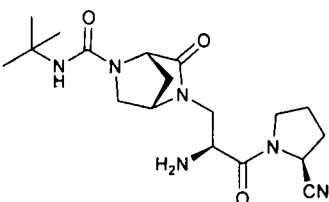
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el

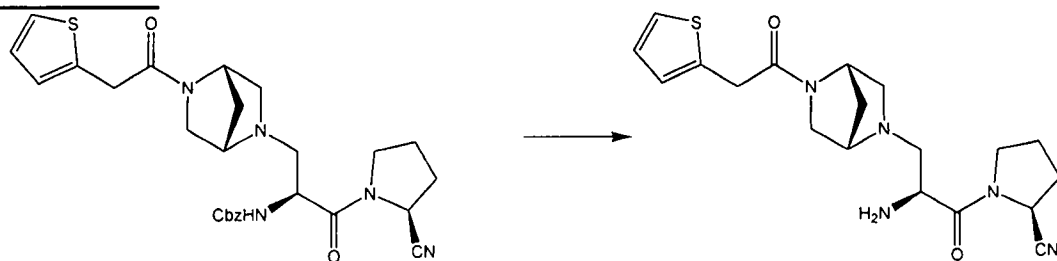
Ejemplo 65, excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de preparación indicados en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. ----

| Ejem-<br>plo | Compuesto<br>Ejemplo de<br>prepara-<br>ción | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. MH <sup>+</sup> |
|--------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 66           | 114                                         |   | 1. 100<br>2. 424                     |
| 67           | 115                                         |  | 1. 33<br>2. 424                      |
| 68           | 116                                         |  | 1. 40<br>2. 482                      |
| 69           | 117                                         |  | 1. 85<br>2. 388                      |
| 70           | 118                                         |  | 1. 96<br>2. 402                      |



443

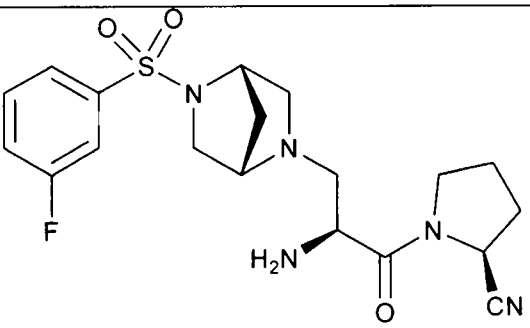
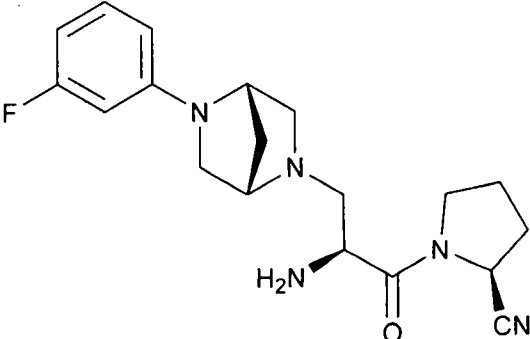
|    |            |                                                                                      |                  |
|----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 71 | 119        |    | 1. 84<br>2. 384  |
| 72 | 122        |    | 1. 30<br>2. 510  |
| 73 | 112 Paso D |   | 1. 50<br>2. 500  |
| 74 | 121        |  | 1. 97<br>2. 475  |
| 75 | 120        |  | 1. 100<br>2. 377 |

**EJEMPLO 76**

El compuesto del título del Ejemplo de preparación 123 (27 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se agregó trimetilsilil yodo (21 mg). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la remoción del solvente se purificó el residuo por TLC preparativa para dar el compuesto deseado ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 4 mg, 20%,  $\text{MH}^+ = 388$ ). -----

# EJEMPLOS 77-78 -----

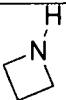
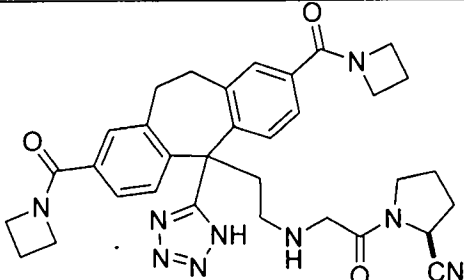
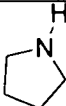
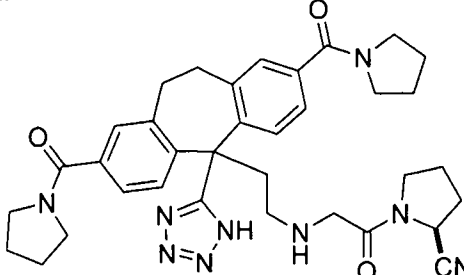
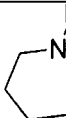
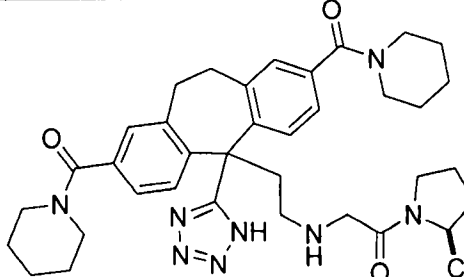
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 76, exceptoq que se usaron los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indica en la Tabla a continuación, se prepararon los siguientes compuestos. ----

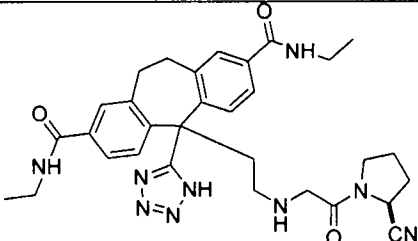
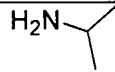
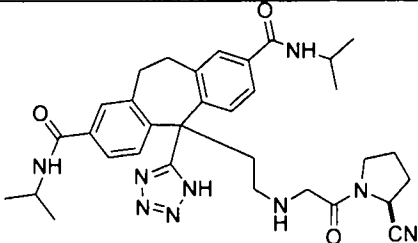
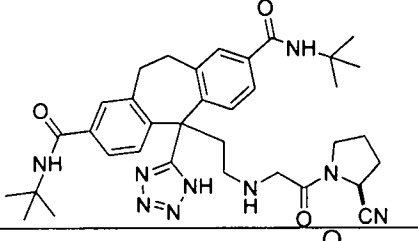
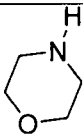
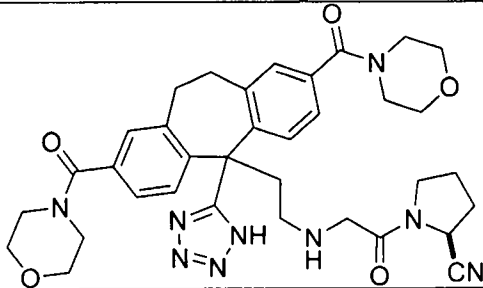
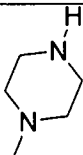
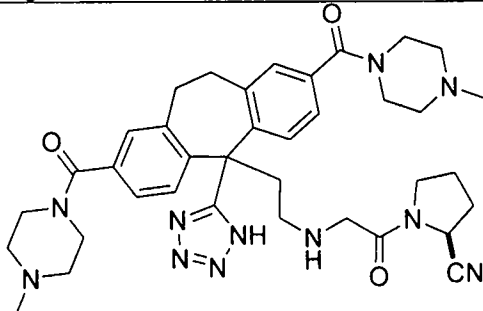
| Ejemplo | Ejemplo de preparación | Producto                                                                             | 1. Rendimiento<br>2. $\text{MH}^+$ |
|---------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 77      | 124                    |  | 1. 10%<br>2. 422                   |
| 78      | 125                    |  | 1. 11%<br>2. 358                   |

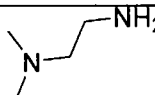
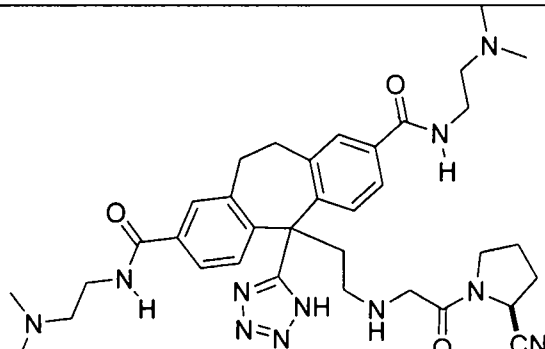
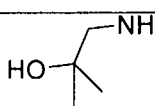
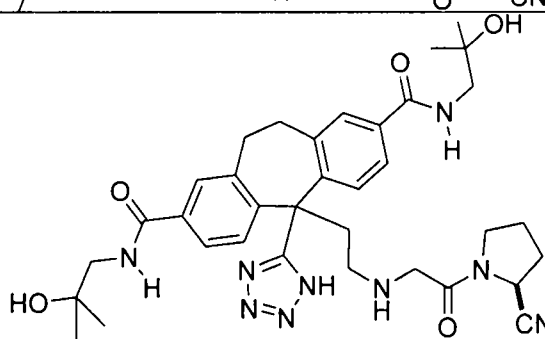
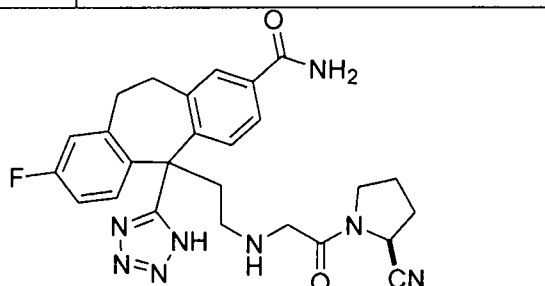
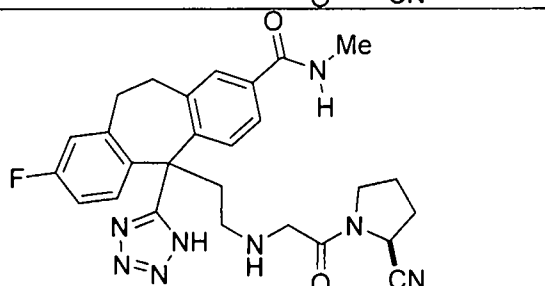
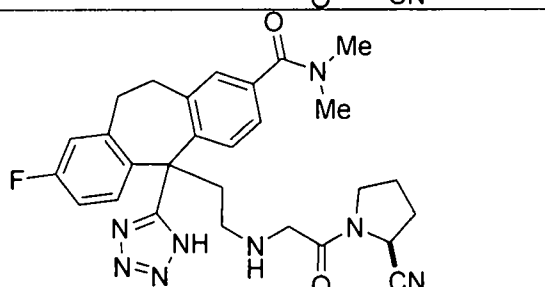
Los Ejemplos 79-99 fueron excluidos intencionalmente. -----

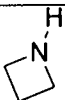
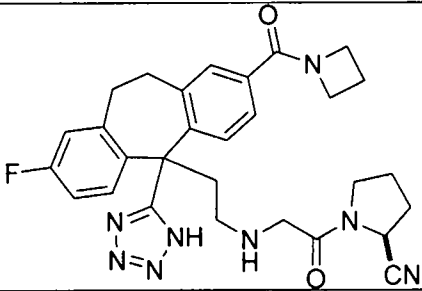
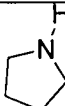
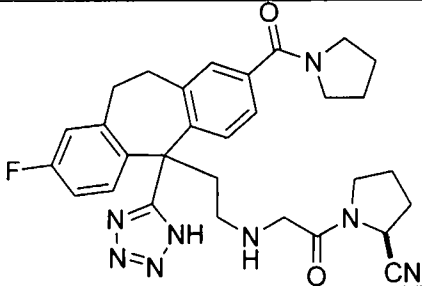
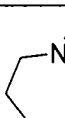
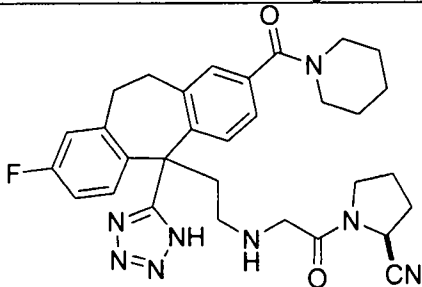
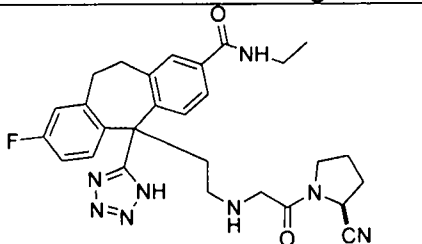
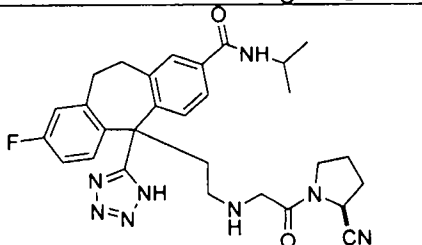
EJEMPLOS 100-184-----

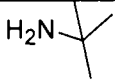
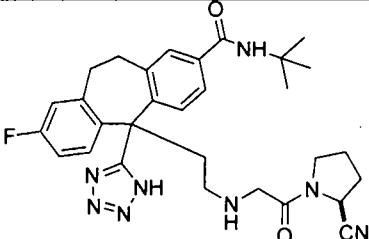
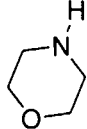
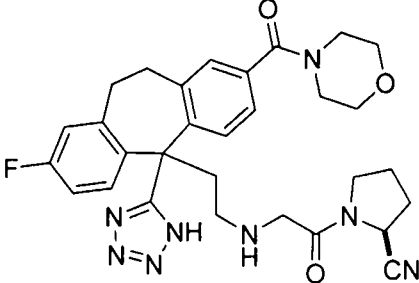
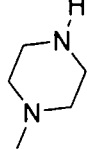
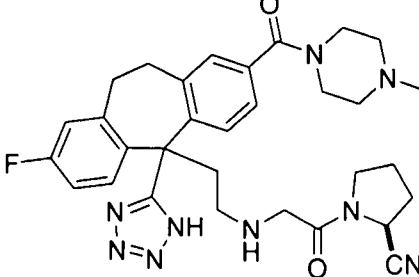
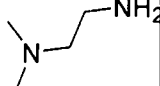
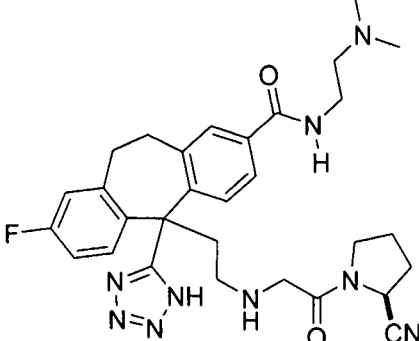
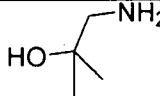
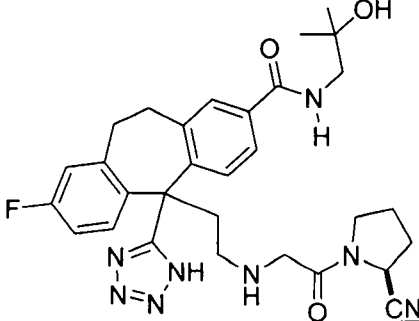
Si se tuvieran que seguir los procedimientos indicados en el Ejemplo de preparación 71 y los Ejemplos 28 o 29 pero usando las aminas, los ácidos carboxílicos y los aldehídos de los Ejemplos de preparación como se indican en la Tabla a continuación, se obtendría el producto indicado. -----

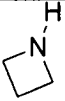
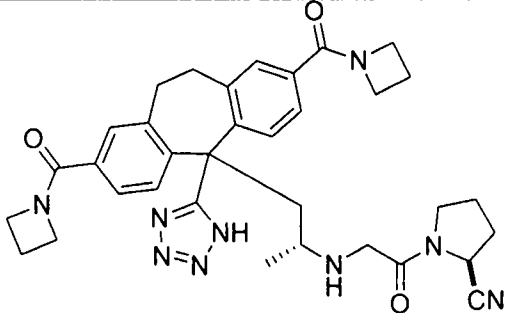
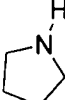
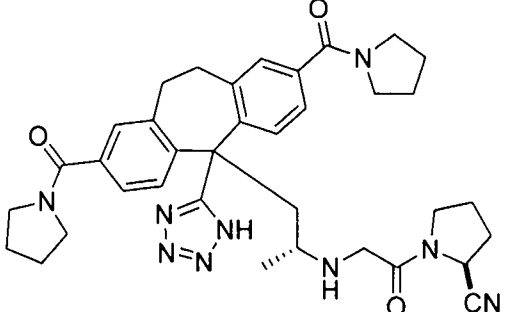
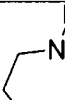
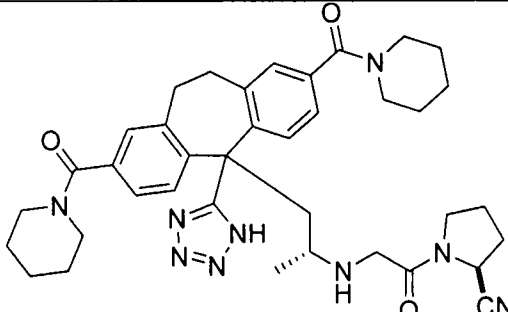
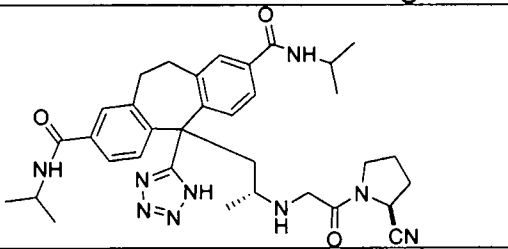
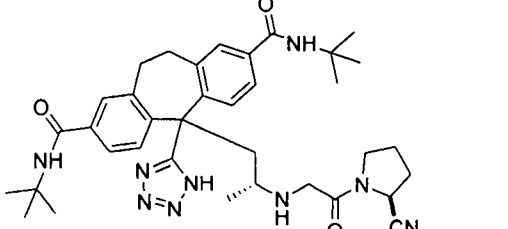
| Ejem-<br>plo # | Amina                                                                               | Ácido<br>carbo-<br>xílico | Alde-<br>hído     | Producto                                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 100            |  | Ej.<br>Prep.<br>62        | Ej.<br>Prep.<br>2 |  |
| 101            |  | Ej.<br>prep.<br>62        | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 102            |  | Ej.<br>prep.<br>62        | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 103 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 104 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 105 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 106 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 107 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

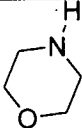
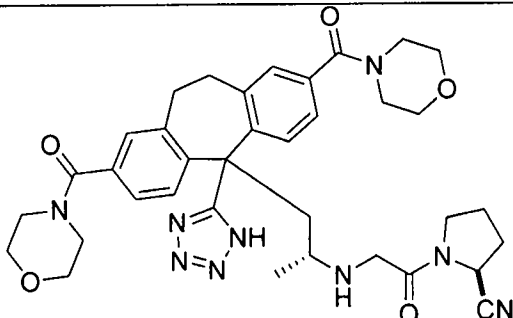
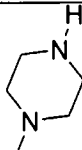
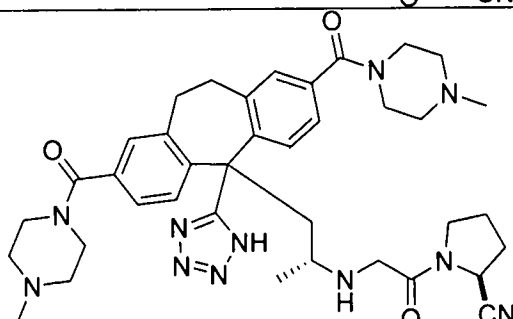
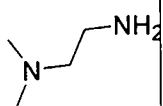
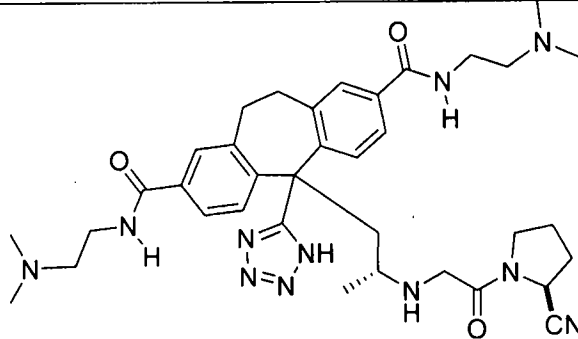
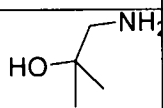
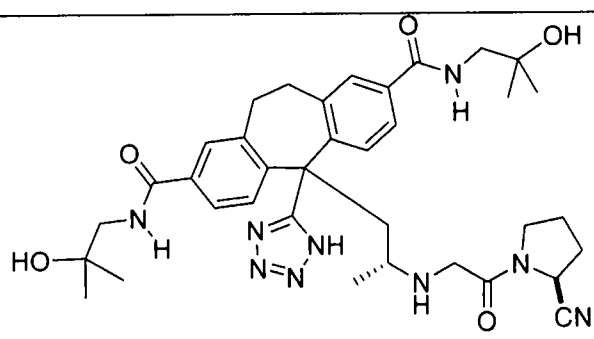
|     |                                                                                   |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 109 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 110 | NH <sub>3</sub>                                                                   | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 111 | MeNH <sub>2</sub>                                                                 | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 112 | (Me) <sub>2</sub> NH                                                              | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

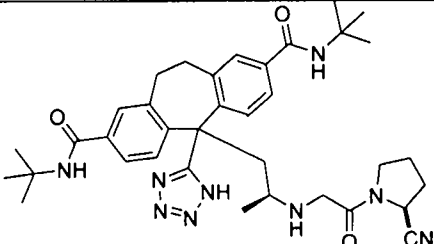
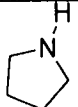
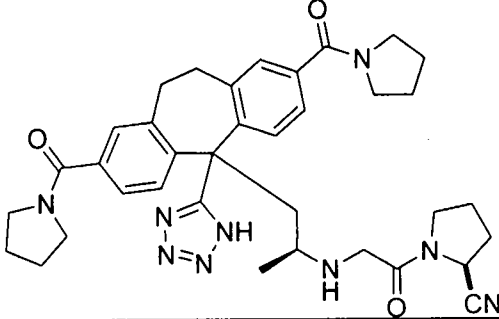
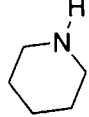
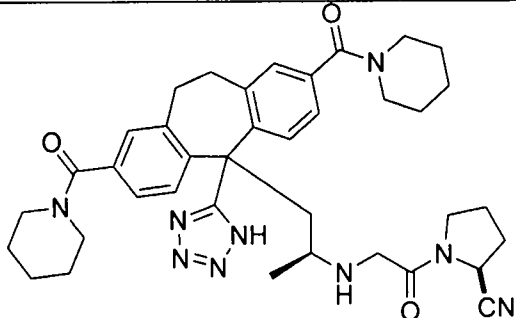
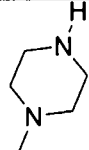
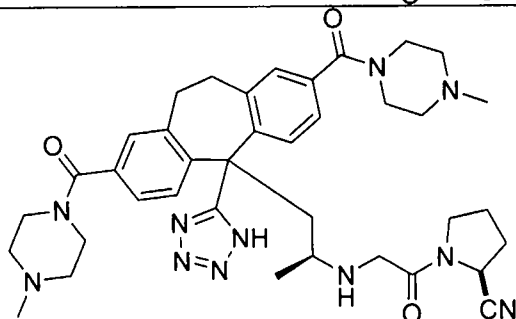
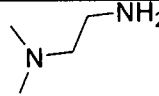
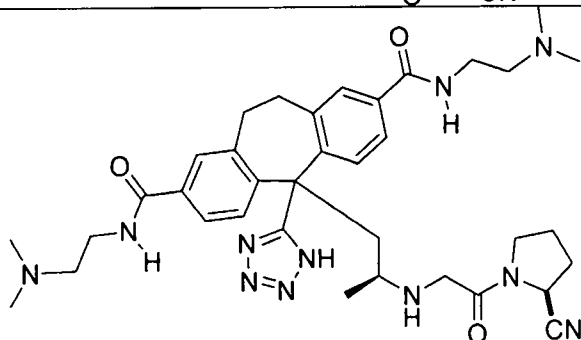
|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 113 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 114 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 115 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 116 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 117 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

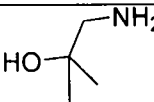
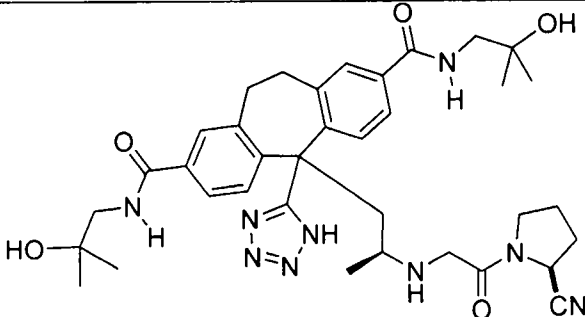
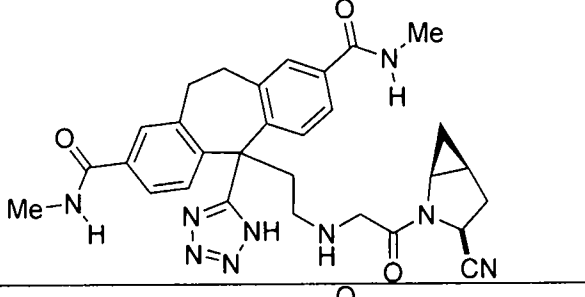
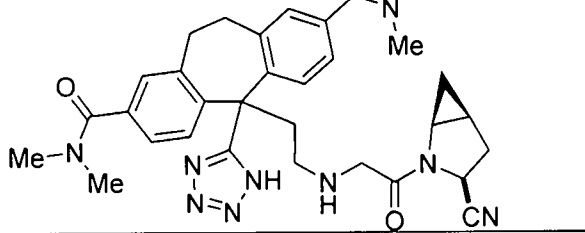
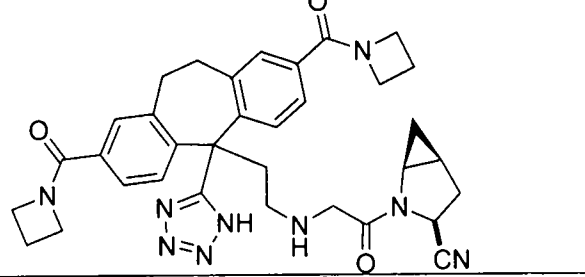
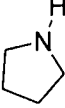
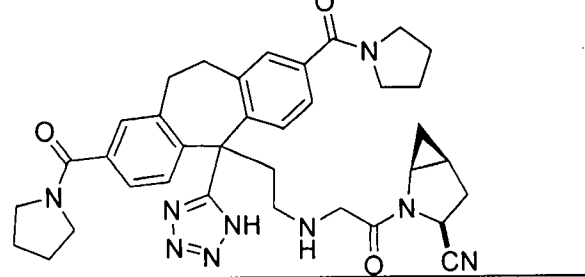
|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 118 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 119 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 120 |   | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 121 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 122 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

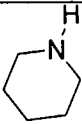
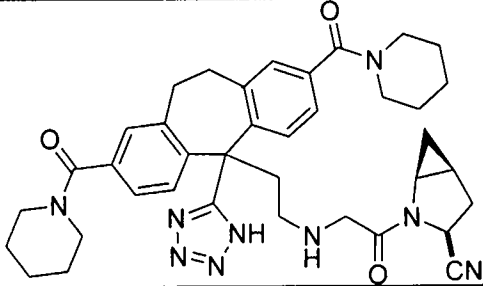
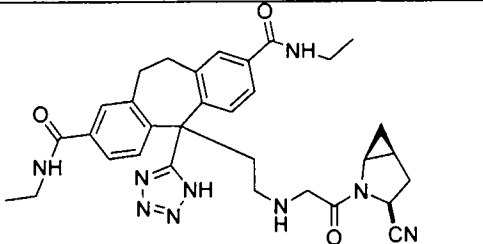
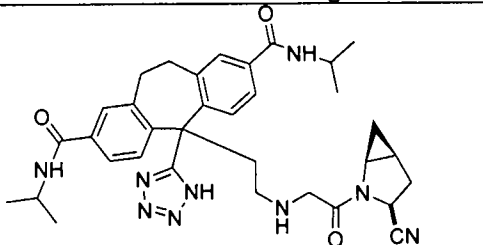
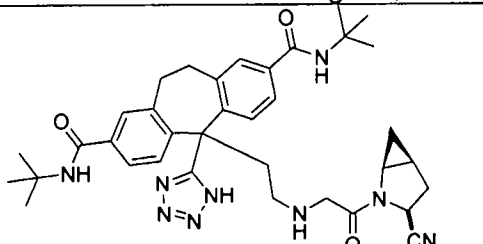
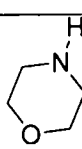
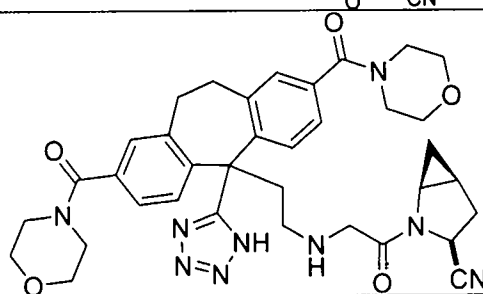
|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 123 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 124 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 125 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 126 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 127 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

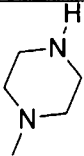
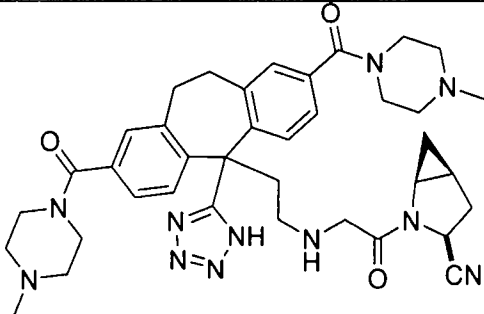
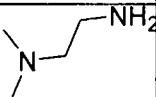
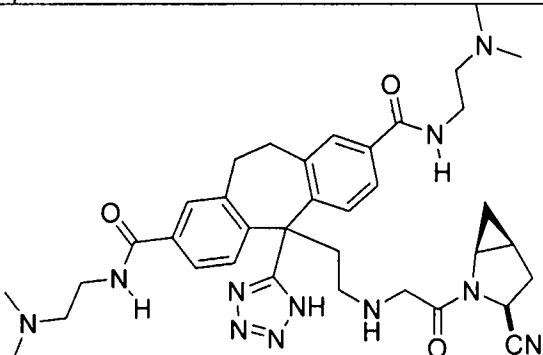
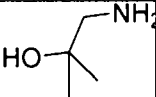
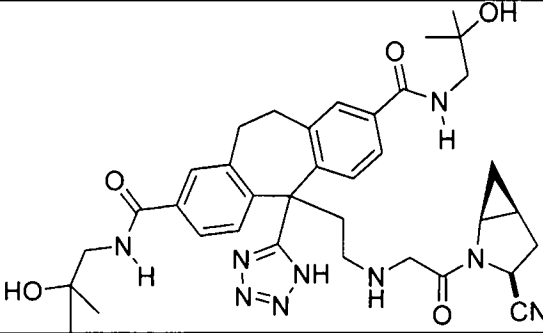
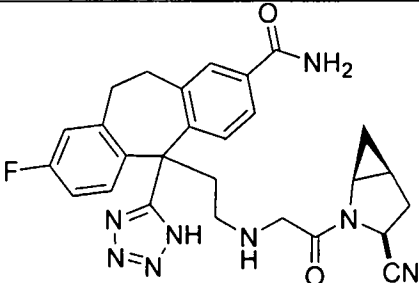


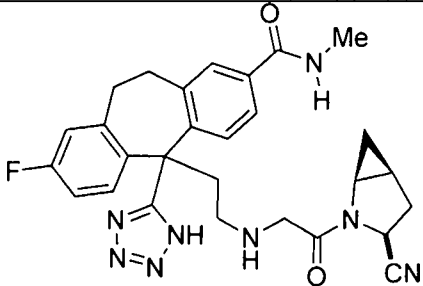
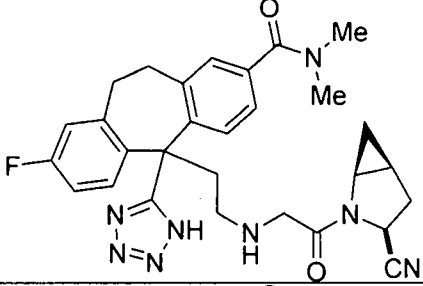
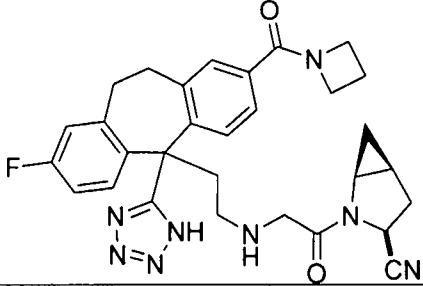
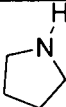
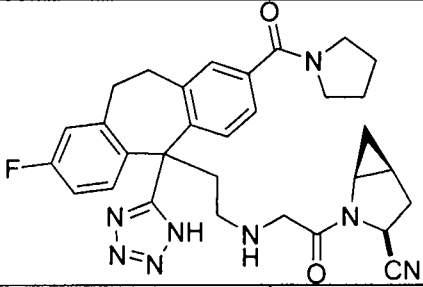
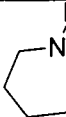
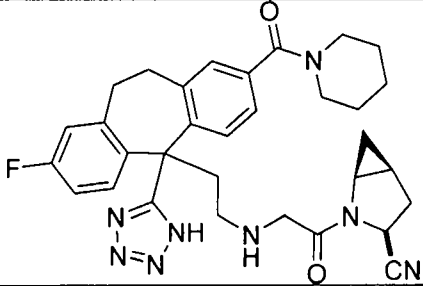
|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 128 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 129 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 130 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 131 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

|     |                                                                                     |                    |                   |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 133 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2 |    |
| 134 |   | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2 |   |
| 135 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |
| 136 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2 |  |

|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>2  |    |
| 138 | MeNH <sub>2</sub>                                                                   | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 139 | (Me) <sub>2</sub> NH                                                                | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 140 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 141 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

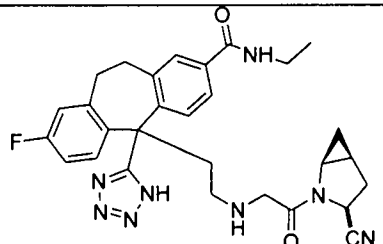
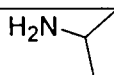
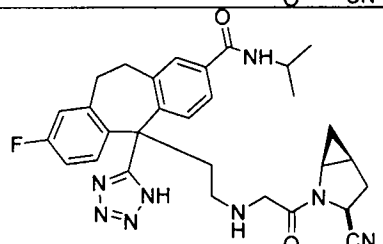
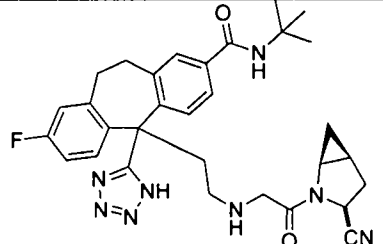
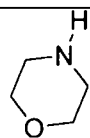
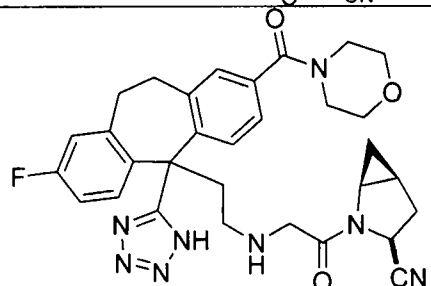
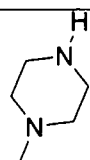
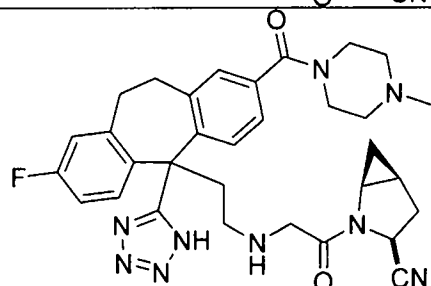
|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 142 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 143 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 144 |   | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 145 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 146 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

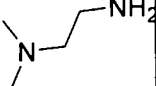
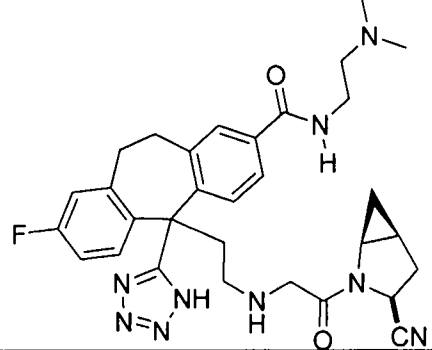
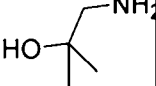
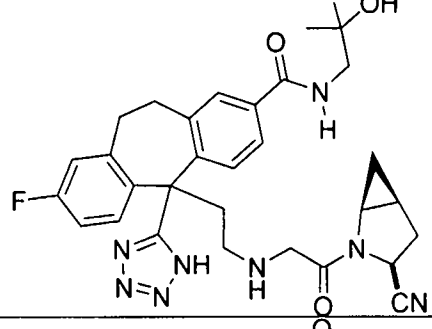
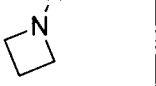
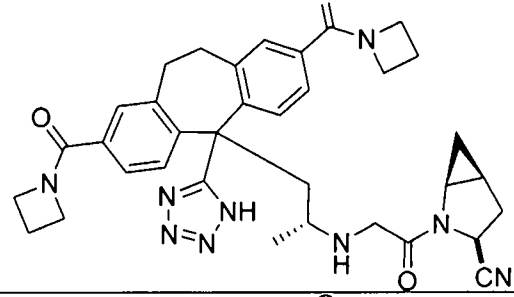
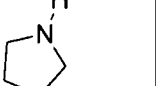
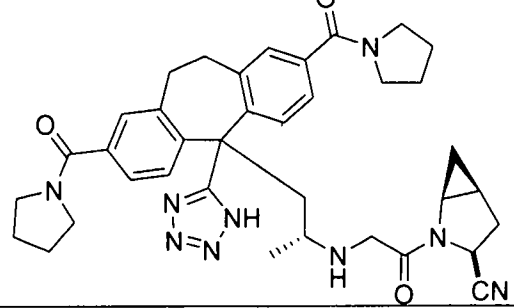
|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 148 |    | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 149 |  | Ej.<br>prep.<br>62 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 150 | NH <sub>3</sub>                                                                     | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 151 | MeNH <sub>2</sub>                                                                   | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 152 | (Me) <sub>2</sub> NH                                                                | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 153 |   | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 154 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 155 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

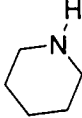
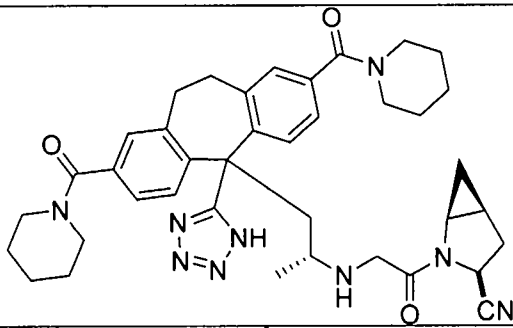
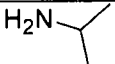
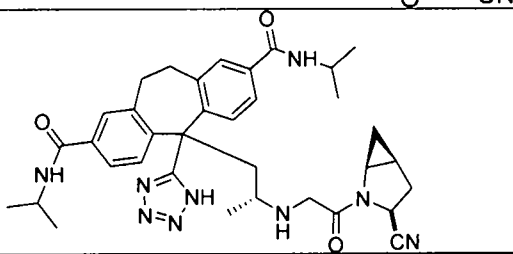
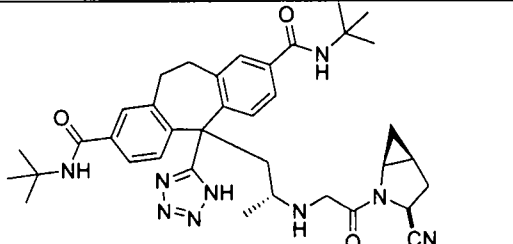
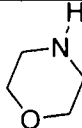
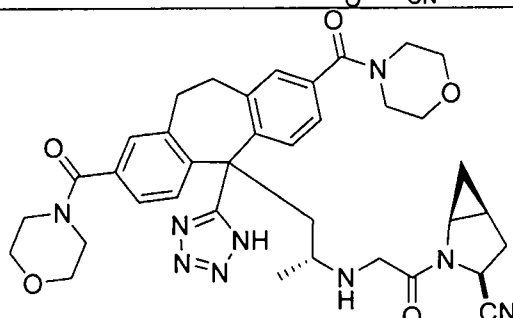
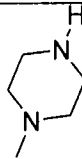
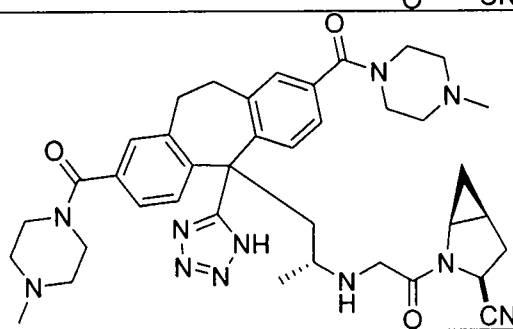
467  
460

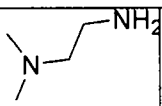
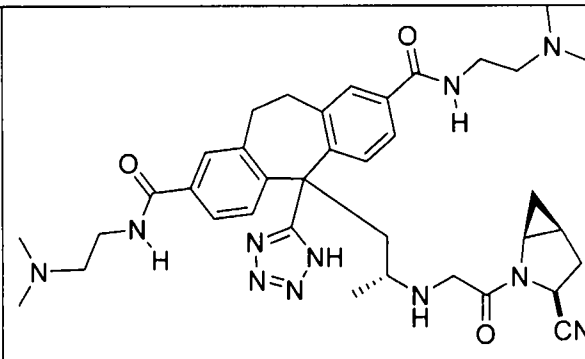
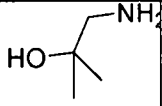
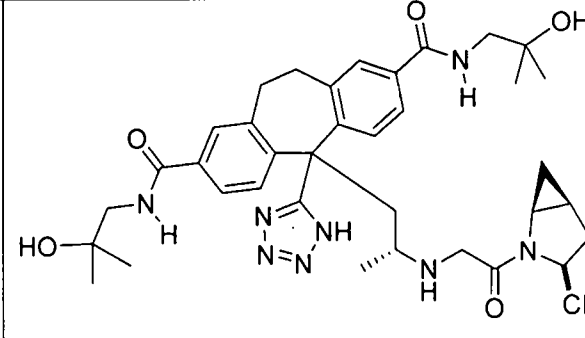
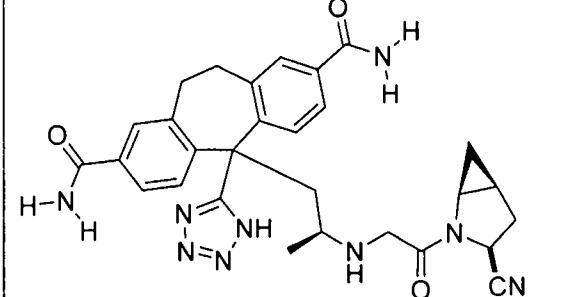
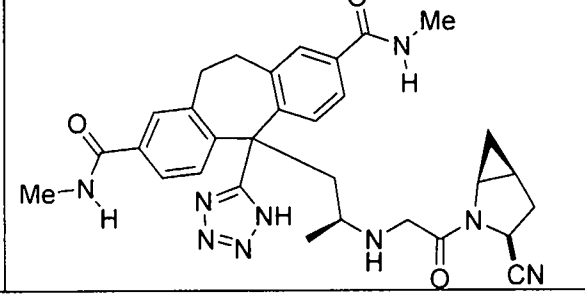
457

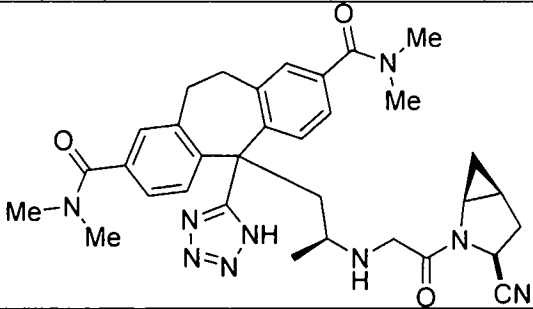
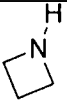
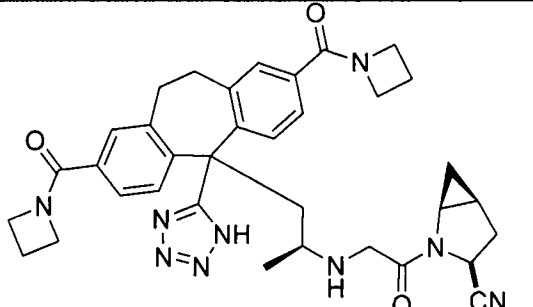
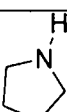
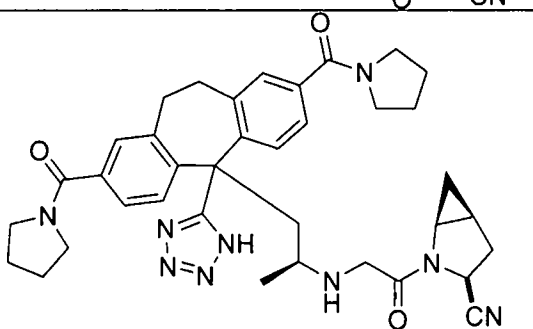
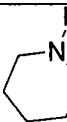
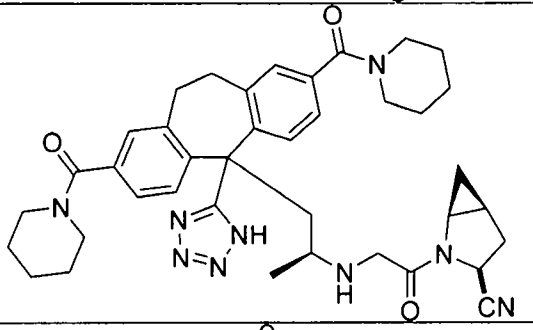
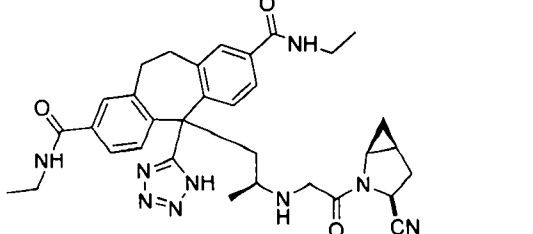
|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 157 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 158 |   | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 159 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 160 |  | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

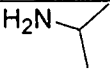
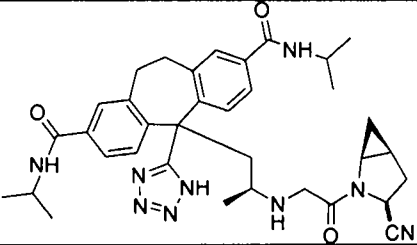
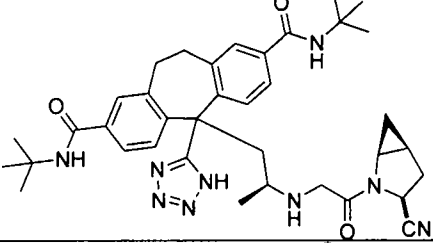
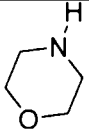
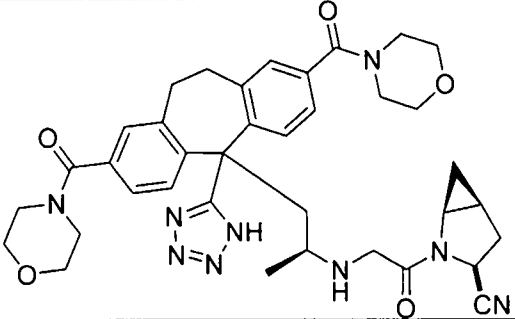
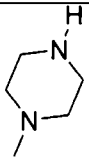
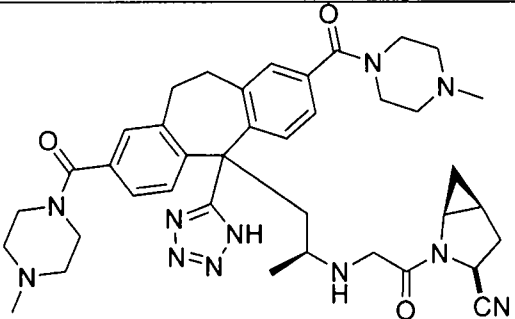
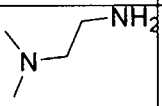
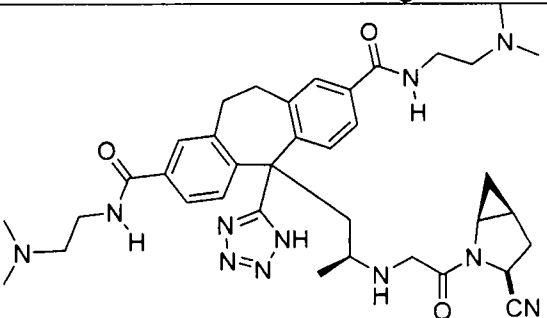
|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 162 |    | Ej.<br>prep.<br>55 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 163 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 164 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

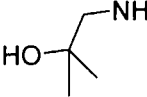
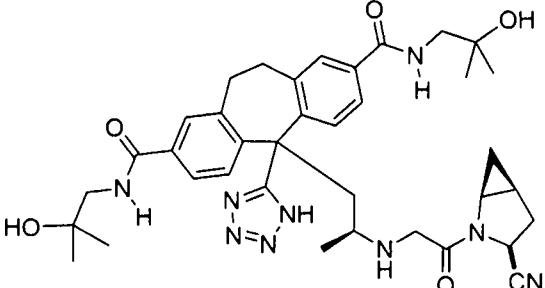


|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 165 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 166 |    | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 167 |   | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 168 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 169 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

|     |                                                                                   |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 170 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 171 |  | Ej.<br>prep.<br>65 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 172 | NH <sub>3</sub>                                                                   | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 173 | MeNH <sub>2</sub>                                                                 | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 | (Me) <sub>2</sub> NH                                                                | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 175 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 176 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 177 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 178 | H <sub>2</sub> N                                                                    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

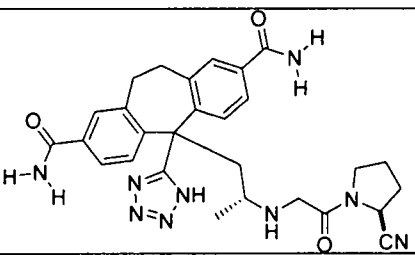
|     |                                                                                     |                    |                    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 179 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 180 |    | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |    |
| 181 |   | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |   |
| 182 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
| 183 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |

|     |                                                                                   |                    |                    |                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 184 |  | Ej.<br>prep.<br>61 | Ej.<br>prep.<br>89 |  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|

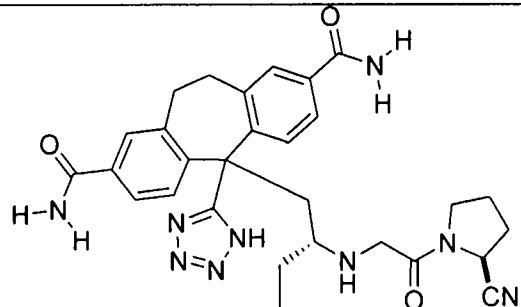
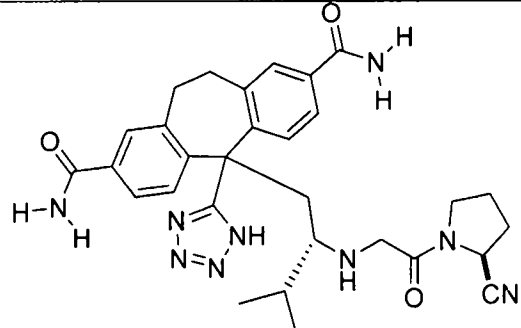
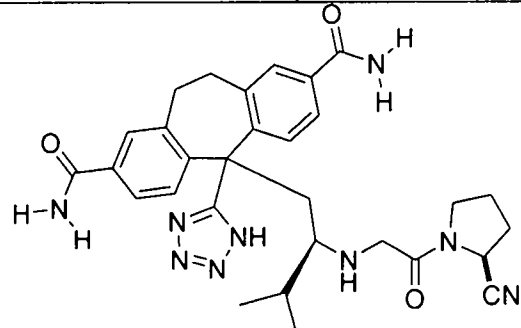
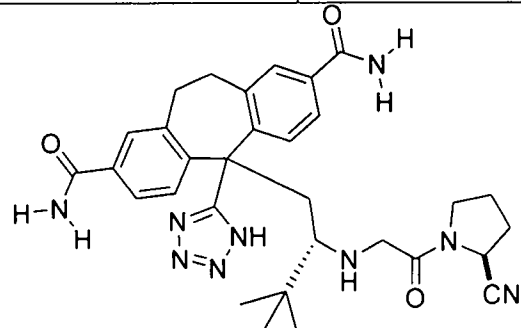
Los Ejemplos 185-199 fueron excluidos intencionalmente. ---

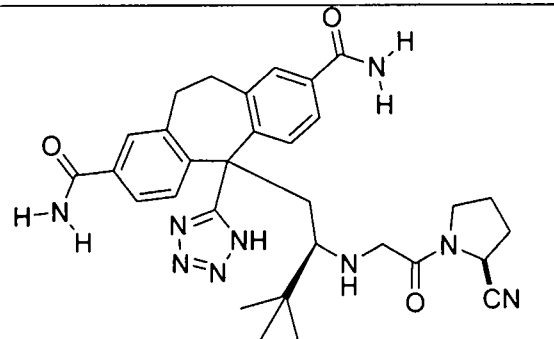
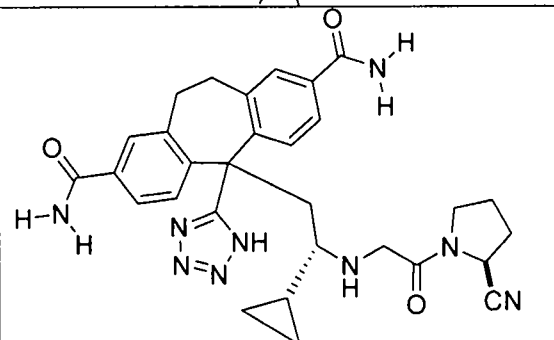
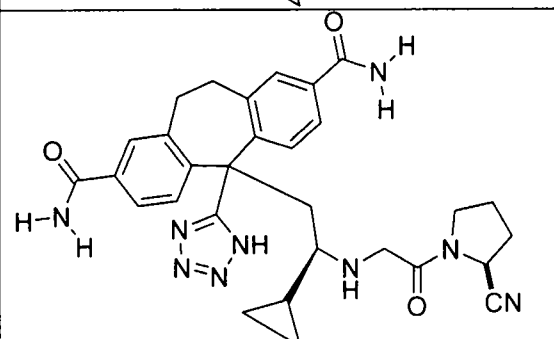
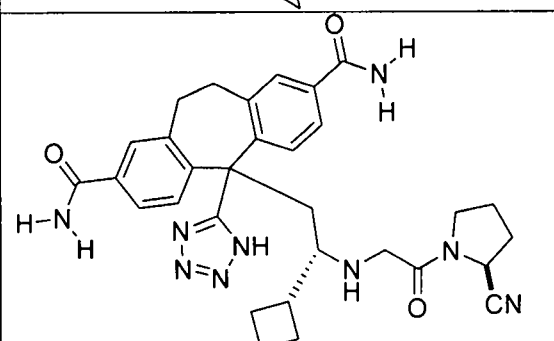
**EJEMPLOS 200-389** -----

Si se siguieran los procedimientos indicados en los Ejemplos 28 o 29 excepto usando los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto indicado. -----

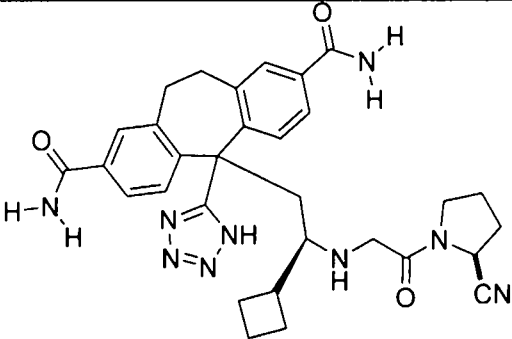
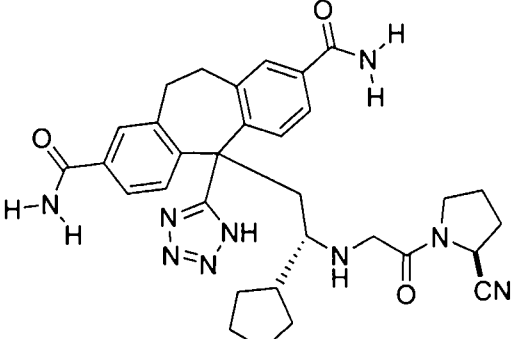
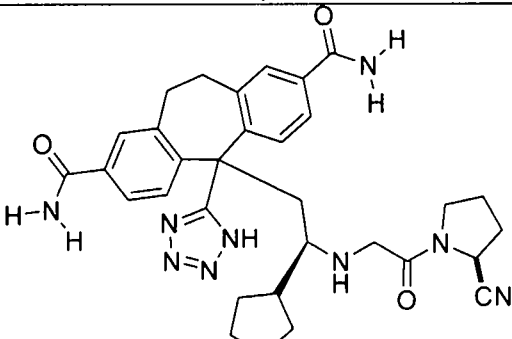
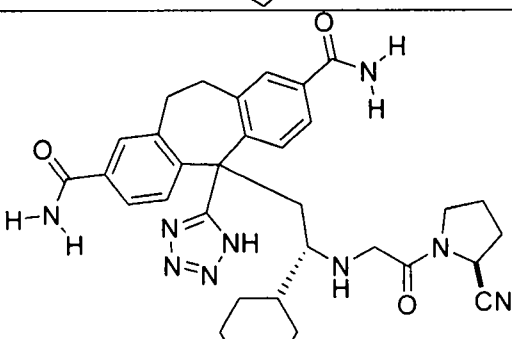
| Ejem-<br>plo | Ejemplo<br>de<br>prepara-<br>ción | Ejemplo de<br>prepa-<br>ración | Producto                                                                             |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 200          | 200                               | 2                              |  |

464

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 201 | 201 | 2 |    |
| 202 | 202 | 2 |   |
| 203 | 203 | 2 |  |
| 204 | 204 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 205 | 205 | 2 |    |
| 206 | 206 | 2 |   |
| 207 | 207 | 2 |  |
| 208 | 208 | 2 |  |

466

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 | 209 | 2 |    |
| 210 | 210 | 2 |   |
| 211 | 211 | 2 |  |
| 212 | 212 | 2 |  |

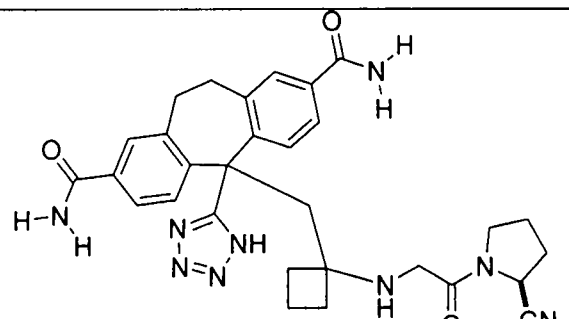
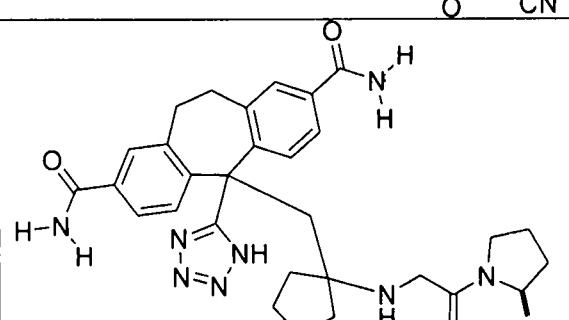
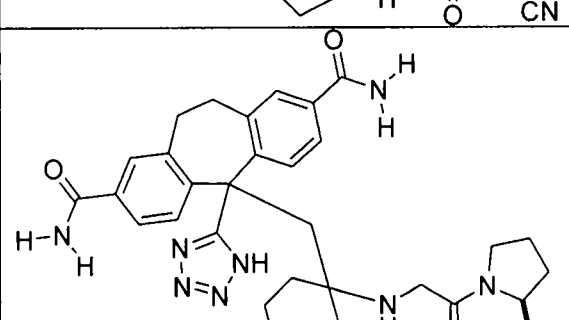
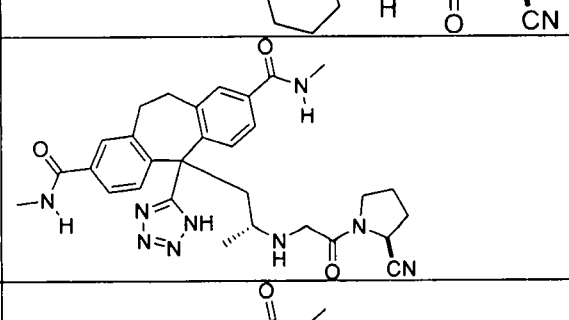
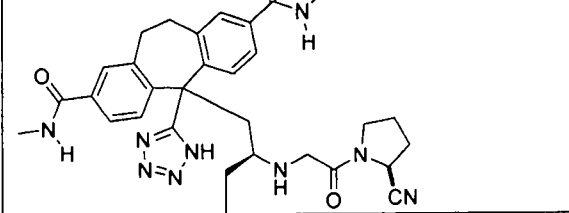


473  
470

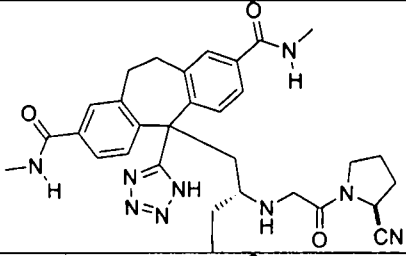
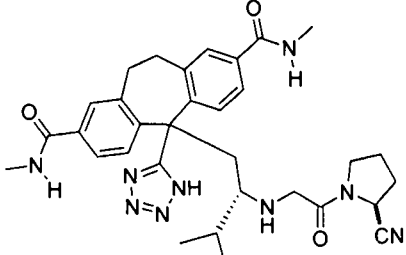
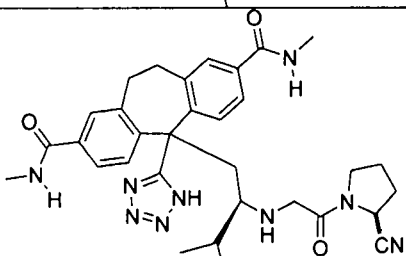
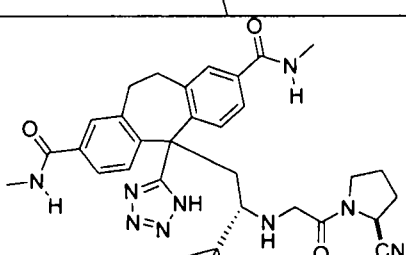
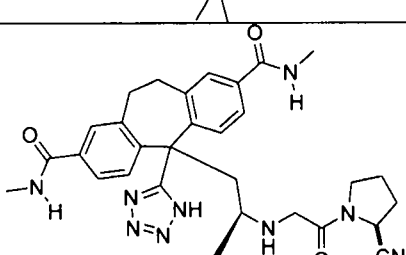
467

|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 213 | 213 | 2 |  |
| 214 | 214 | 2 |  |
| 215 | 215 | 2 |  |

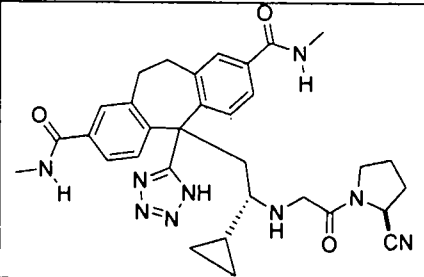
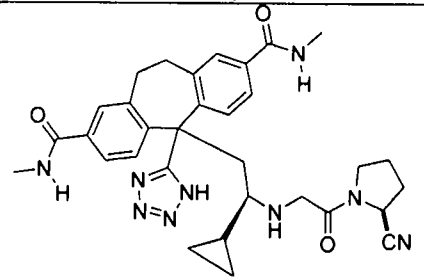
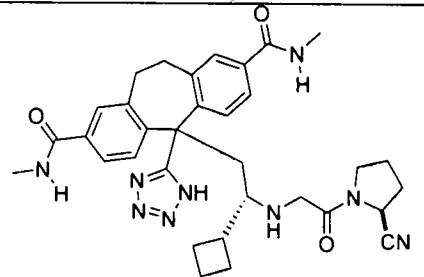
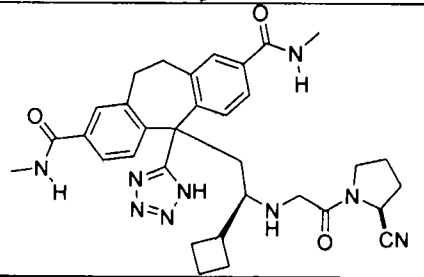
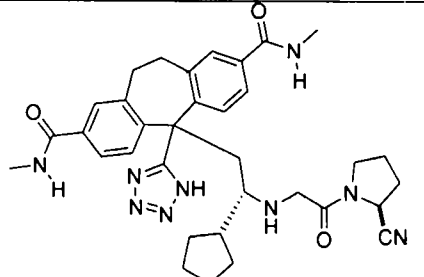
|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 216 | 216 | 2 |  |
| 217 | 217 | 2 |  |
| 218 | 218 | 2 |  |
| 219 | 219 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 220 | 220 | 2 |    |
| 221 | 221 | 2 |   |
| 222 | 222 | 2 |  |
| 223 | 223 | 2 |  |
| 224 | 224 | 2 |  |

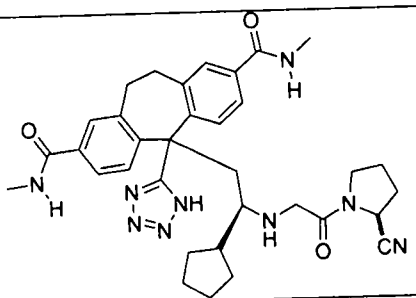
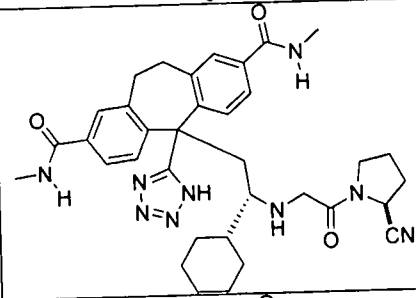
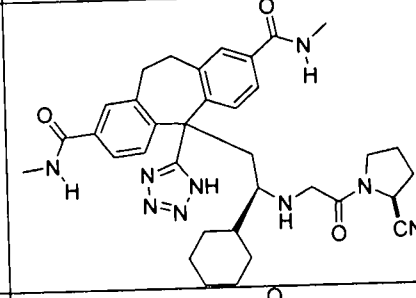
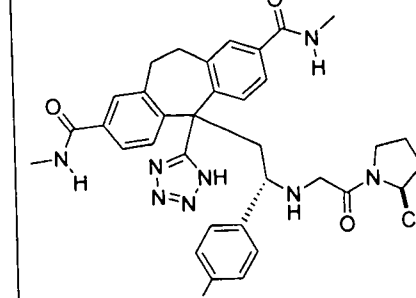
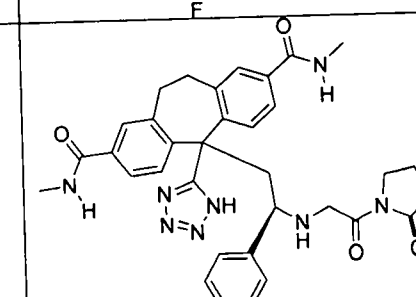
470

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 | 225 | 2 |    |
| 226 | 226 | 2 |    |
| 227 | 227 | 2 |   |
| 228 | 228 | 2 |  |
| 229 | 229 | 2 |  |

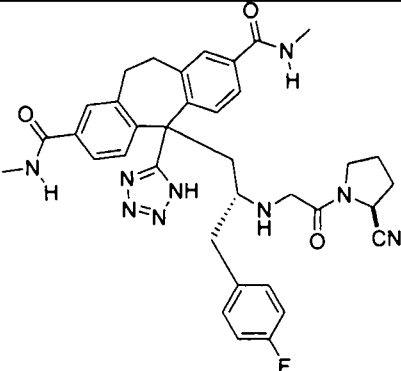
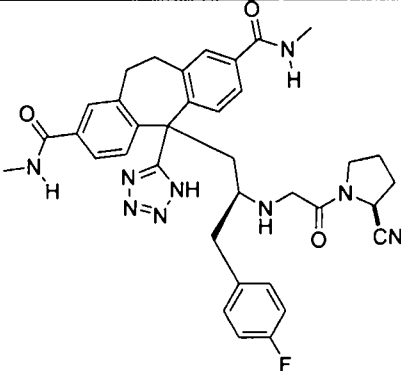
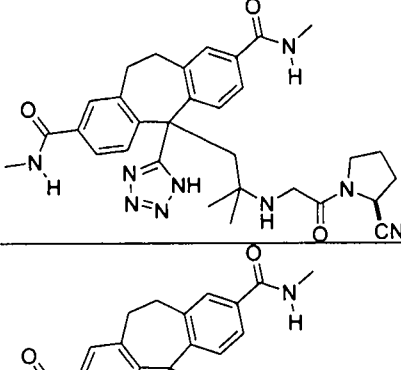
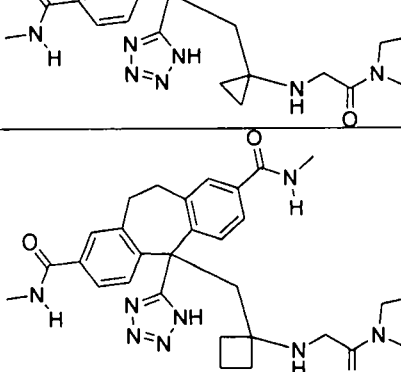
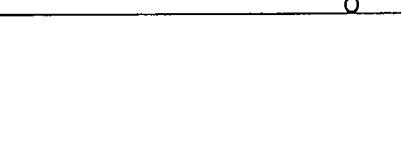
471

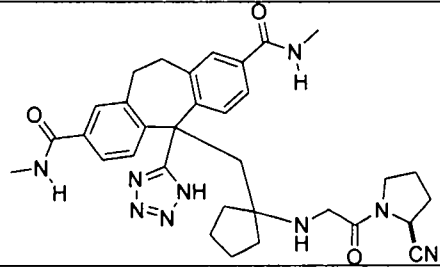
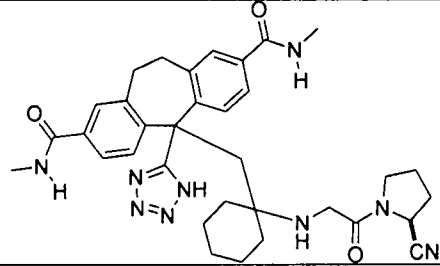
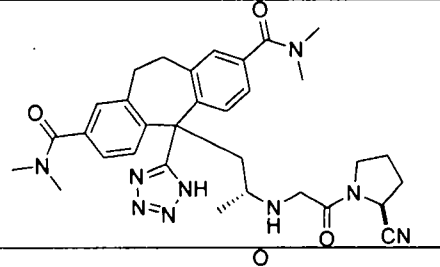
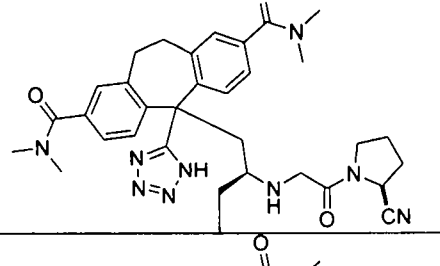
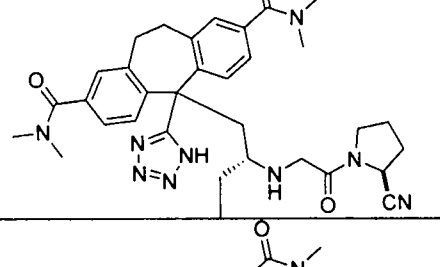
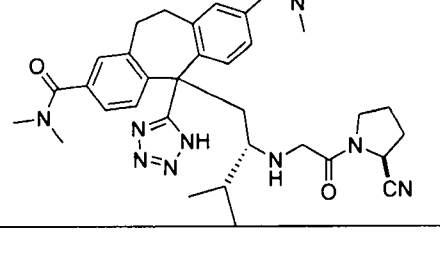
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 230 | 230 | 2 |    |
| 231 | 231 | 2 |    |
| 232 | 232 | 2 |   |
| 233 | 233 | 2 |  |
| 234 | 234 | 2 |  |

472

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 235 | 235 | 2 |    |
| 236 | 236 | 2 |    |
| 237 | 237 | 2 |   |
| 238 | 238 | 2 |  |
| 239 | 239 | 2 |  |

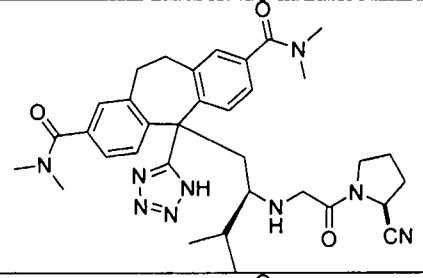
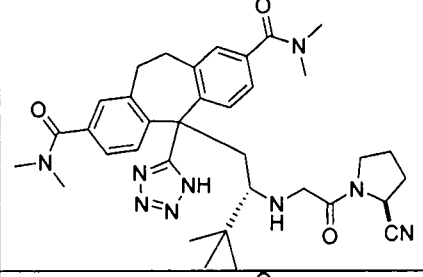
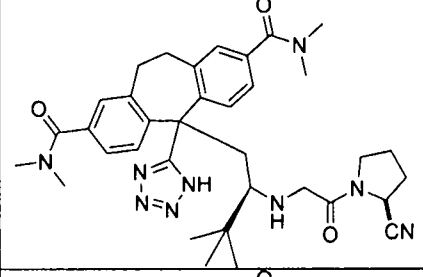
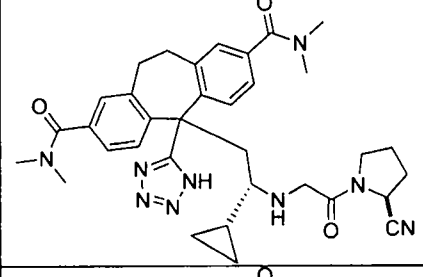
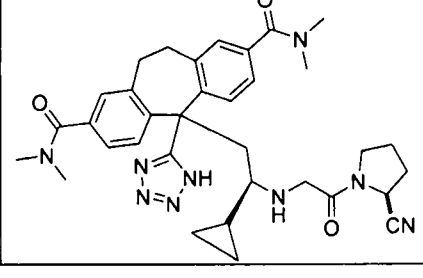
473

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 240 | 240 | 2 |    |
| 241 | 241 | 2 |   |
| 242 | 242 | 2 |  |
| 243 | 243 | 2 |  |
| 244 | 244 | 2 |  |

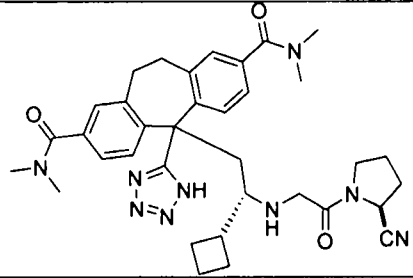
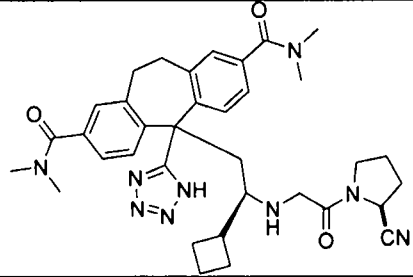
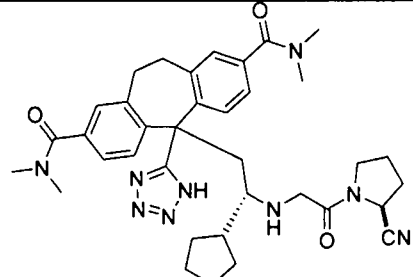
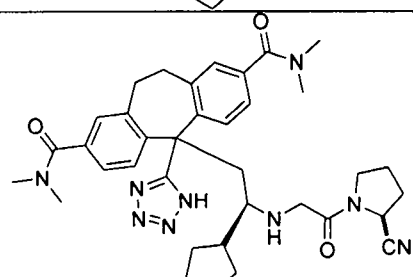
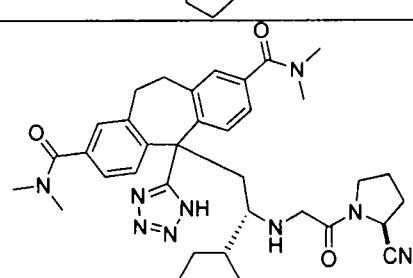
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 | 245 | 2 |    |
| 246 | 246 | 2 |    |
| 247 | 247 | 2 |   |
| 248 | 248 | 2 |  |
| 249 | 249 | 2 |  |
| 250 | 250 | 2 |  |



475

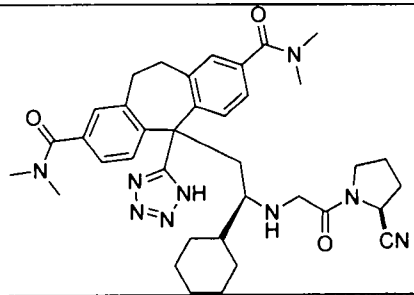
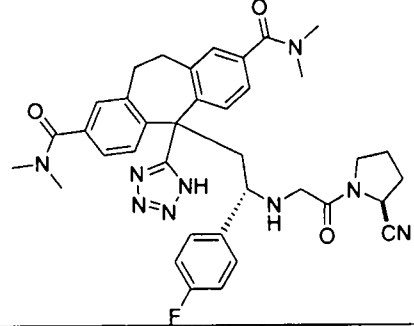
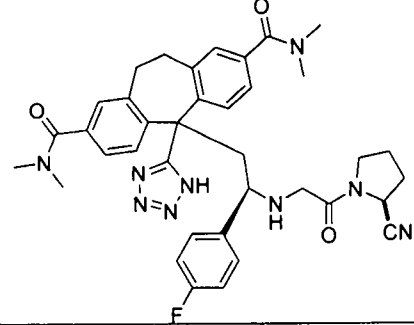
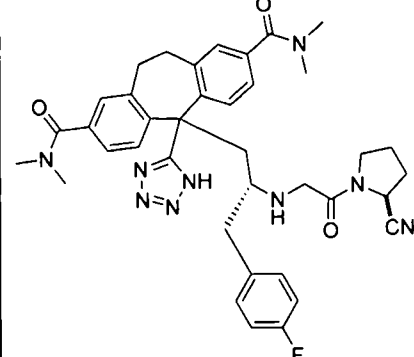
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 251 | 251 | 2 |    |
| 252 | 252 | 2 |    |
| 253 | 253 | 2 |   |
| 254 | 254 | 2 |  |
| 255 | 255 | 2 |  |

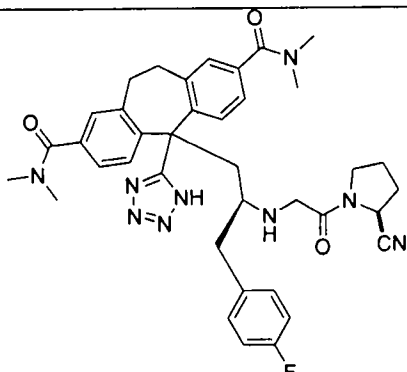
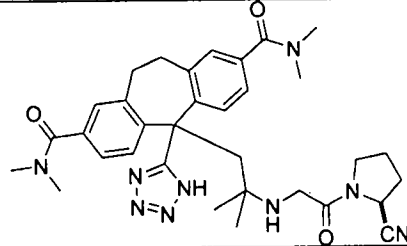
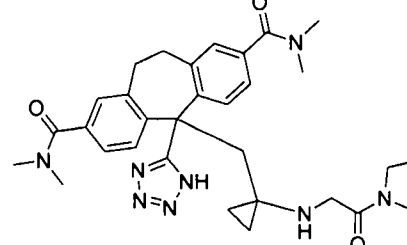
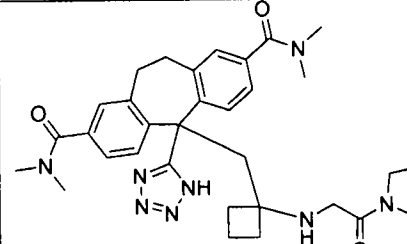
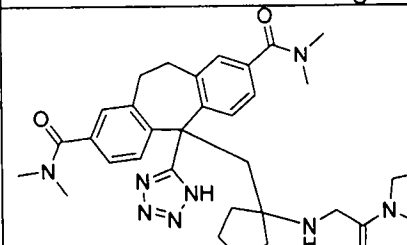
476

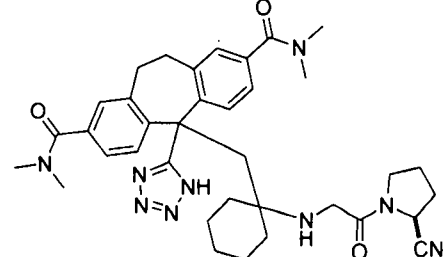
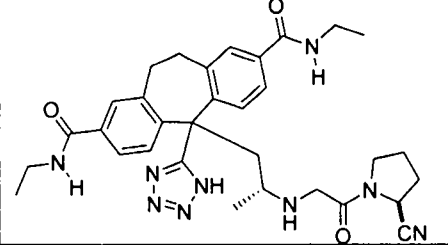
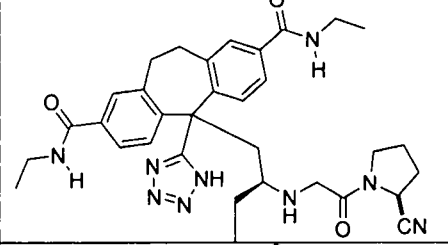
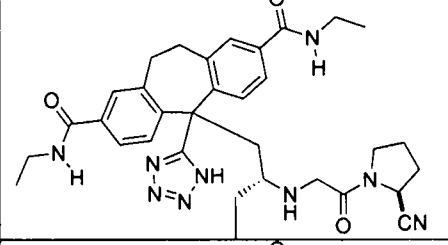
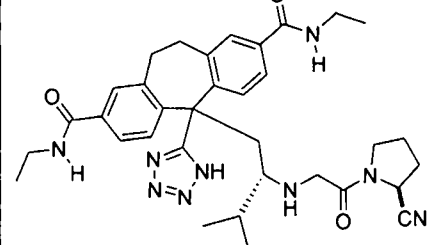
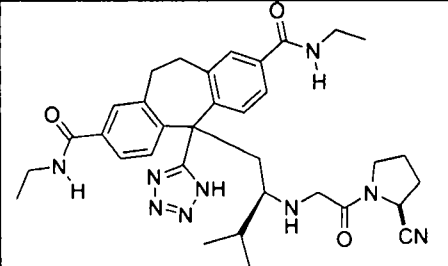
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 256 | 256 | 2 |    |
| 257 | 257 | 2 |    |
| 258 | 258 | 2 |   |
| 259 | 259 | 2 |  |
| 260 | 260 | 2 |  |

487  
480

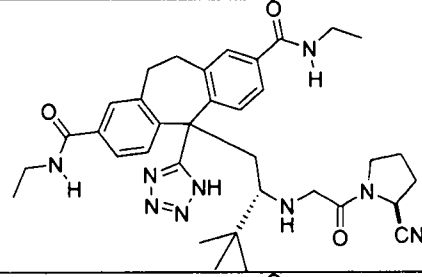
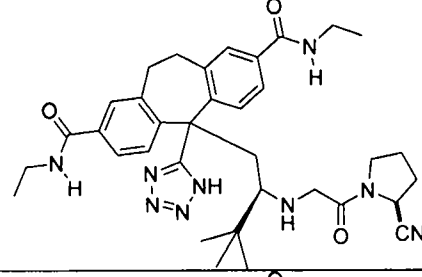
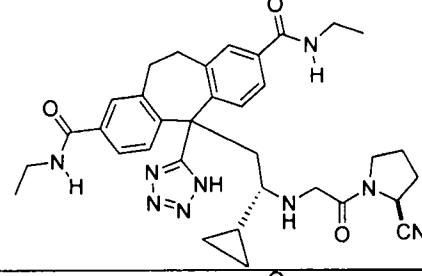
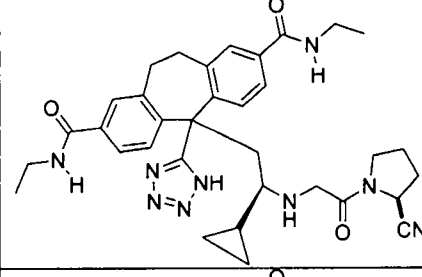
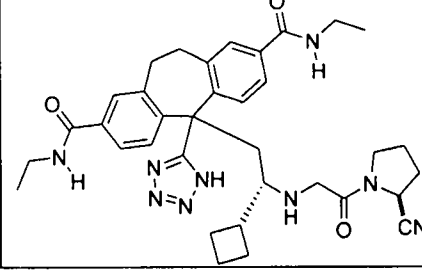
477

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 261 | 261 | 2 |    |
| 262 | 262 | 2 |   |
| 263 | 263 | 2 |  |
| 264 | 264 | 2 |  |

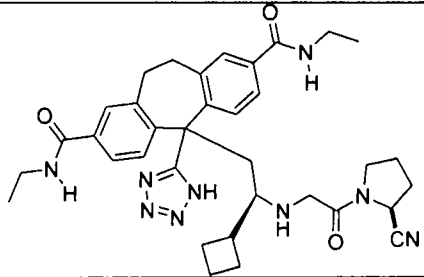
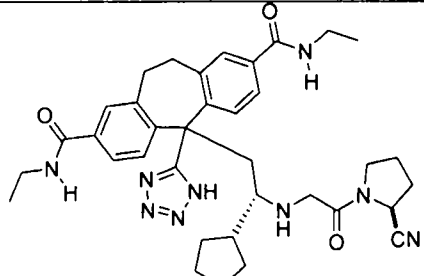
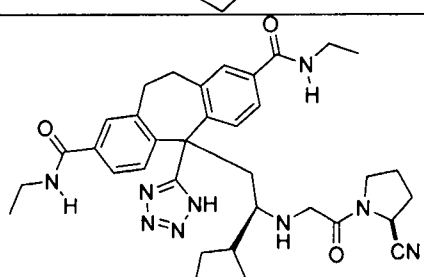
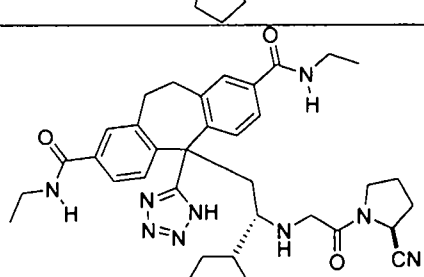
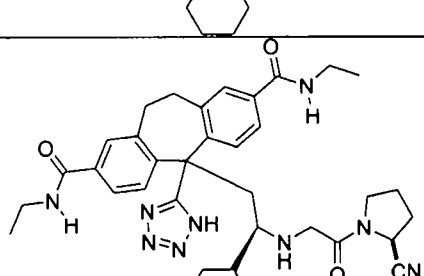
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 265 | 265 | 2 |    |
| 266 | 266 | 2 |   |
| 267 | 267 | 2 |  |
| 268 | 268 | 2 |  |
| 269 | 269 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 270 | 270 | 2 |    |
| 271 | 271 | 2 |    |
| 272 | 272 | 2 |   |
| 273 | 273 | 2 |  |
| 274 | 274 | 2 |  |
| 275 | 275 | 2 |  |

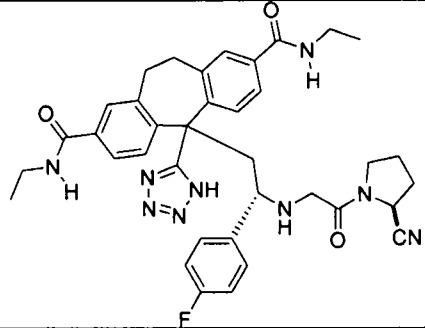
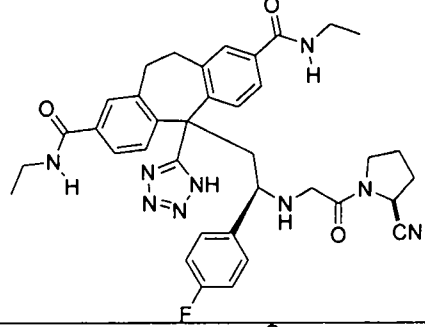
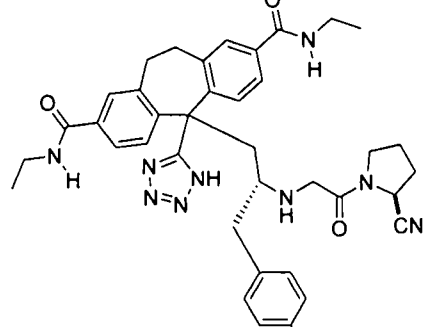
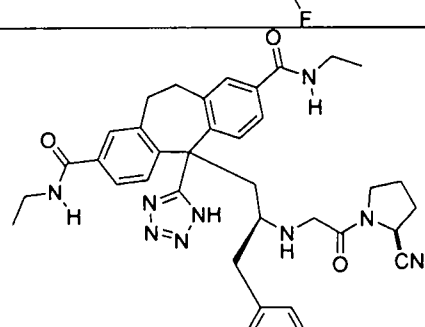
480

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 276 | 276 | 2 |    |
| 277 | 277 | 2 |    |
| 278 | 278 | 2 |   |
| 279 | 279 | 2 |  |
| 280 | 280 | 2 |  |

481

|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 281 | 281 | 2 |    |
| 282 | 282 | 2 |    |
| 283 | 283 | 2 |   |
| 284 | 284 | 2 |  |
| 285 | 285 | 2 |  |

482

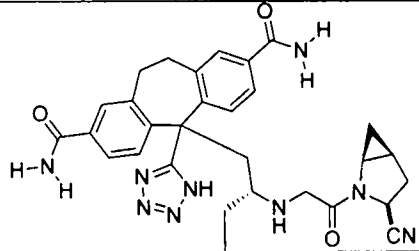
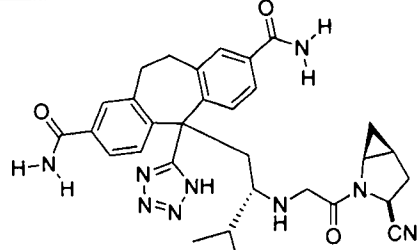
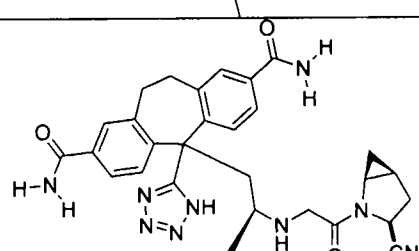
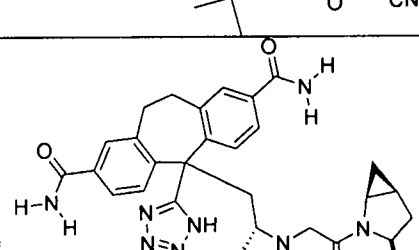
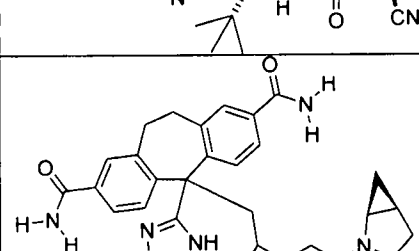
|     |     |   |                                                                                      |
|-----|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 286 | 286 | 2 |    |
| 287 | 287 | 2 |   |
| 288 | 288 | 2 |  |
| 289 | 289 | 2 |  |



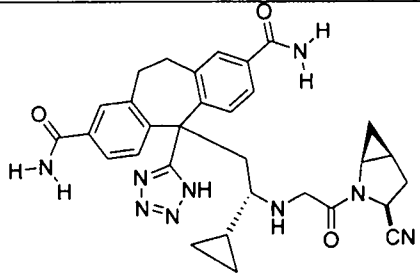
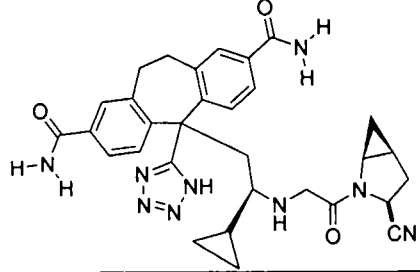
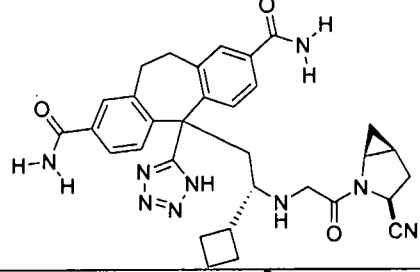
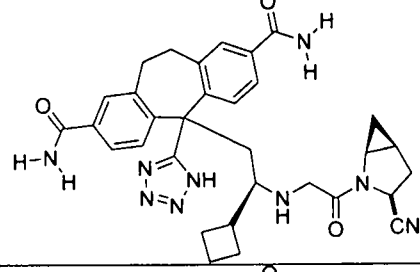
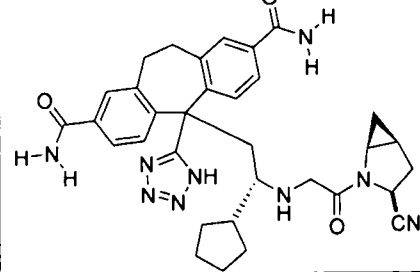
483

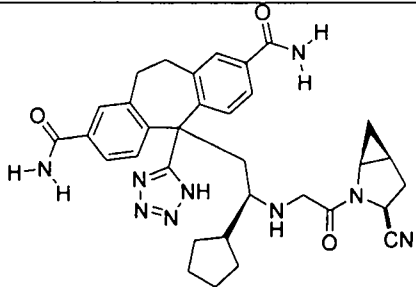
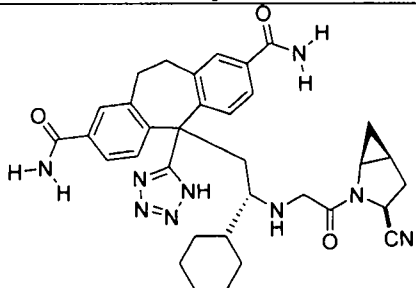
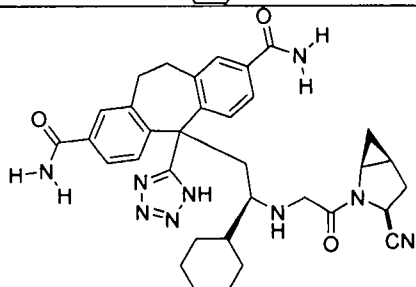
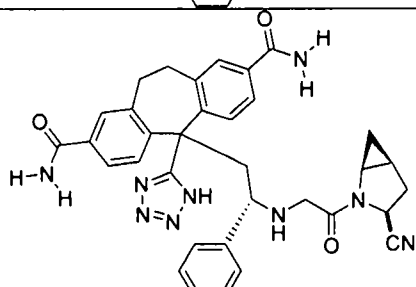
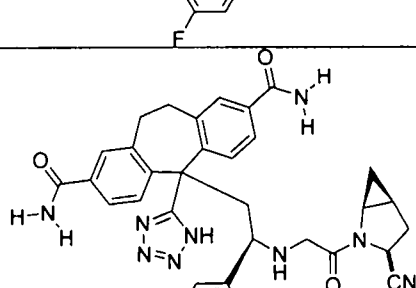
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 290 | 290 | 2  |  |
| 291 | 291 | 2  |  |
| 292 | 292 | 2  |  |
| 293 | 293 | 2  |  |
| 294 | 294 | 2  |  |
| 295 | 200 | 89 |  |

484

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 296 | 201 | 89 |    |
| 297 | 202 | 89 |    |
| 298 | 203 | 89 |   |
| 299 | 204 | 89 |  |
| 300 | 205 | 89 |  |

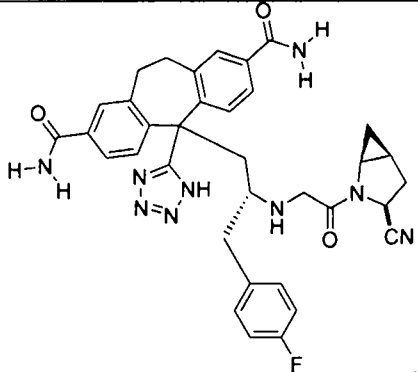
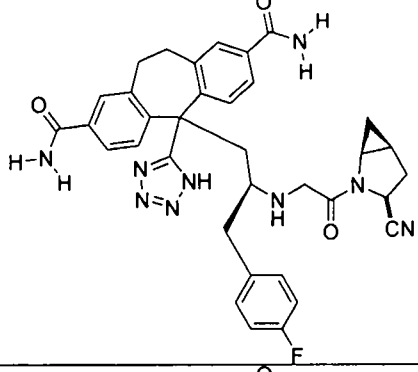
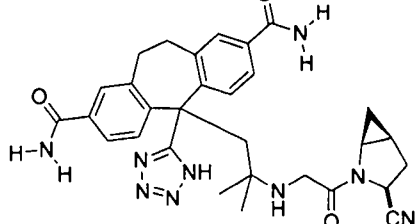
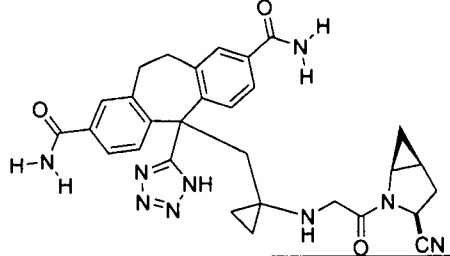
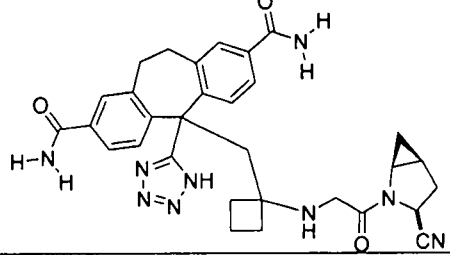
485

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 301 | 206 | 89 |    |
| 302 | 207 | 89 |    |
| 303 | 208 | 89 |   |
| 304 | 209 | 89 |  |
| 305 | 210 | 89 |  |

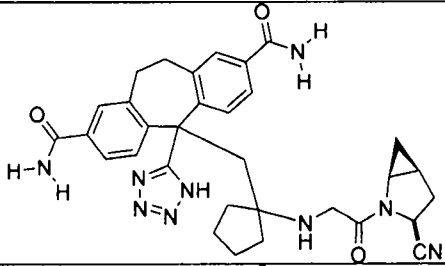
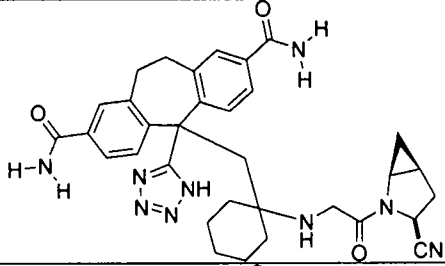
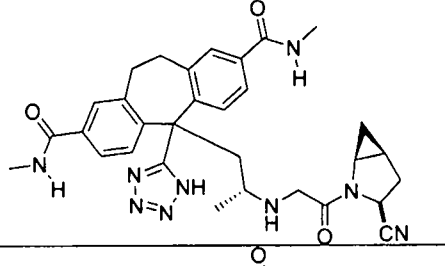
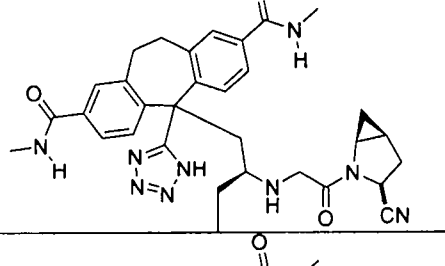
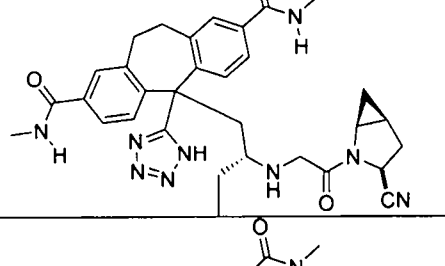
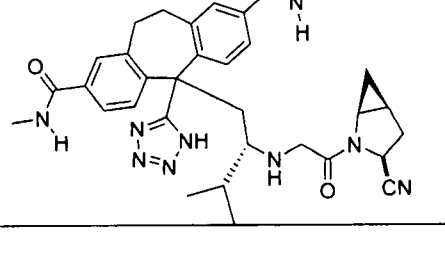
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 306 | 211 | 89 |    |
| 307 | 212 | 89 |    |
| 308 | 213 | 89 |   |
| 309 | 214 | 89 |  |
| 310 | 215 | 89 |  |

497  
490

487

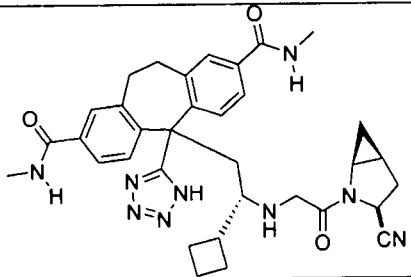
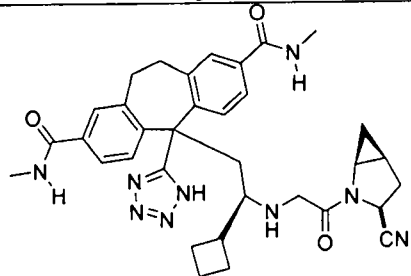
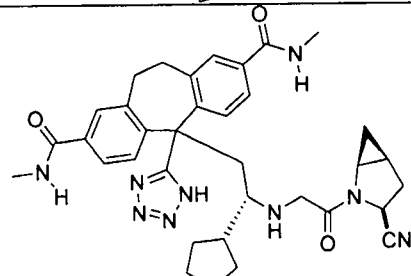
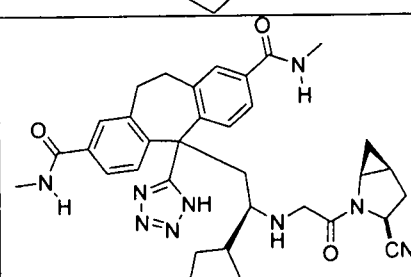
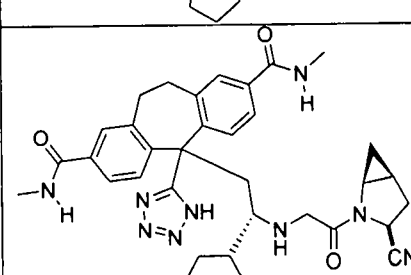
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 311 | 216 | 89 |    |
| 312 | 217 | 89 |   |
| 313 | 218 | 89 |  |
| 314 | 219 | 89 |  |
| 315 | 220 | 89 |  |

488

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 316 | 221 | 89 |    |
| 317 | 222 | 89 |    |
| 318 | 223 | 89 |   |
| 319 | 224 | 89 |  |
| 320 | 225 | 89 |  |
| 321 | 226 | 89 |  |

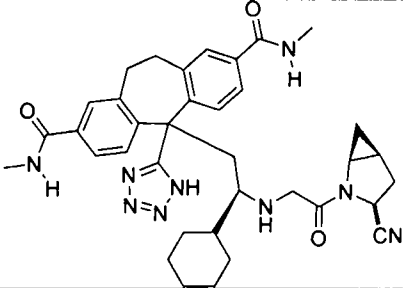
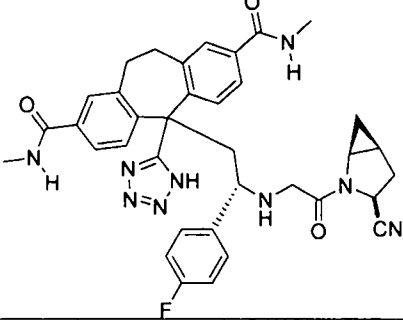
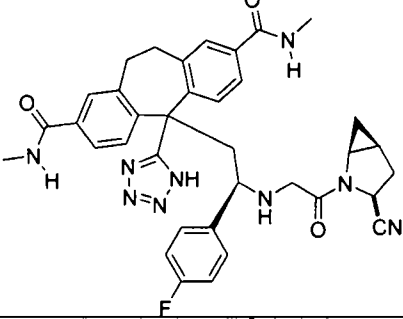
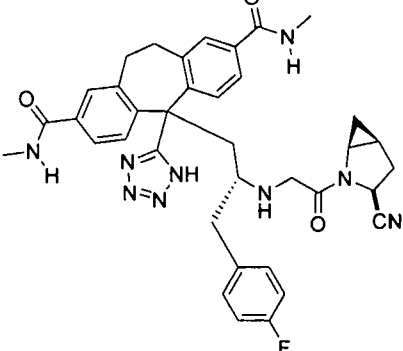
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 322 | 227 | 89 |  |
| 323 | 228 | 89 |  |
| 324 | 229 | 89 |  |
| 325 | 230 | 89 |  |
| 326 | 231 | 89 |  |

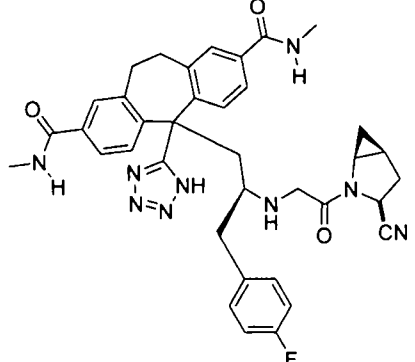
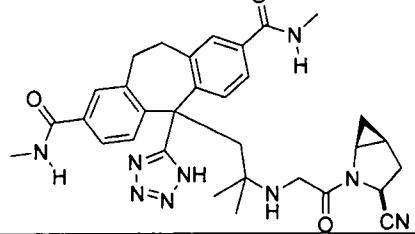
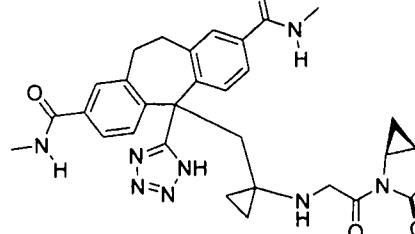
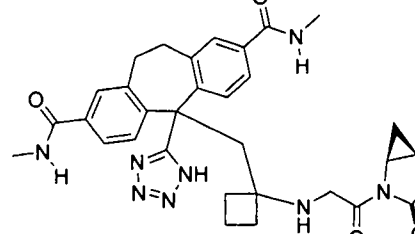
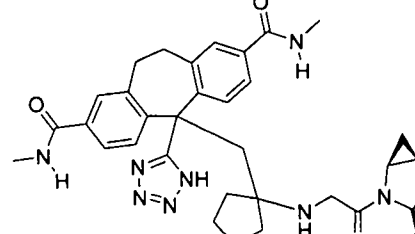
490

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 327 | 232 | 89 |    |
| 328 | 233 | 89 |    |
| 329 | 234 | 89 |   |
| 330 | 235 | 89 |  |
| 331 | 236 | 89 |  |

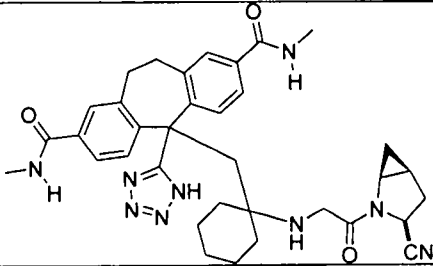
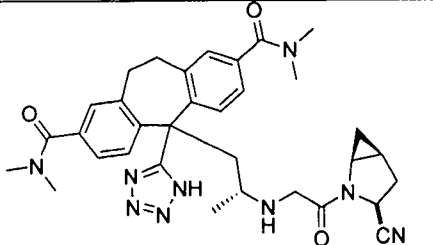
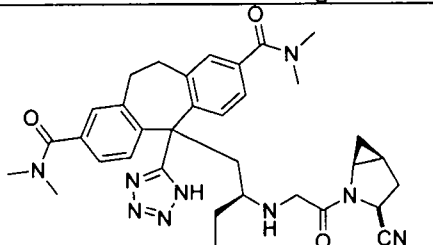
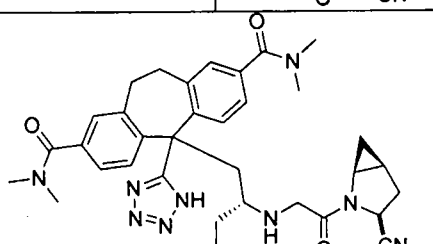
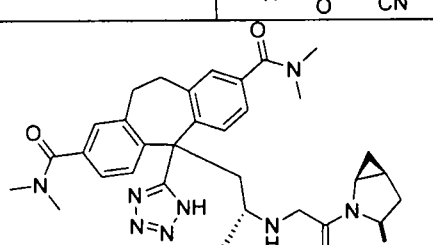
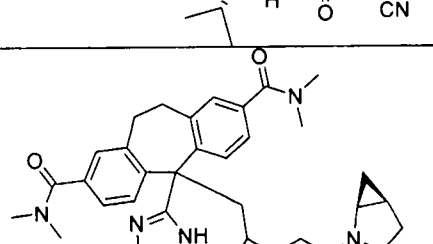


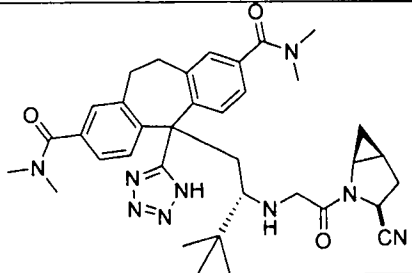
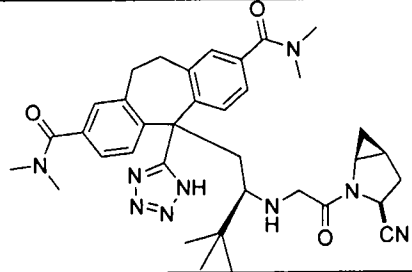
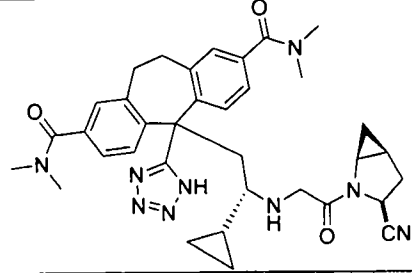
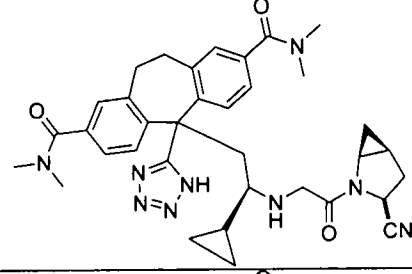
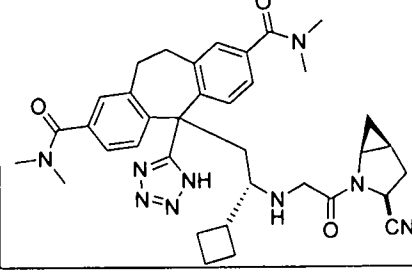
491

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 332 | 237 | 89 |    |
| 333 | 238 | 89 |   |
| 334 | 239 | 89 |  |
| 335 | 240 | 89 |  |

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 336 | 241 | 89 |    |
| 337 | 242 | 89 |   |
| 338 | 243 | 89 |  |
| 339 | 244 | 89 |  |
| 340 | 245 | 89 |  |

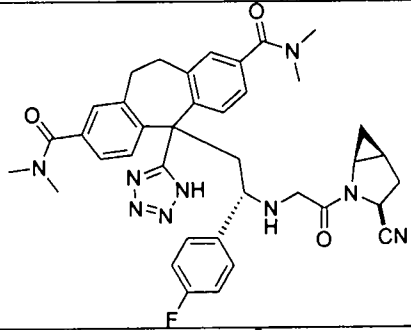
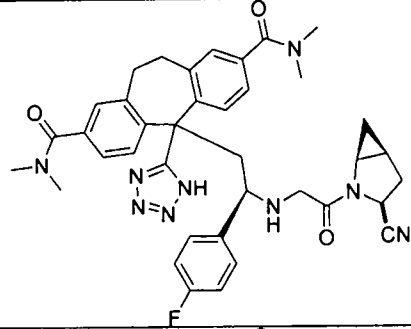
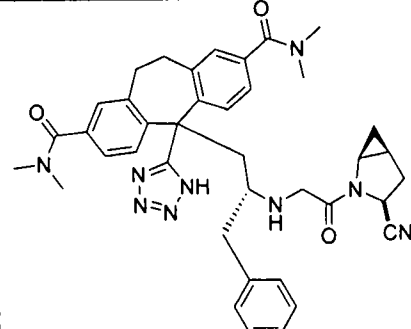
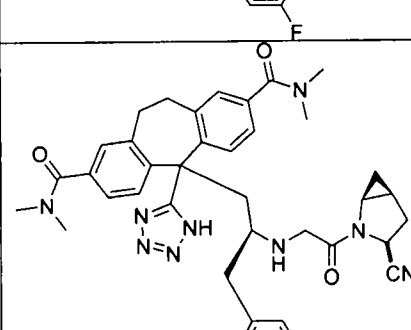
493

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 341 | 246 | 89 |    |
| 342 | 247 | 89 |    |
| 343 | 248 | 89 |   |
| 344 | 249 | 89 |  |
| 345 | 250 | 89 |  |
| 346 | 251 | 89 |  |

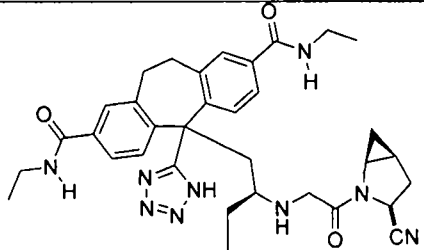
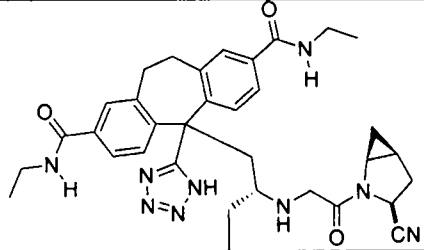
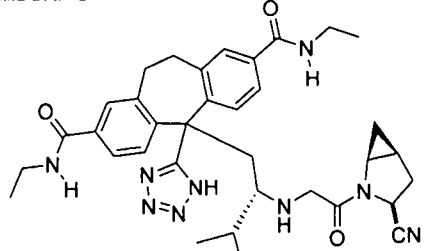
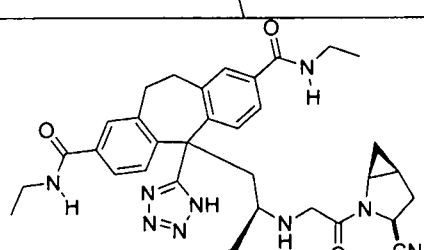
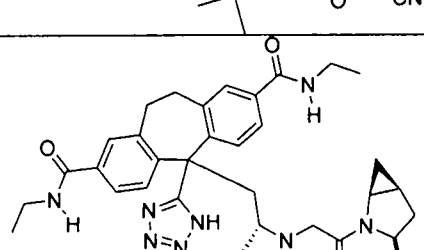
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 347 | 252 | 89 |    |
| 348 | 253 | 89 |    |
| 349 | 254 | 89 |   |
| 350 | 255 | 89 |  |
| 351 | 256 | 89 |  |

|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 352 | 257 | 89 |  |
| 353 | 258 | 89 |  |
| 354 | 259 | 89 |  |
| 355 | 260 | 89 |  |
| 356 | 261 | 89 |  |

496

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 357 | 262 | 89 |    |
| 358 | 263 | 89 |   |
| 359 | 264 | 89 |  |
| 360 | 265 | 89 |  |

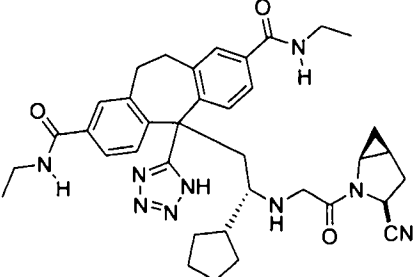
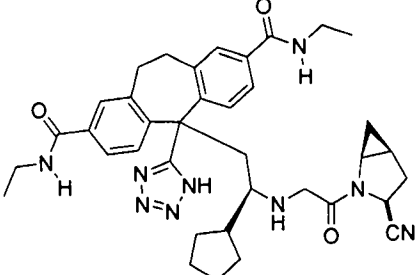
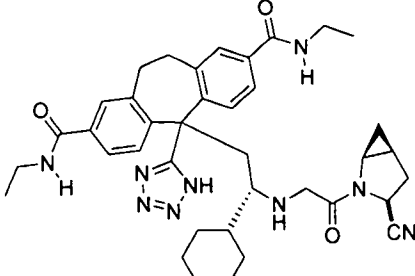
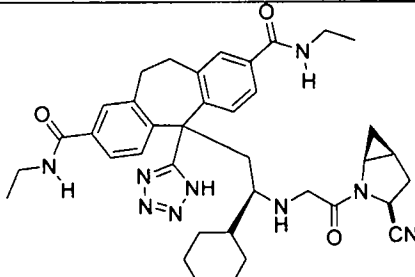
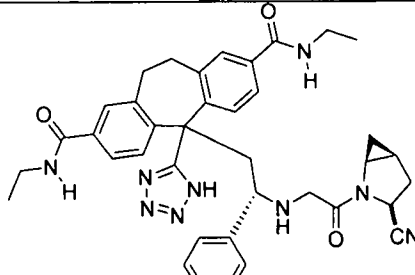


|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 367 | 272 | 89 |    |
| 368 | 273 | 89 |    |
| 369 | 274 | 89 |   |
| 370 | 275 | 89 |  |
| 371 | 276 | 89 |  |

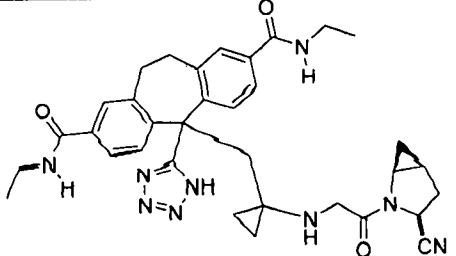
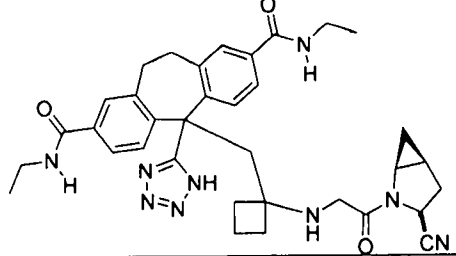
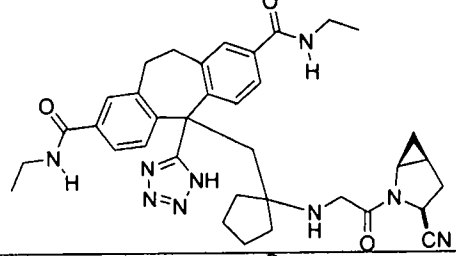
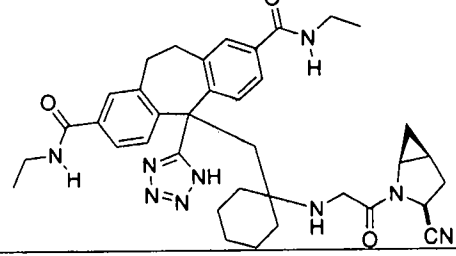


|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 372 | 277 | 89 |  |
| 373 | 278 | 89 |  |
| 374 | 279 | 89 |  |
| 375 | 280 | 89 |  |
| 376 | 281 | 89 |  |

500

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 377 | 282 | 89 |    |
| 378 | 283 | 89 |    |
| 379 | 284 | 89 |   |
| 380 | 285 | 89 |  |
| 381 | 286 | 89 |  |

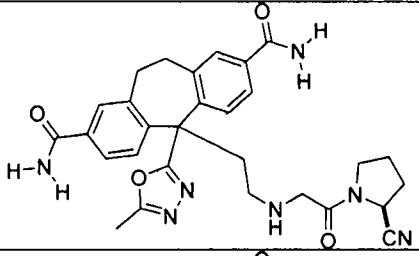
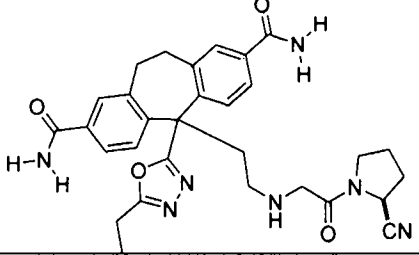
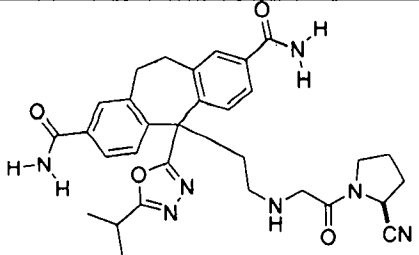
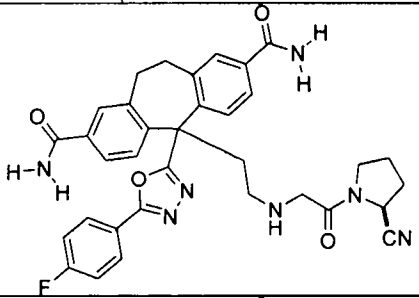
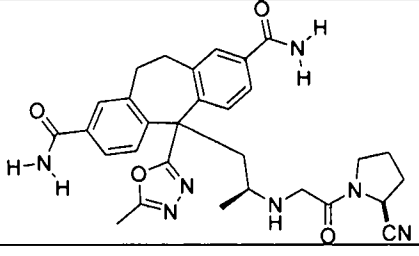


|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 386 | 291 | 89 |    |
| 387 | 292 | 89 |    |
| 388 | 293 | 89 |   |
| 389 | 294 | 89 |  |

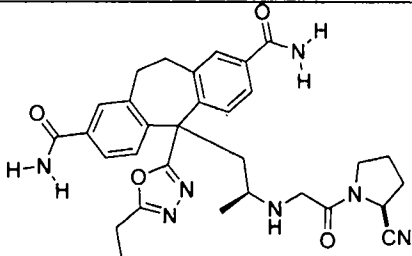
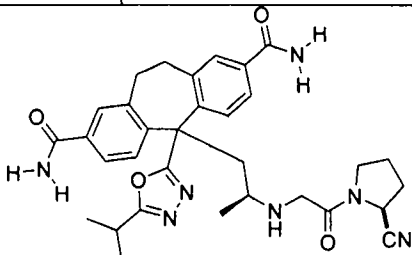
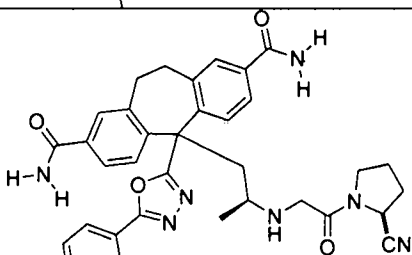
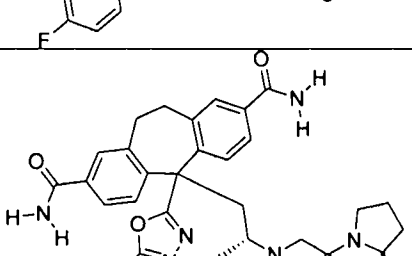
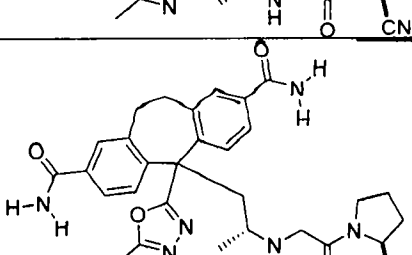
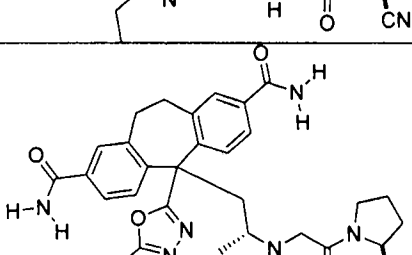
Los Ejemplos 390-399 fueron excluidos intencionalmente.

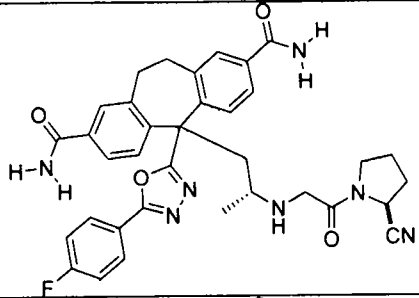
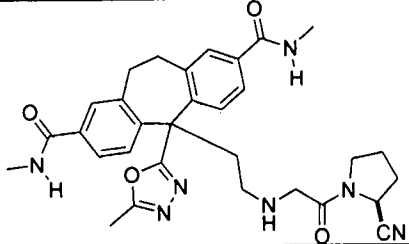
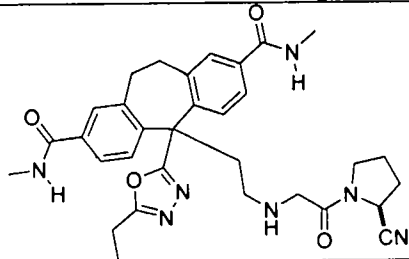
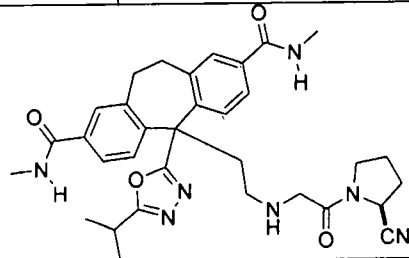
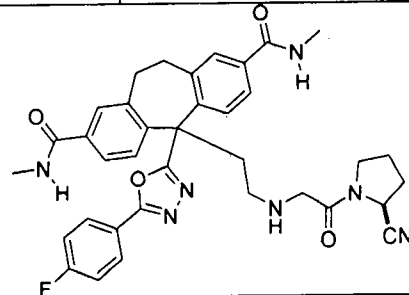
#### **EJEMPLOS 400-595**

Si se siguieran los procedimientos indicados en los Ejemplos 28 o 29 excepto usando los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indicó en la Tabla a continuación, se obtendría el producto indicado.

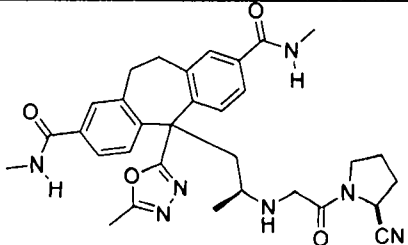
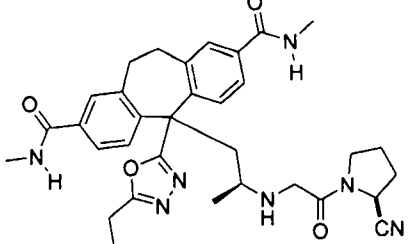
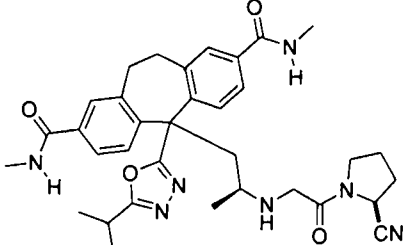
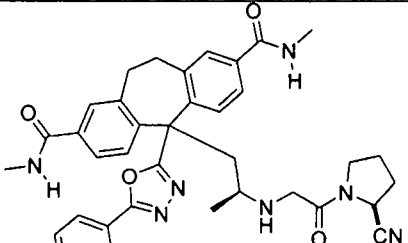
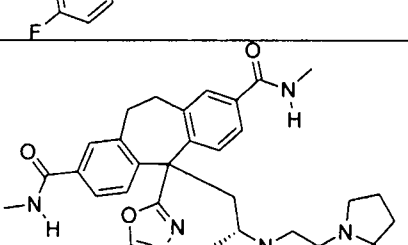
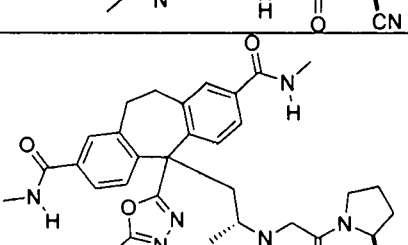
| Ejemplo | Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Producto                                                                              |
|---------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 400     | 300                    | 2                      |    |
| 401     | 301                    | 2                      |    |
| 402     | 302                    | 2                      |   |
| 403     | 303                    | 2                      |  |
| 404     | 304                    | 2                      |  |

504

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 405 | 305 | 2 |    |
| 406 | 306 | 2 |    |
| 407 | 307 | 2 |   |
| 408 | 308 | 2 |  |
| 409 | 309 | 2 |  |
| 410 | 310 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 411 | 311 | 2 |    |
| 412 | 312 | 2 |    |
| 413 | 313 | 2 |   |
| 414 | 314 | 2 |  |
| 415 | 315 | 2 |  |

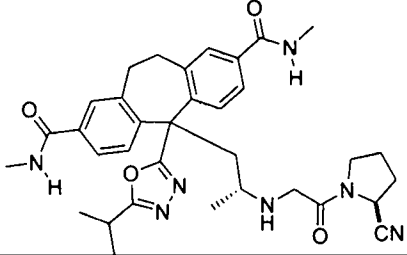
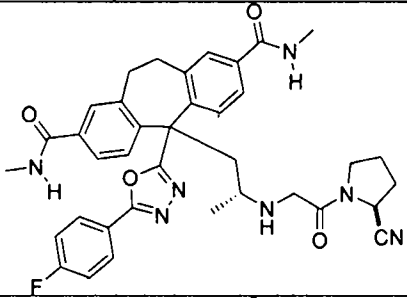
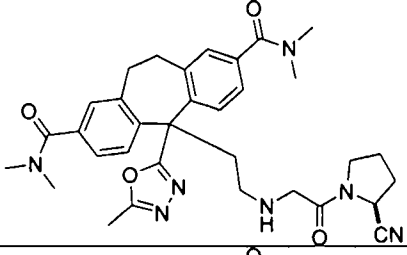
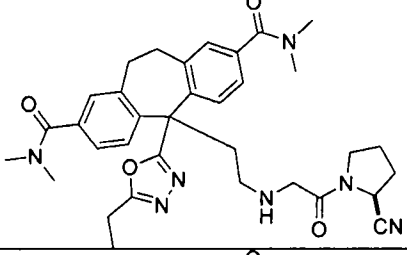
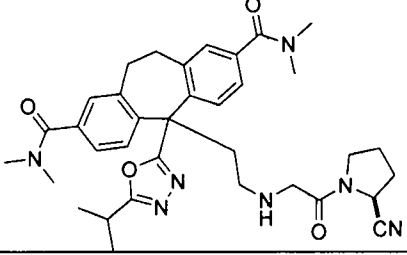
506

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 416 | 316 | 2 |    |
| 417 | 317 | 2 |    |
| 418 | 318 | 2 |   |
| 419 | 319 | 2 |  |
| 420 | 320 | 2 |  |
| 421 | 321 | 2 |  |

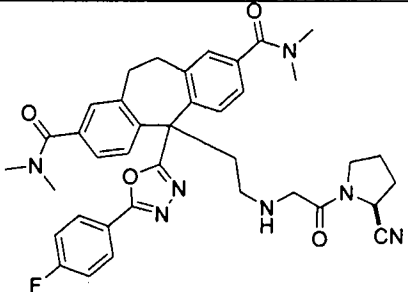
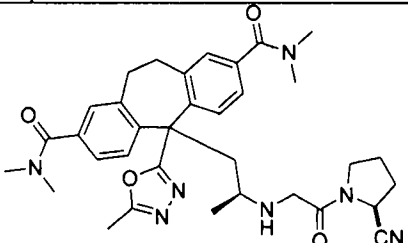
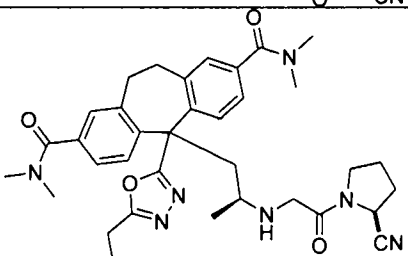
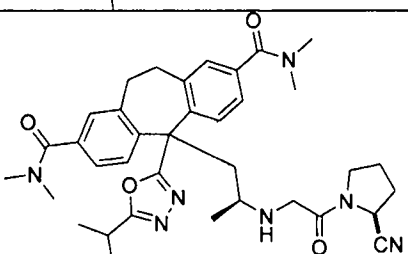
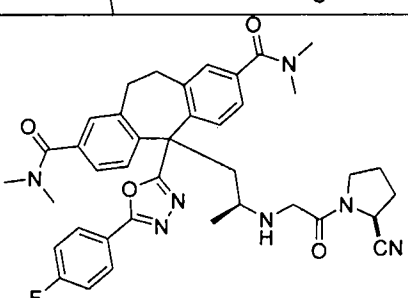


5/7  
510

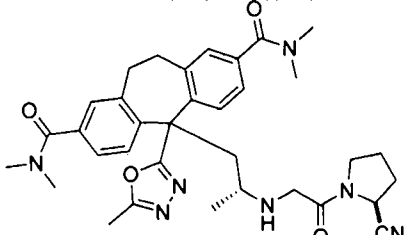
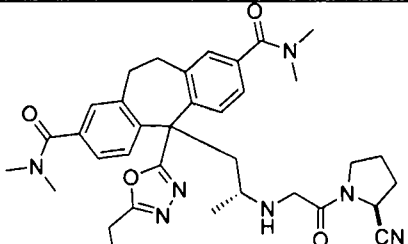
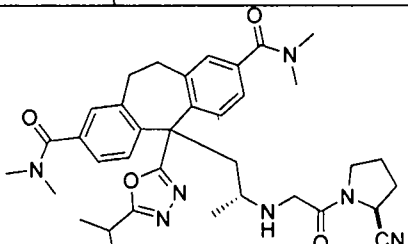
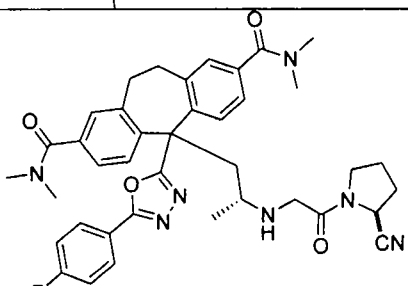
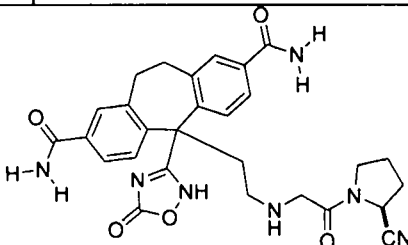
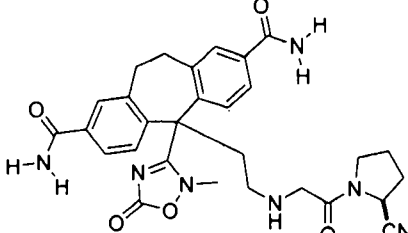
507

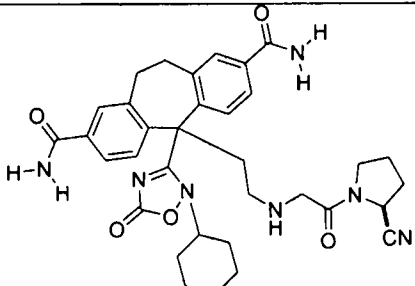
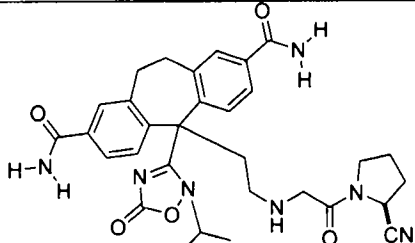
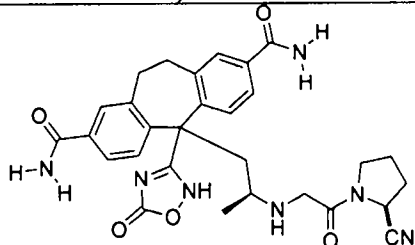
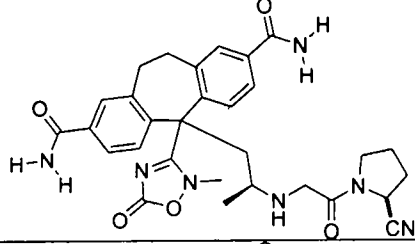
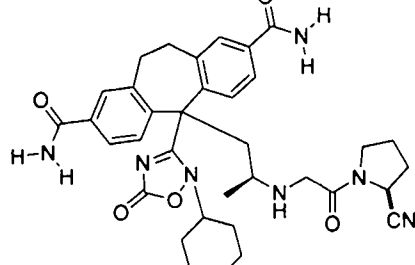
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 422 | 322 | 2 |    |
| 423 | 323 | 2 |    |
| 424 | 324 | 2 |   |
| 425 | 325 | 2 |  |
| 426 | 326 | 2 |  |

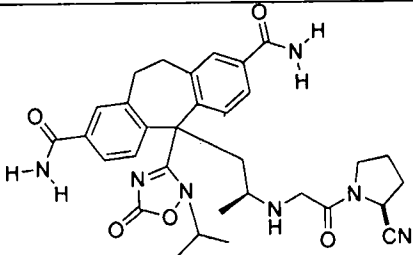
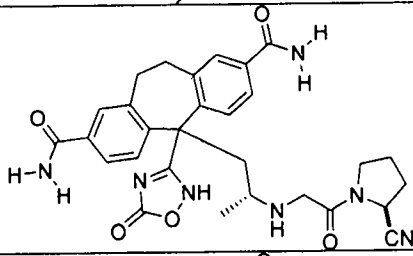
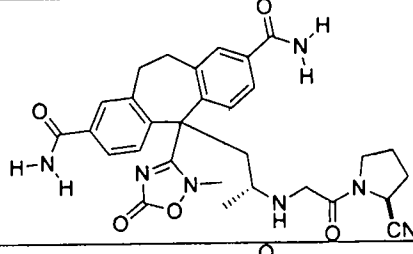
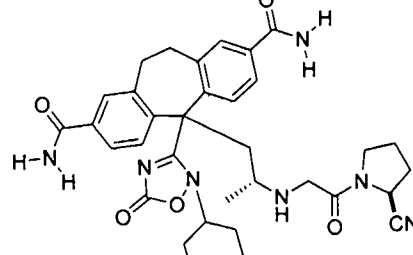
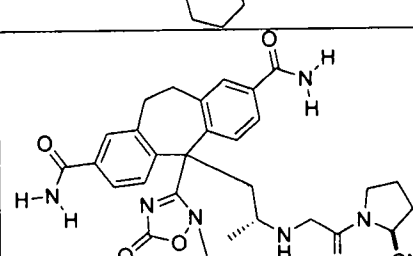
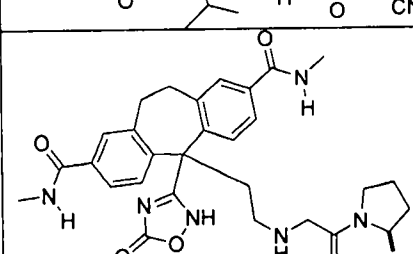
508

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 427 | 327 | 2 |    |
| 428 | 328 | 2 |    |
| 429 | 329 | 2 |   |
| 430 | 330 | 2 |  |
| 431 | 331 | 2 |  |

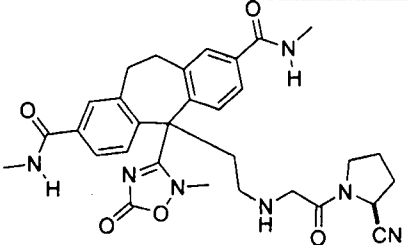
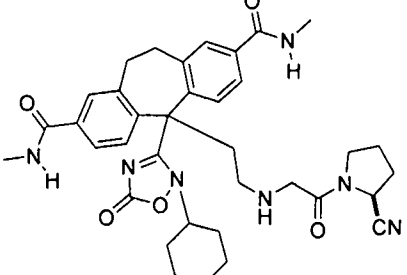
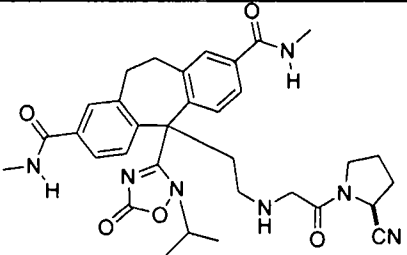
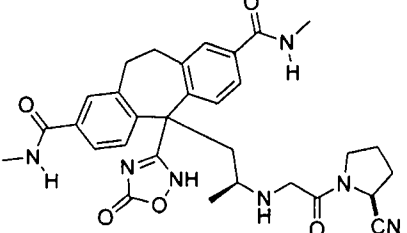
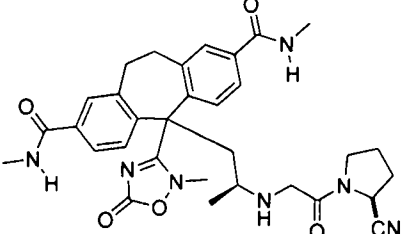
509

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 432 | 332 | 2 |    |
| 433 | 333 | 2 |    |
| 434 | 334 | 2 |   |
| 435 | 335 | 2 |  |
| 436 | 400 | 2 |  |
| 437 | 401 | 2 |  |

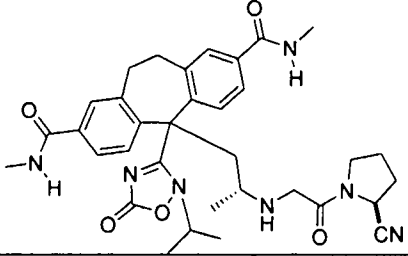
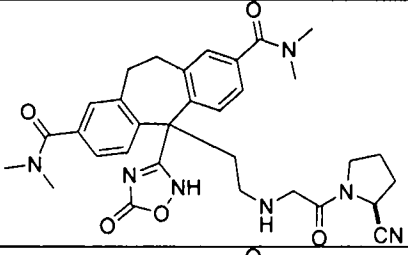
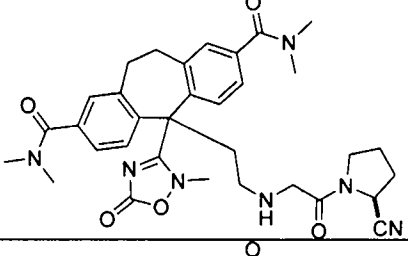
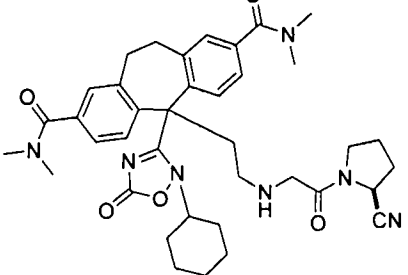
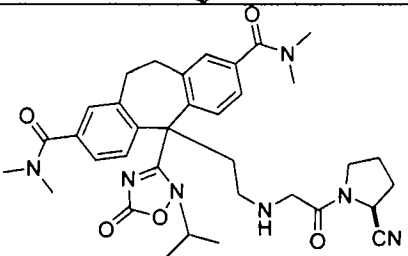
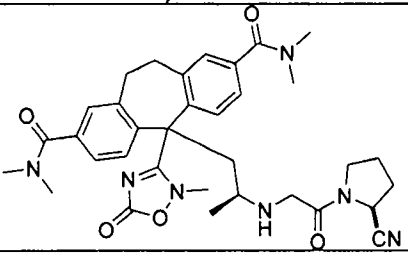
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 438 | 402 | 2 |    |
| 439 | 403 | 2 |    |
| 440 | 404 | 2 |   |
| 441 | 405 | 2 |  |
| 442 | 406 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 443 | 407 | 2 |    |
| 444 | 408 | 2 |    |
| 445 | 409 | 2 |   |
| 446 | 410 | 2 |  |
| 447 | 411 | 2 |  |
| 448 | 412 | 2 |  |

512

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 449 | 413 | 2 |    |
| 450 | 414 | 2 |    |
| 451 | 415 | 2 |   |
| 452 | 416 | 2 |  |
| 453 | 417 | 2 |  |

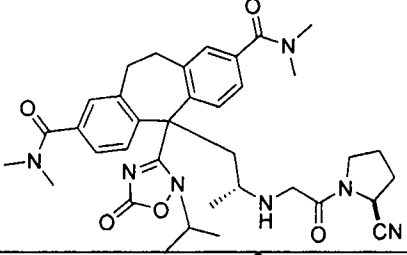
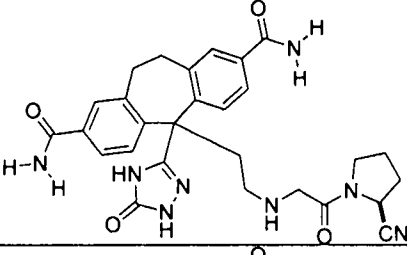
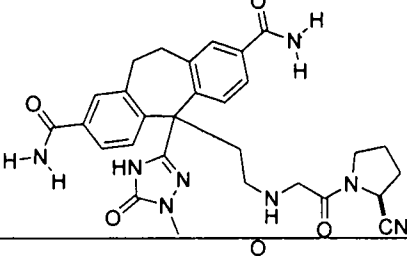
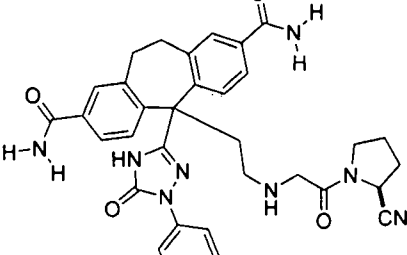
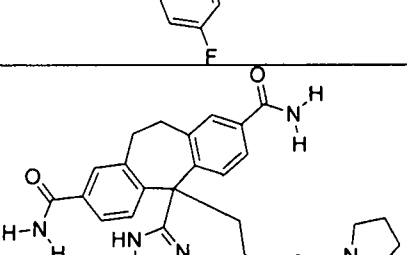
|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 454 | 418 | 2 |  |
| 455 | 419 | 2 |  |
| 456 | 420 | 2 |  |
| 457 | 421 | 2 |  |
| 458 | 422 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 459 | 423 | 2 |    |
| 460 | 424 | 2 |    |
| 461 | 425 | 2 |   |
| 462 | 426 | 2 |  |
| 463 | 427 | 2 |  |
| 464 | 428 | 2 |  |



515

|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 465 | 429 | 2 |  |
| 466 | 430 | 2 |  |
| 467 | 431 | 2 |  |
| 468 | 432 | 2 |  |
| 469 | 433 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 470 | 434 | 2 |    |
| 471 | 500 | 2 |    |
| 472 | 501 | 2 |   |
| 473 | 502 | 2 |  |
| 474 | 503 | 2 |  |

527.  
520

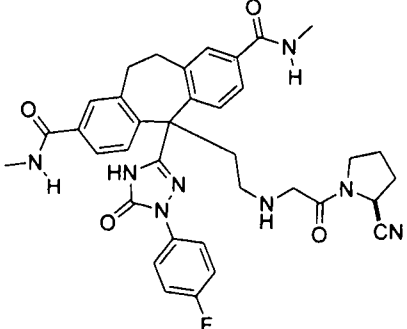
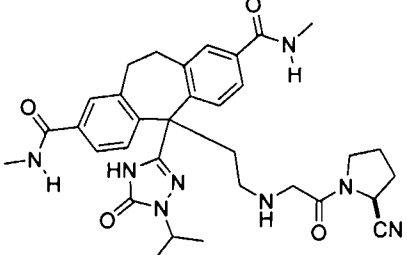
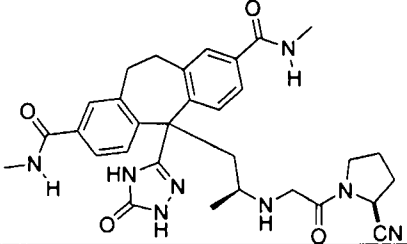
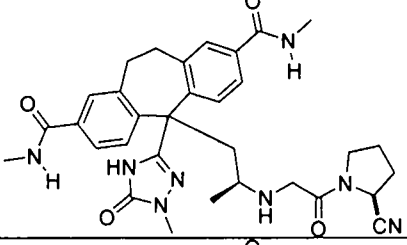
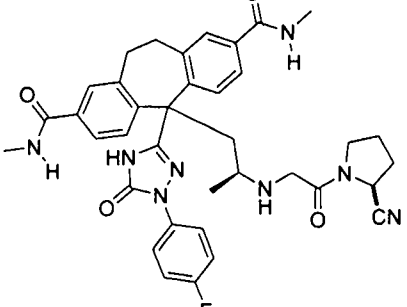
517

|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 475 | 504 | 2 |  |
| 476 | 505 | 2 |  |
| 477 | 506 | 2 |  |
| 478 | 507 | 2 |  |
| 479 | 508 | 2 |  |

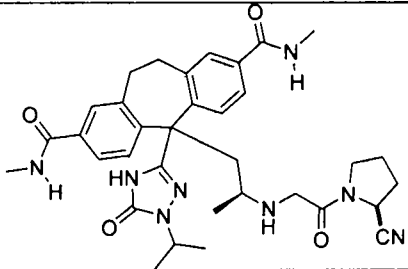
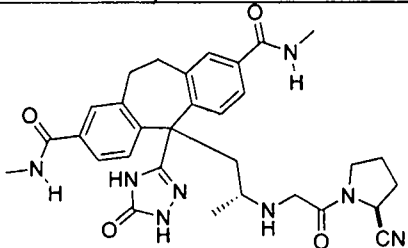
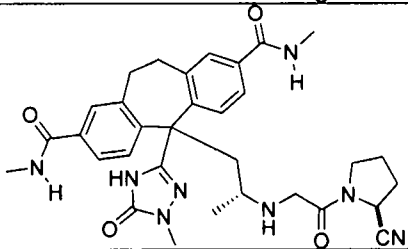
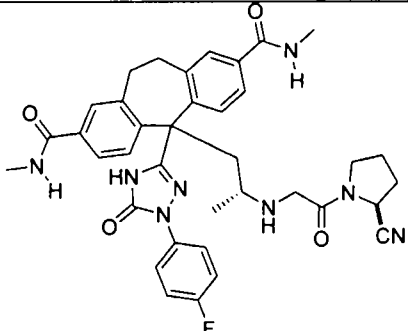
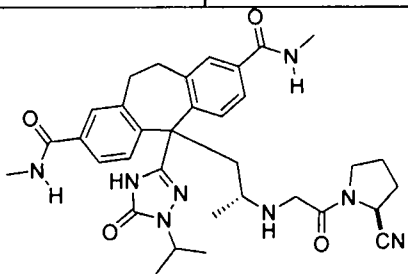
518

|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 480 | 509 | 2 |  |
| 481 | 510 | 2 |  |
| 482 | 511 | 2 |  |
| 483 | 512 | 2 |  |
| 484 | 513 | 2 |  |

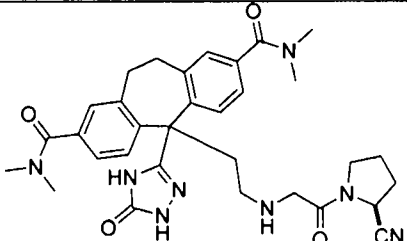
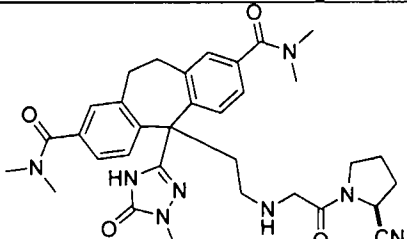
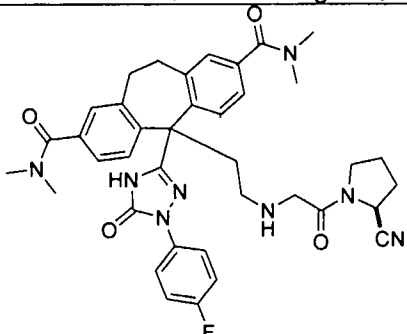
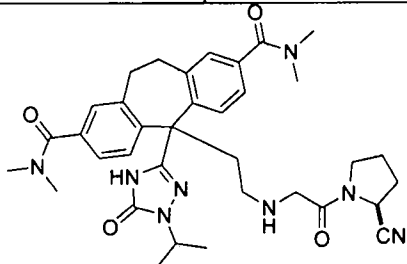
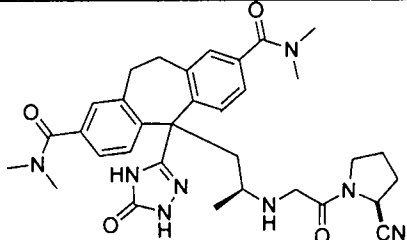
519

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 485 | 514 | 2 |    |
| 486 | 515 | 2 |   |
| 487 | 516 | 2 |  |
| 488 | 517 | 2 |  |
| 489 | 518 | 2 |  |

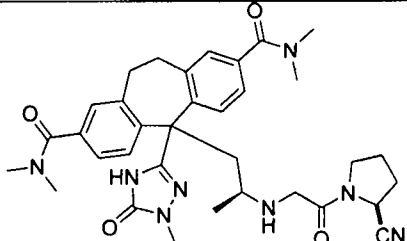
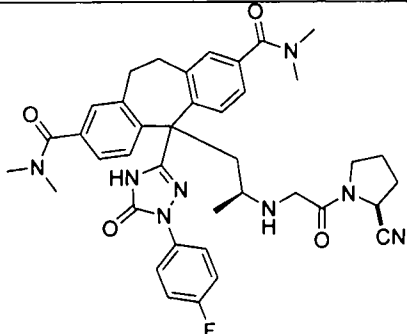
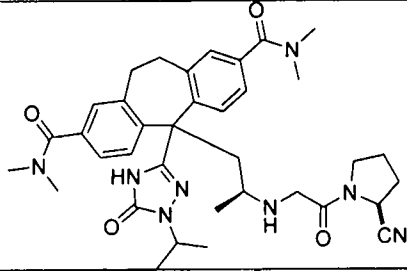
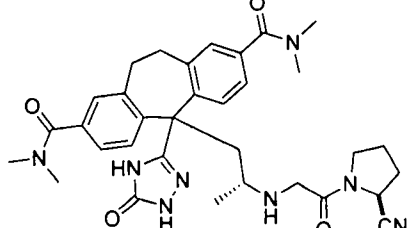
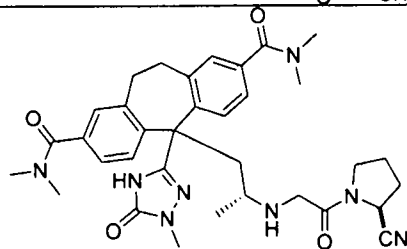
520

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 490 | 519 | 2 |    |
| 491 | 520 | 2 |    |
| 492 | 521 | 2 |   |
| 493 | 522 | 2 |  |
| 494 | 523 | 2 |  |

521

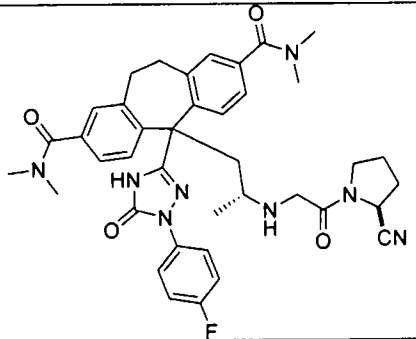
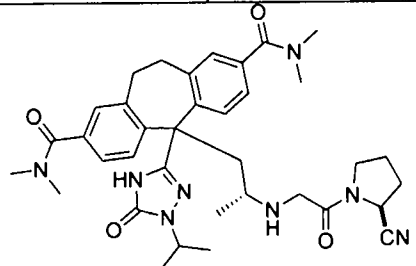
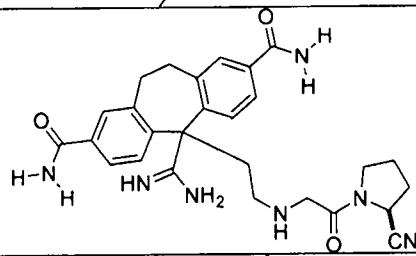
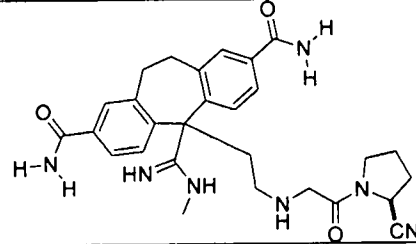
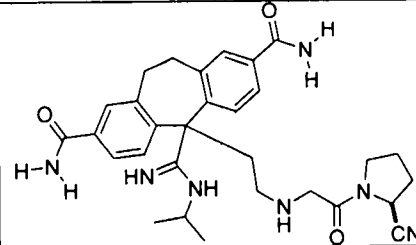
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 495 | 524 | 2 |    |
| 496 | 525 | 2 |    |
| 497 | 526 | 2 |   |
| 498 | 527 | 2 |  |
| 499 | 528 | 2 |  |

522

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 500 | 529 | 2 |    |
| 501 | 530 | 2 |    |
| 502 | 531 | 2 |   |
| 503 | 532 | 2 |  |
| 504 | 533 | 2 |  |



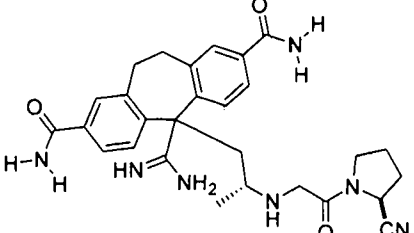
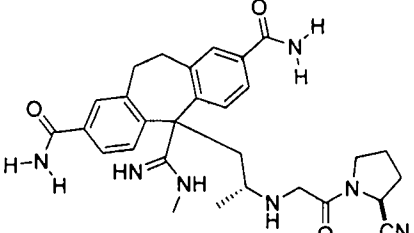
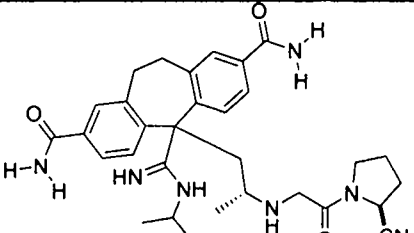
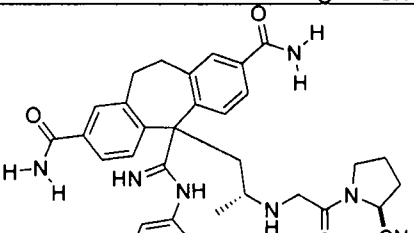
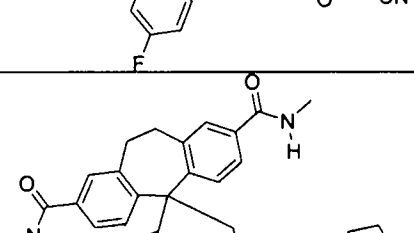
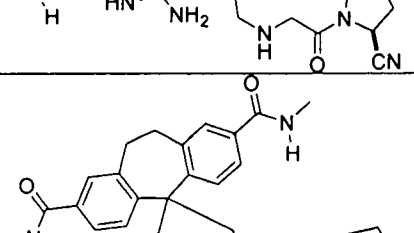
523

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 505 | 534 | 2 |    |
| 506 | 535 | 2 |   |
| 507 | 600 | 2 |  |
| 508 | 601 | 2 |  |
| 509 | 602 | 2 |  |

524

|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 510 | 603 | 2 |  |
| 511 | 604 | 2 |  |
| 512 | 605 | 2 |  |
| 513 | 606 | 2 |  |
| 514 | 607 | 2 |  |

525

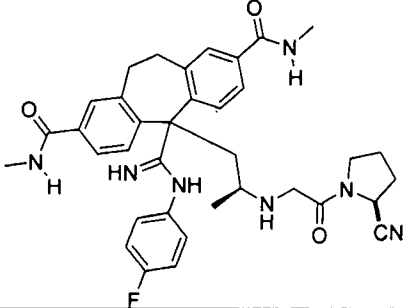
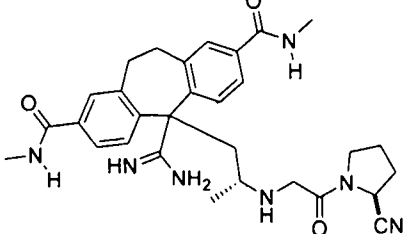
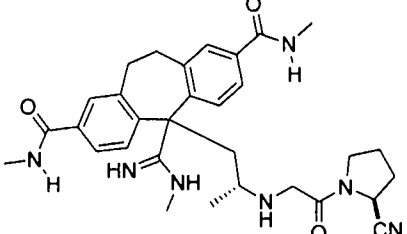
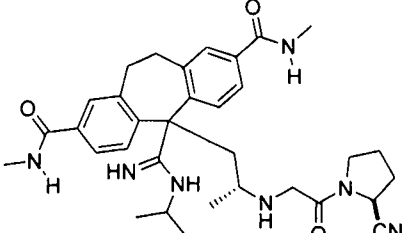
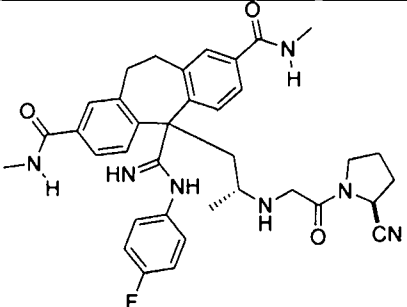
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 515 | 608 | 2 |    |
| 516 | 609 | 2 |    |
| 517 | 610 | 2 |   |
| 518 | 611 | 2 |  |
| 519 | 612 | 2 |  |
| 520 | 613 | 2 |  |

526

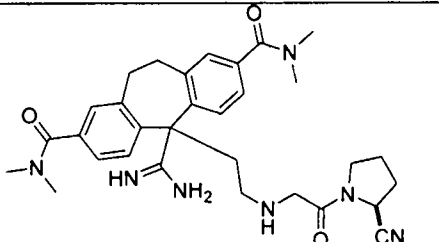
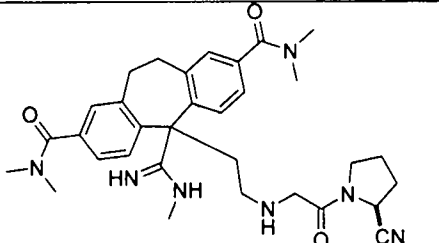
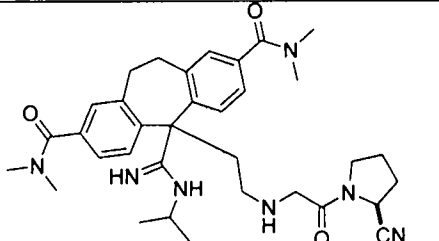
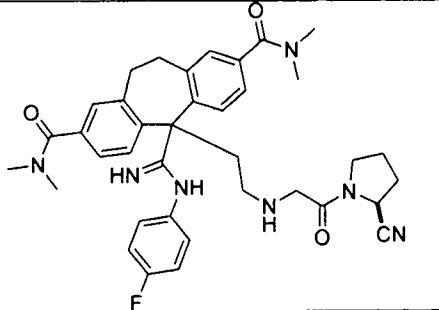
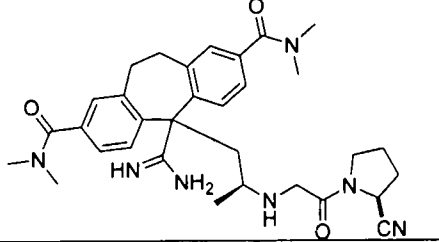
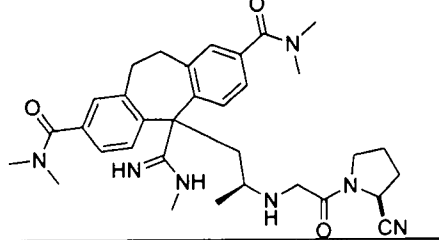
|     |     |   |  |
|-----|-----|---|--|
| 521 | 614 | 2 |  |
| 522 | 615 | 2 |  |
| 523 | 616 | 2 |  |
| 524 | 617 | 2 |  |
| 525 | 618 | 2 |  |

532  
530

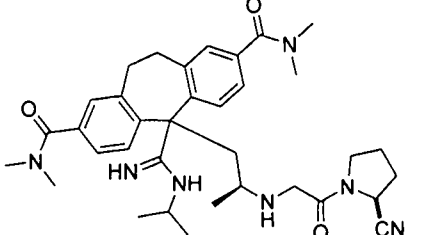
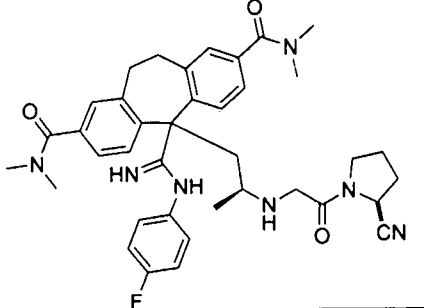
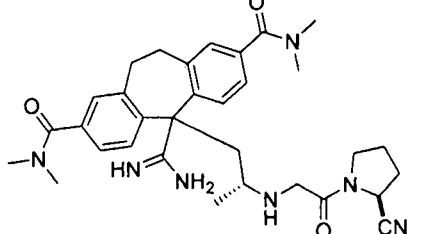
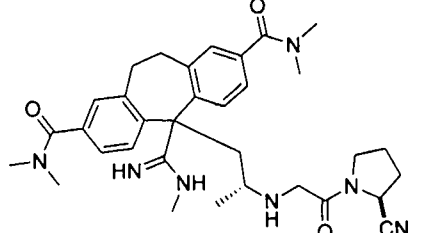
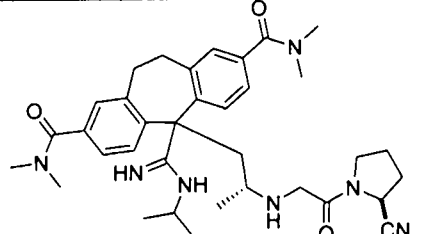
527

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 526 | 619 | 2 |    |
| 527 | 620 | 2 |    |
| 528 | 621 | 2 |   |
| 529 | 622 | 2 |  |
| 530 | 623 | 2 |  |

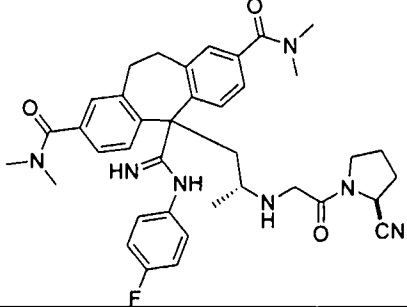
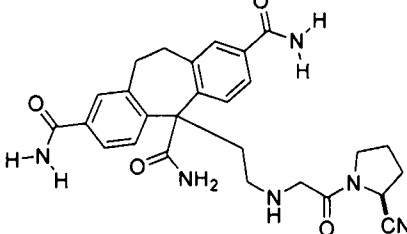
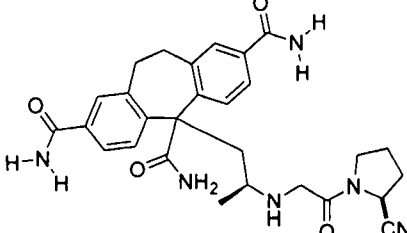
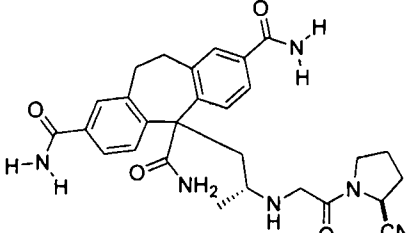
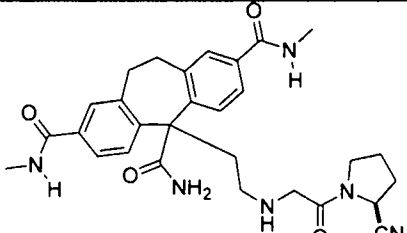
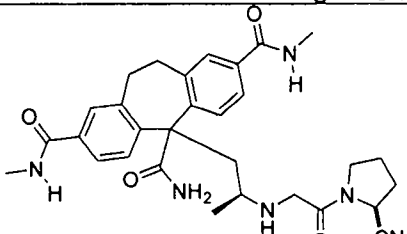
528

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 531 | 624 | 2 |    |
| 532 | 625 | 2 |    |
| 533 | 626 | 2 |   |
| 534 | 627 | 2 |  |
| 535 | 628 | 2 |  |
| 536 | 629 | 2 |  |

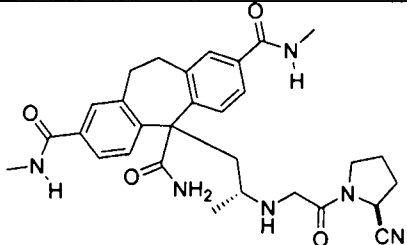
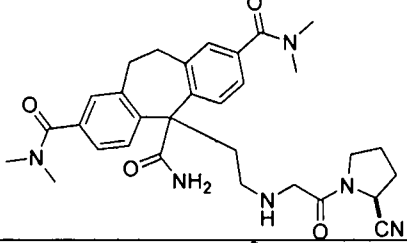
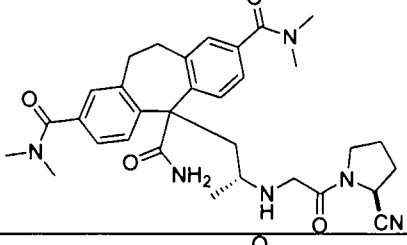
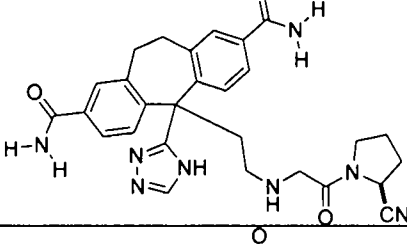
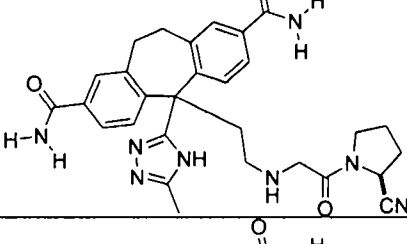
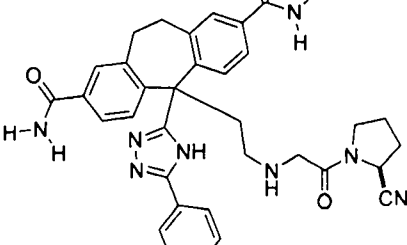
529

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 537 | 630 | 2 |    |
| 538 | 631 | 2 |    |
| 539 | 632 | 2 |   |
| 540 | 633 | 2 |  |
| 541 | 634 | 2 |  |

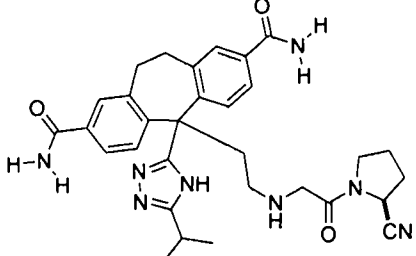
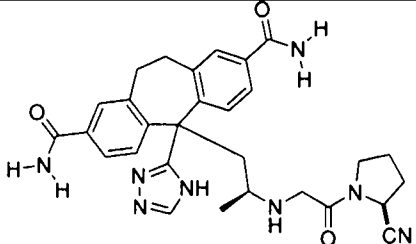
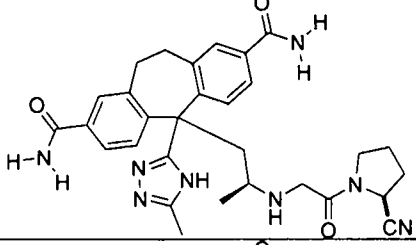
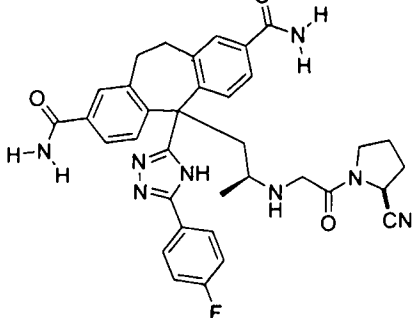
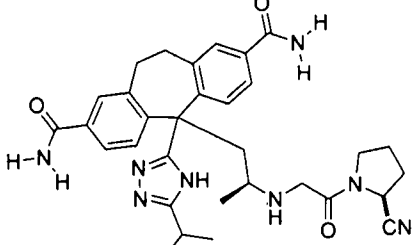
530

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 542 | 635 | 2 |    |
| 543 | 680 | 2 |    |
| 544 | 681 | 2 |   |
| 545 | 682 | 2 |  |
| 546 | 683 | 2 |  |
| 547 | 684 | 2 |  |

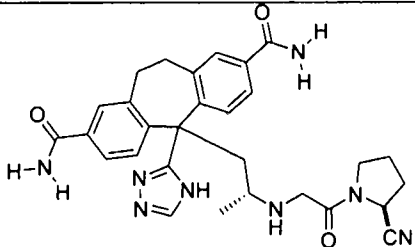
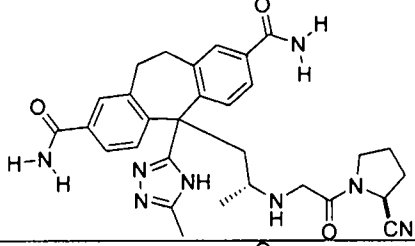
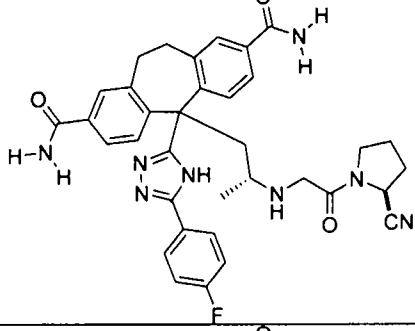
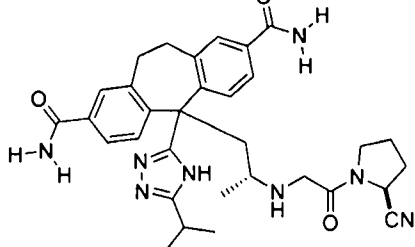
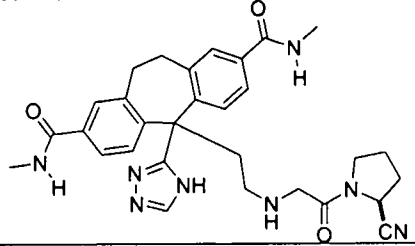


|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 548 | 685 | 2 |    |
| 549 | 686 | 2 |    |
| 550 | 687 | 2 |   |
| 551 | 700 | 2 |  |
| 552 | 701 | 2 |  |
| 553 | 702 | 2 |  |

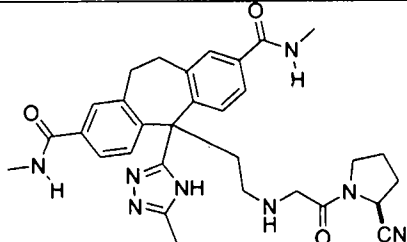
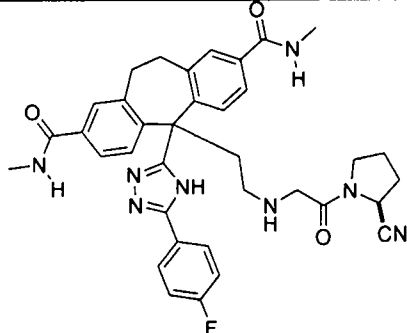
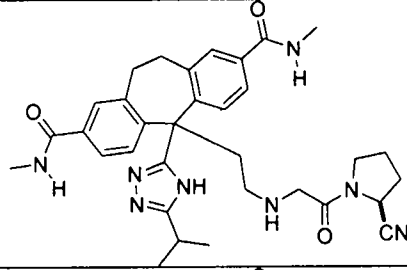
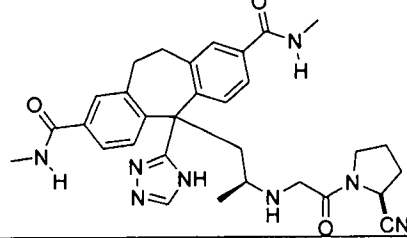
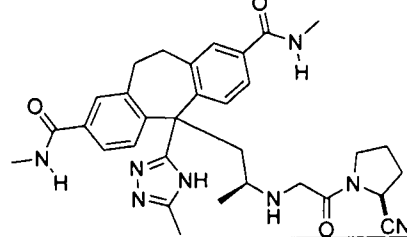
532

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 554 | 703 | 2 |    |
| 555 | 704 | 2 |    |
| 556 | 705 | 2 |   |
| 557 | 706 | 2 |  |
| 558 | 707 | 2 |  |

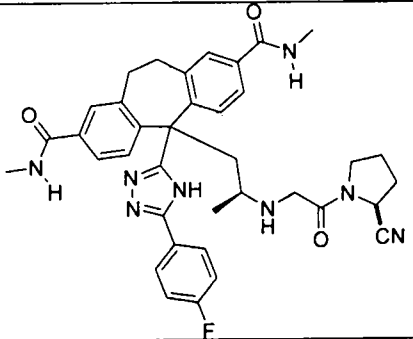
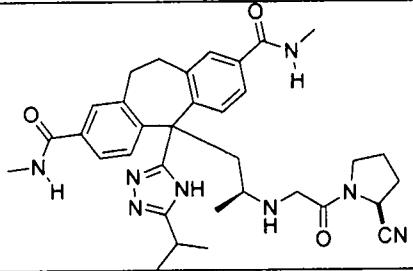
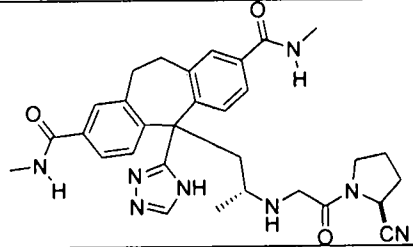
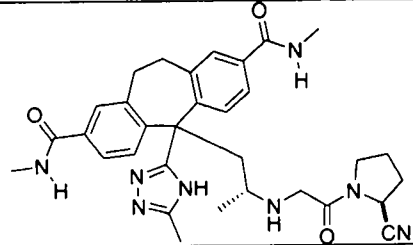
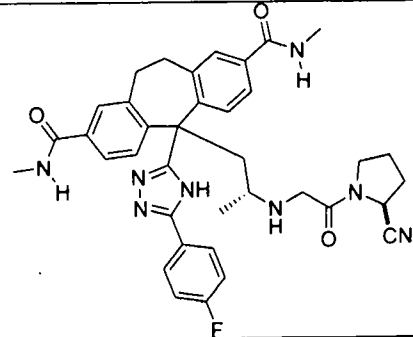
533

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 559 | 708 | 2 |    |
| 560 | 709 | 2 |    |
| 561 | 710 | 2 |   |
| 562 | 711 | 2 |  |
| 563 | 712 | 2 |  |

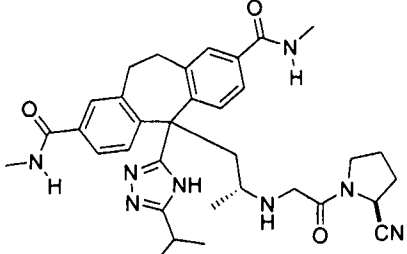
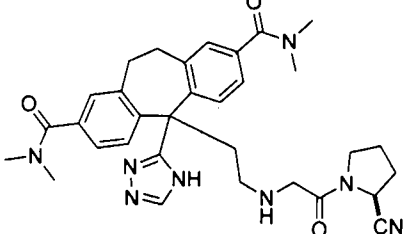
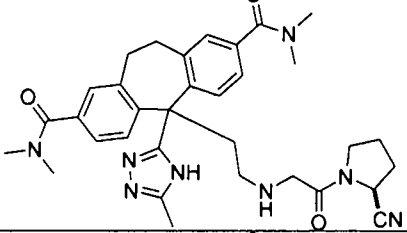
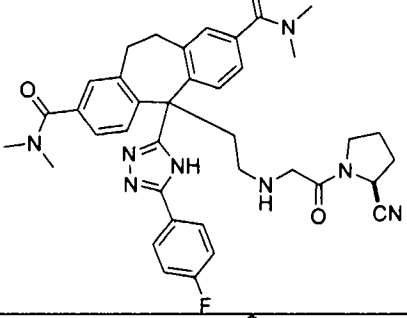
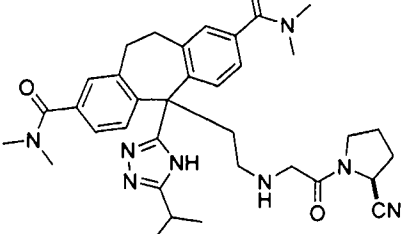
534

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 564 | 713 | 2 |    |
| 565 | 714 | 2 |    |
| 566 | 715 | 2 |   |
| 567 | 716 | 2 |  |
| 568 | 717 | 2 |  |

535

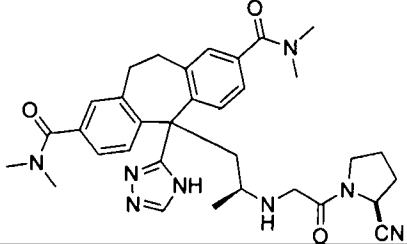
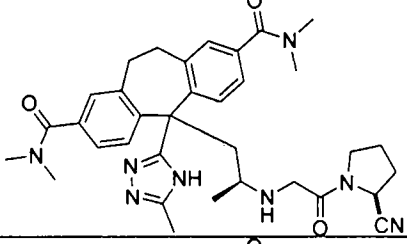
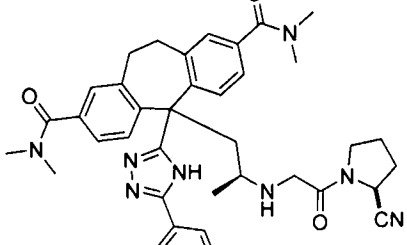
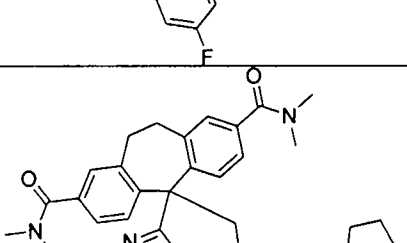
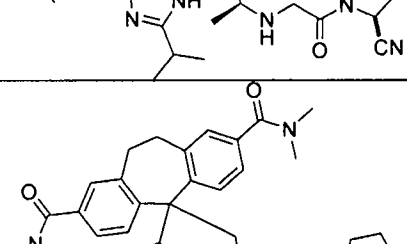
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 569 | 718 | 2 |    |
| 570 | 719 | 2 |   |
| 571 | 720 | 2 |  |
| 572 | 721 | 2 |  |
| 573 | 722 | 2 |  |

536

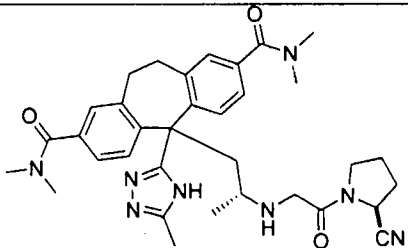
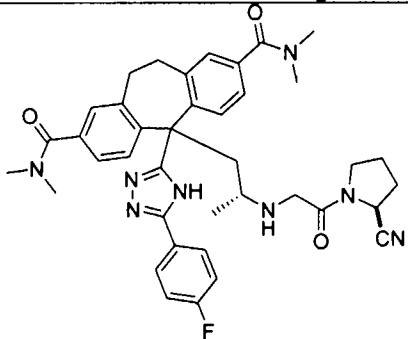
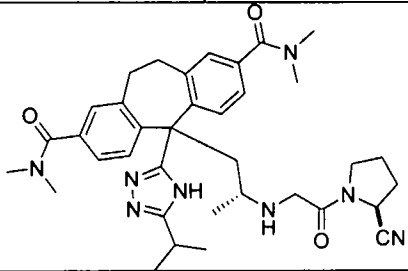
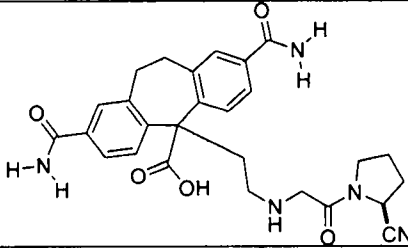
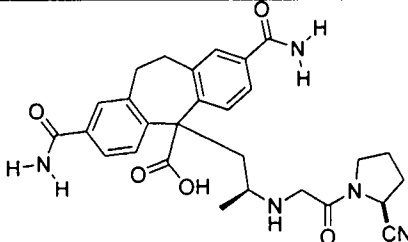
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 574 | 723 | 2 |    |
| 575 | 724 | 2 |    |
| 576 | 725 | 2 |   |
| 577 | 726 | 2 |  |
| 578 | 727 | 2 |  |

572  
540

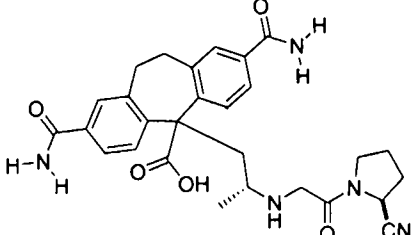
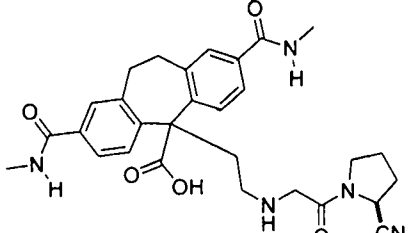
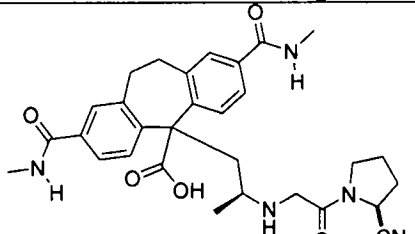
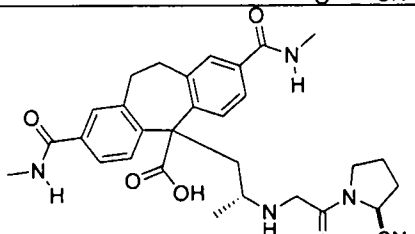
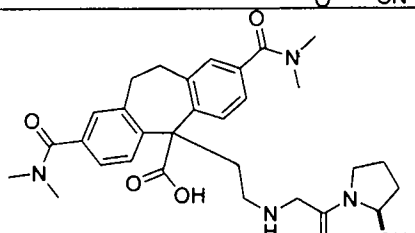
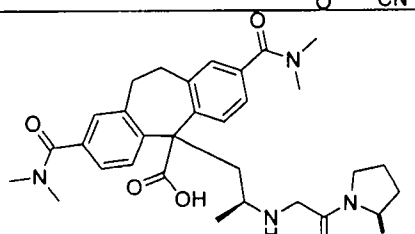
537

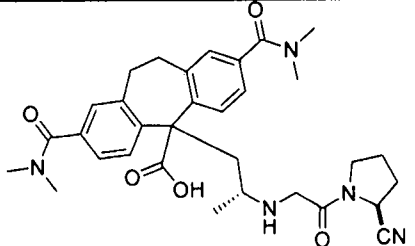
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 579 | 728 | 2 |    |
| 580 | 729 | 2 |    |
| 581 | 730 | 2 |   |
| 582 | 731 | 2 |  |
| 583 | 732 | 2 |  |

538

|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 584 | 733 | 2 |    |
| 585 | 734 | 2 |    |
| 586 | 735 | 2 |   |
| 587 | 780 | 2 |  |
| 588 | 781 | 2 |  |



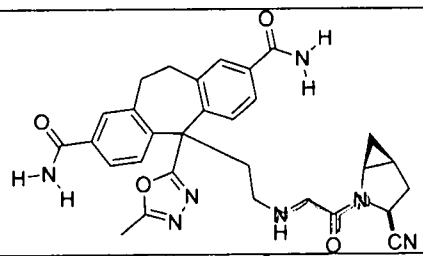
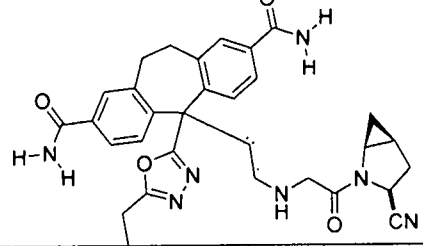
|     |     |   |                                                                                       |
|-----|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 589 | 782 | 2 |    |
| 590 | 783 | 2 |    |
| 591 | 784 | 2 |   |
| 592 | 785 | 2 |  |
| 593 | 786 | 2 |  |
| 594 | 787 | 2 |  |

|     |     |   |                                                                                     |
|-----|-----|---|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 595 | 788 | 2 |  |
|-----|-----|---|-------------------------------------------------------------------------------------|

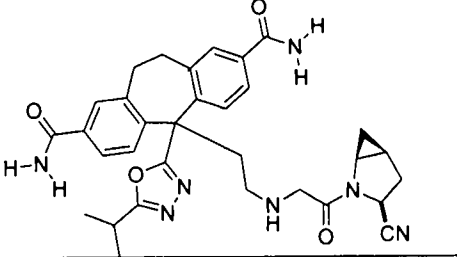
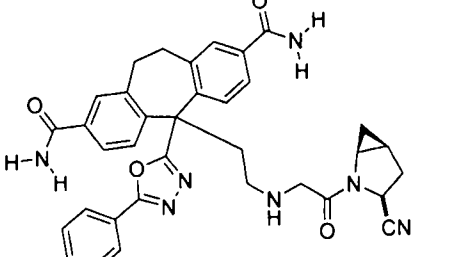
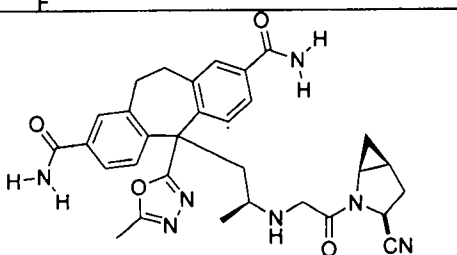
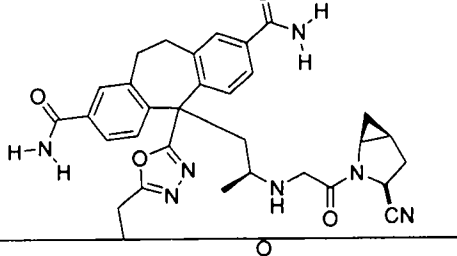
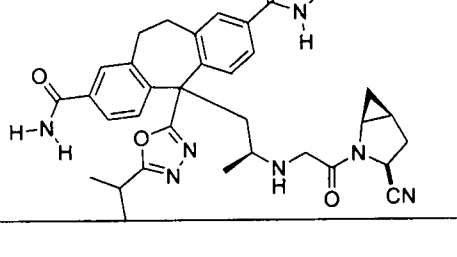
Los Ejemplos 596-599 fueron excluidos intencionalmente. ---

**EJEMPLOS 600-795** -----

Si se siguieran los procedimientos indicados en los Ejemplos 28 o 29 pero usando los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indica en la Tabla a continuación, se obtendría el producto indicado. -----

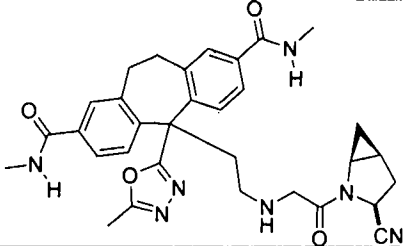
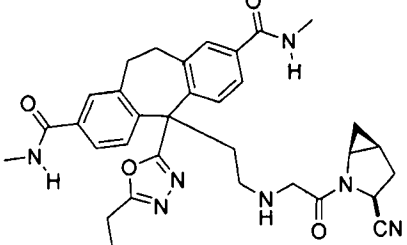
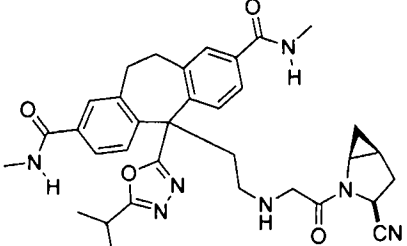
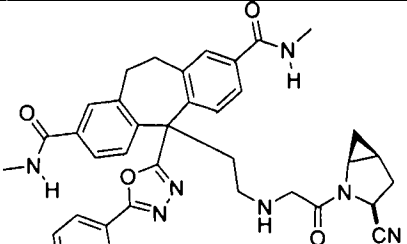
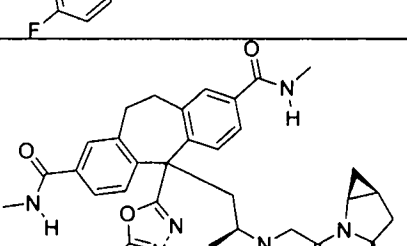
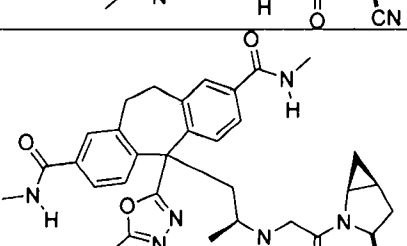
| Ejemplo | Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Producto                                                                             |
|---------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 600     | 336                    | 89                     |  |
| 601     | 337                    | 89                     |  |

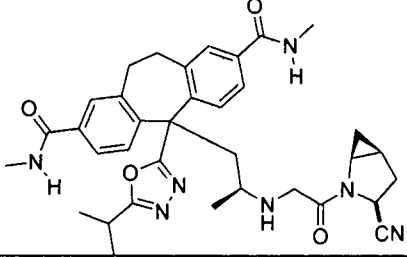
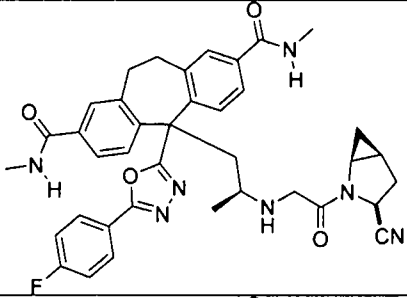
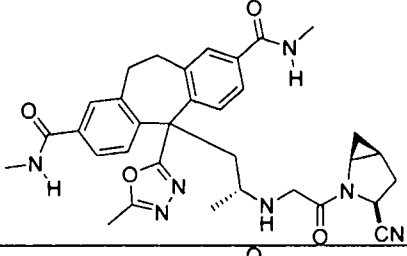
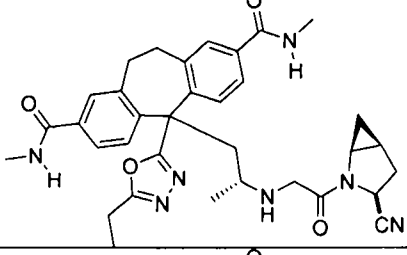
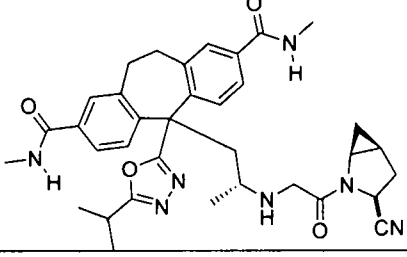
541

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 602 | 338 | 89 |    |
| 603 | 339 | 89 |    |
| 604 | 340 | 89 |   |
| 605 | 341 | 89 |  |
| 606 | 342 | 89 |  |

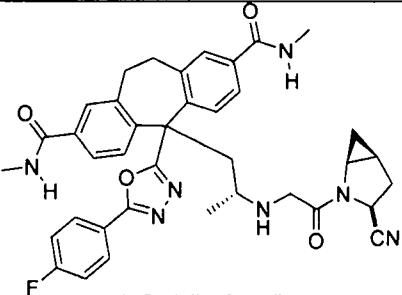
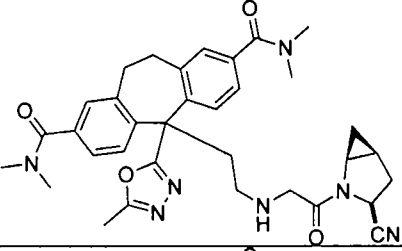
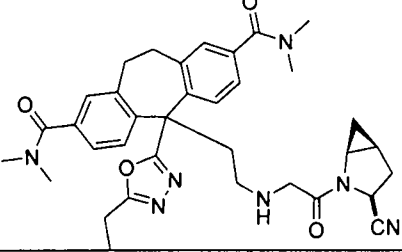
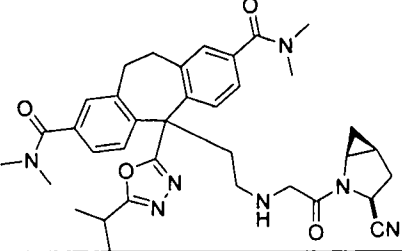
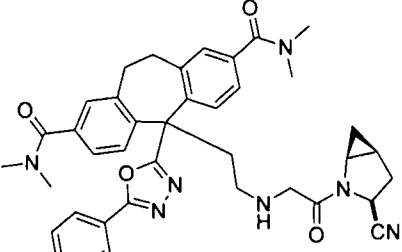
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 607 | 343 | 89 |  |
| 608 | 344 | 89 |  |
| 609 | 345 | 89 |  |
| 610 | 346 | 89 |  |
| 611 | 347 | 89 |  |

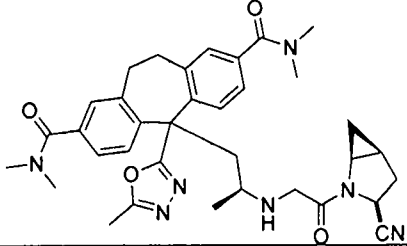
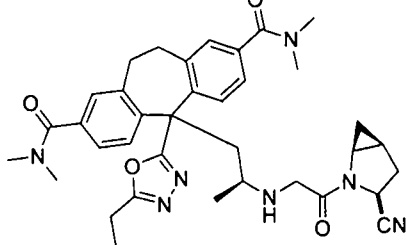
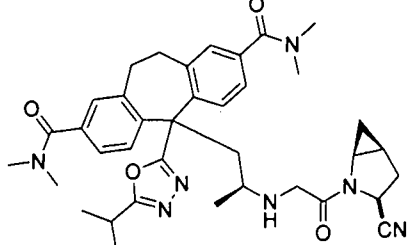
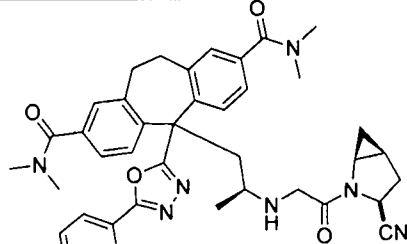
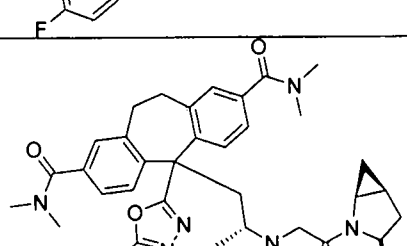
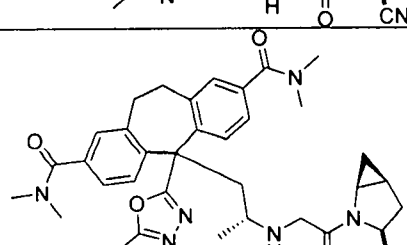
543

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 612 | 348 | 89 |    |
| 613 | 349 | 89 |    |
| 614 | 350 | 89 |   |
| 615 | 351 | 89 |  |
| 616 | 352 | 89 |  |
| 617 | 353 | 89 |  |

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 618 | 354 | 89 |    |
| 619 | 355 | 89 |    |
| 620 | 356 | 89 |   |
| 621 | 357 | 89 |  |
| 622 | 358 | 89 |  |

545

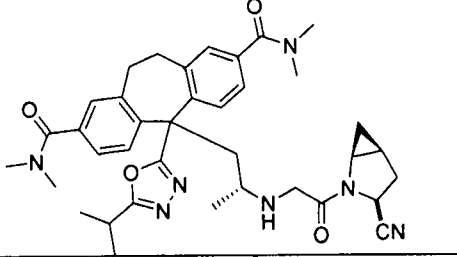
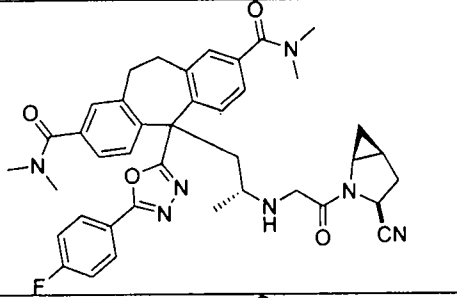
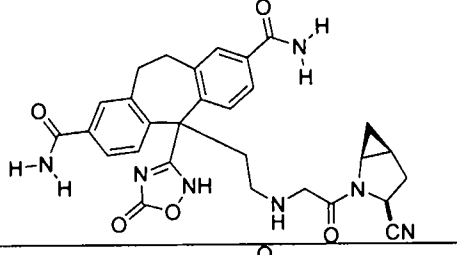
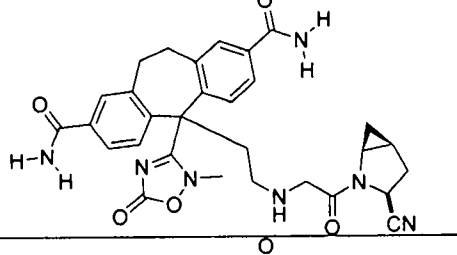
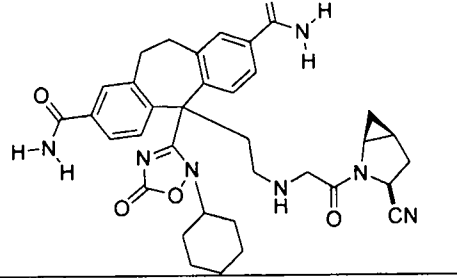
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 623 | 359 | 89 |    |
| 624 | 360 | 89 |    |
| 625 | 361 | 89 |   |
| 626 | 362 | 89 |  |
| 627 | 363 | 89 |  |

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 628 | 364 | 89 |    |
| 629 | 365 | 89 |    |
| 630 | 366 | 89 |   |
| 631 | 367 | 89 |  |
| 632 | 368 | 89 |  |
| 633 | 369 | 89 |  |



553  
550

547

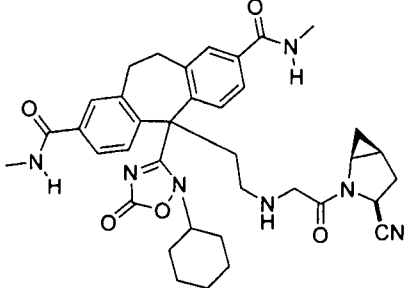
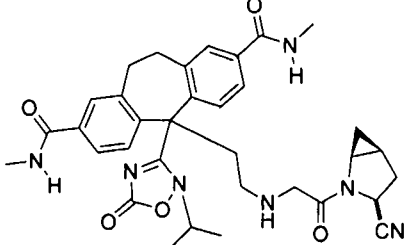
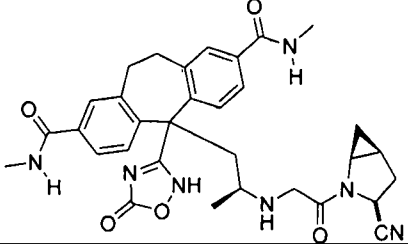
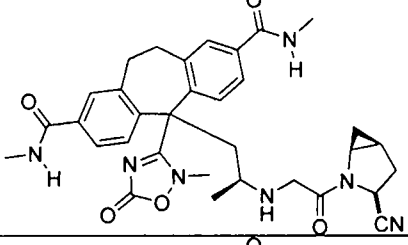
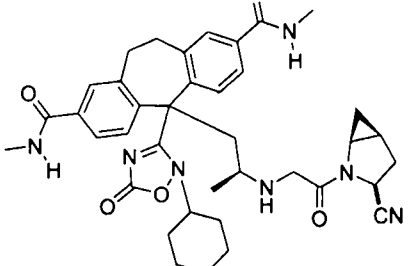
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 634 | 370 | 89 |    |
| 635 | 371 | 89 |    |
| 636 | 435 | 89 |   |
| 637 | 436 | 89 |  |
| 638 | 437 | 89 |  |

548

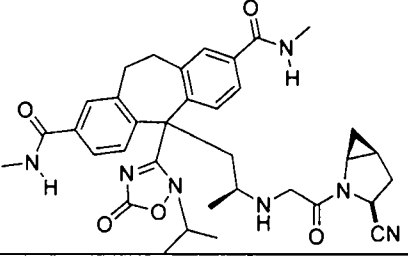
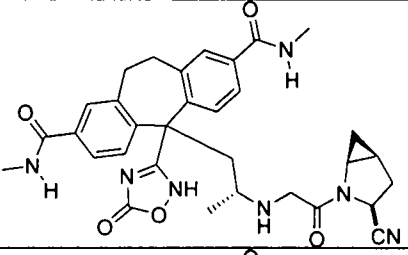
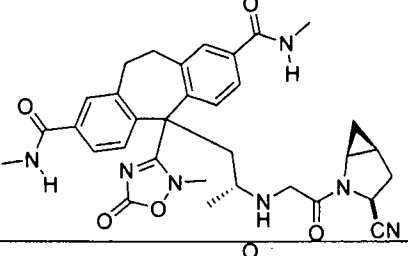
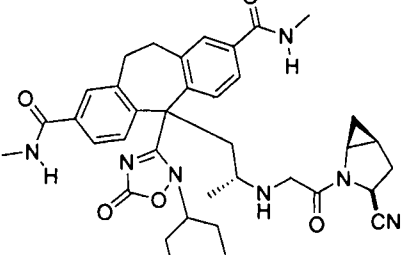
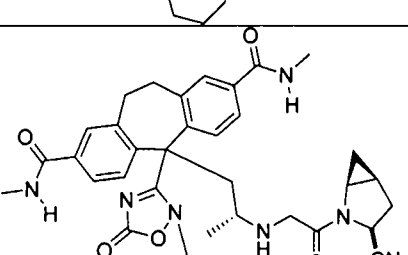
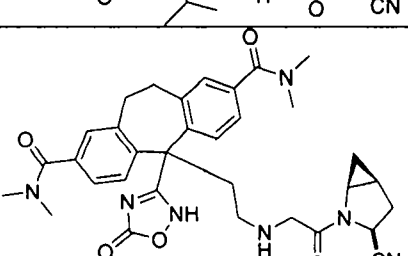
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 639 | 438 | 89 |  |
| 640 | 439 | 89 |  |
| 641 | 440 | 89 |  |
| 642 | 441 | 89 |  |
| 643 | 442 | 89 |  |
| 644 | 443 | 89 |  |

|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 645 | 444 | 89 |  |
| 646 | 445 | 89 |  |
| 647 | 446 | 89 |  |
| 648 | 447 | 89 |  |
| 649 | 448 | 89 |  |

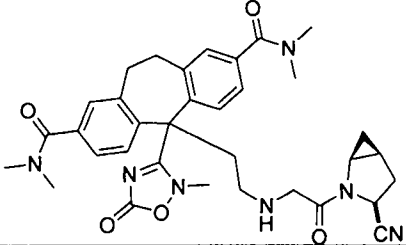
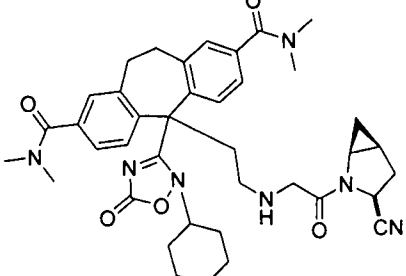
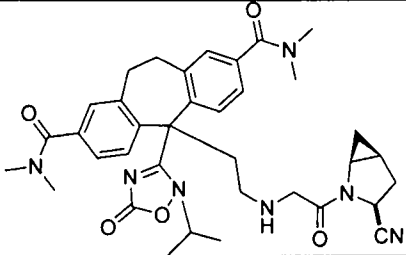
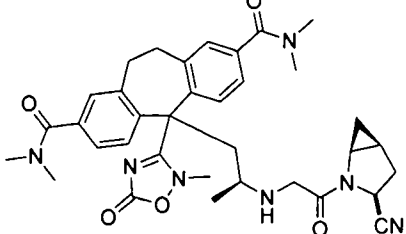
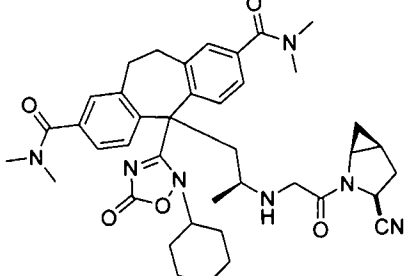
550

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 650 | 449 | 89 |    |
| 651 | 450 | 89 |    |
| 652 | 451 | 89 |   |
| 653 | 452 | 89 |  |
| 654 | 453 | 89 |  |

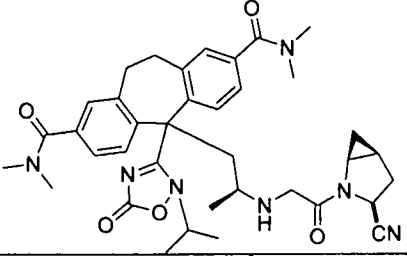
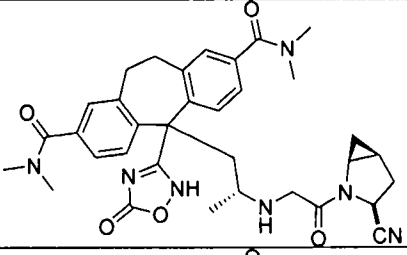
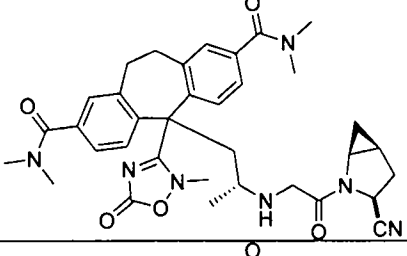
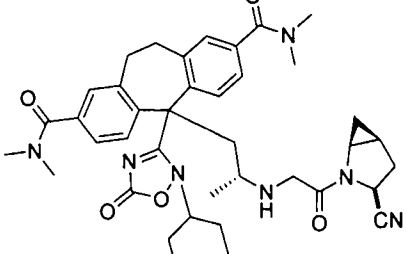
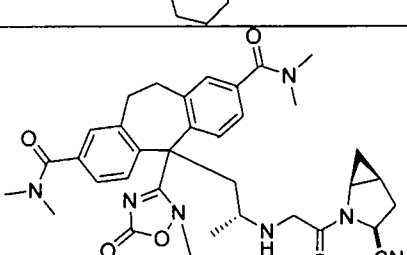
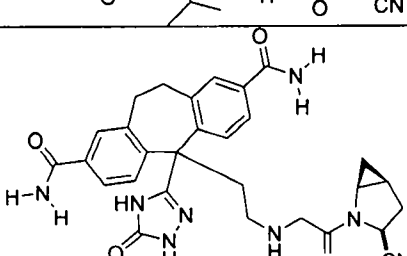
551

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 655 | 454 | 89 |    |
| 656 | 455 | 89 |    |
| 657 | 456 | 89 |   |
| 658 | 457 | 89 |  |
| 659 | 458 | 89 |  |
| 660 | 459 | 89 |  |

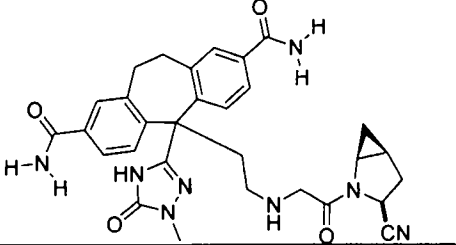
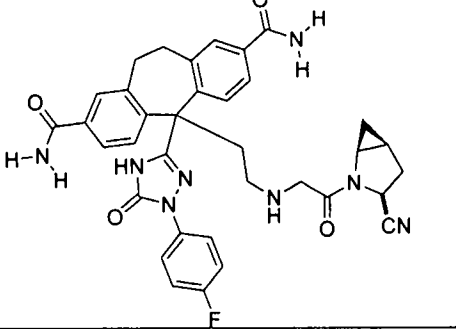
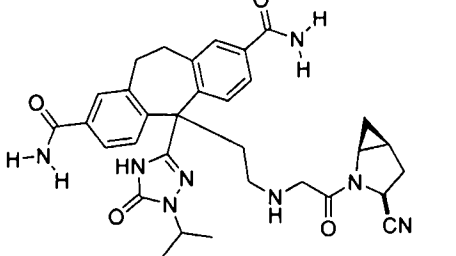
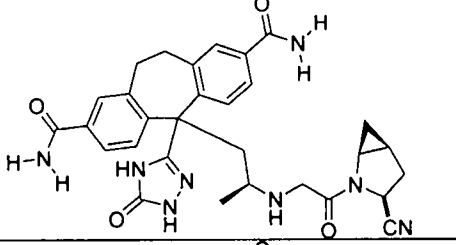
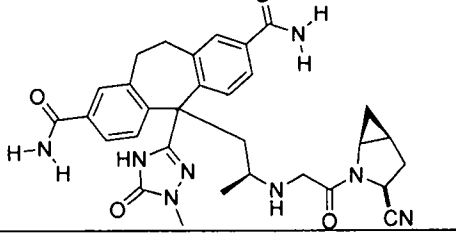
552

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 661 | 460 | 89 |    |
| 662 | 461 | 89 |    |
| 663 | 462 | 89 |   |
| 664 | 463 | 89 |  |
| 665 | 464 | 89 |  |

553

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 666 | 465 | 89 |    |
| 667 | 466 | 89 |    |
| 668 | 467 | 89 |   |
| 669 | 468 | 89 |  |
| 670 | 469 | 89 |  |
| 671 | 536 | 89 |  |

554

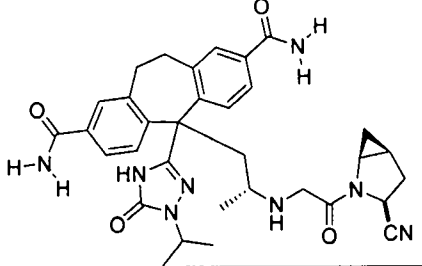
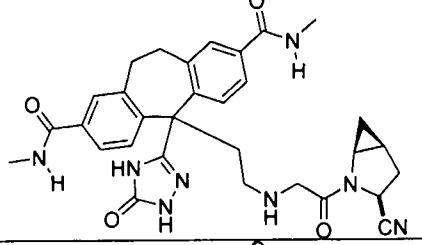
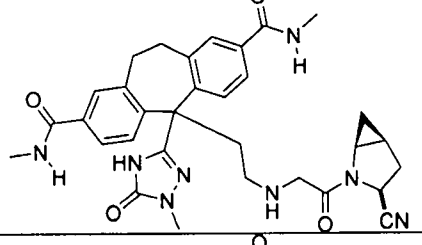
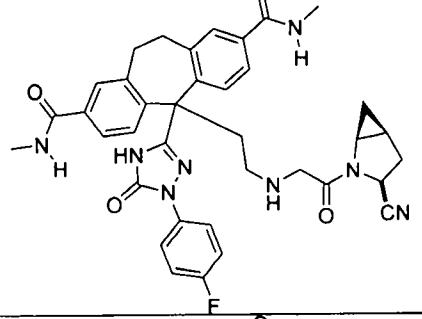
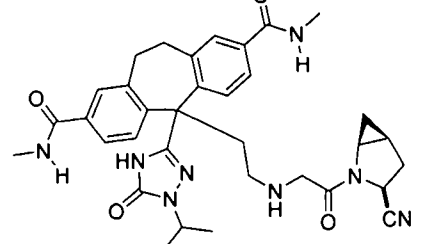
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 672 | 537 | 89 |    |
| 673 | 538 | 89 |   |
| 674 | 539 | 89 |  |
| 675 | 540 | 89 |  |
| 676 | 541 | 89 |  |



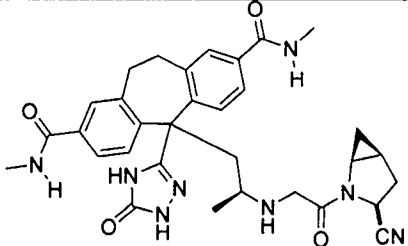
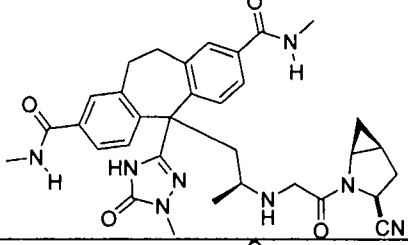
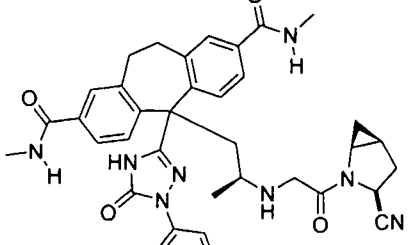
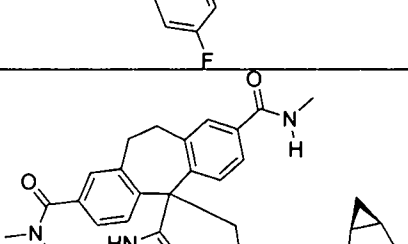
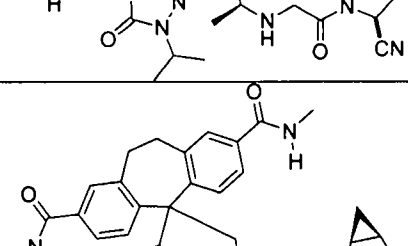
555

|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 677 | 542 | 89 |  |
| 678 | 543 | 89 |  |
| 679 | 544 | 89 |  |
| 680 | 545 | 89 |  |
| 681 | 546 | 89 |  |

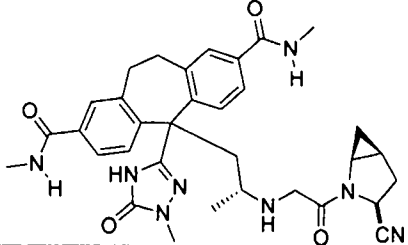
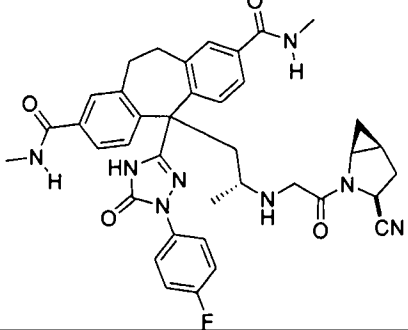
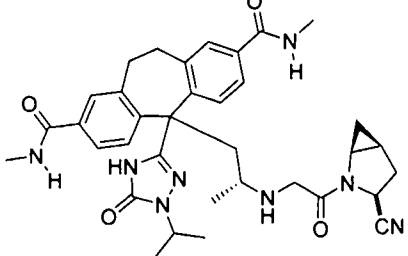
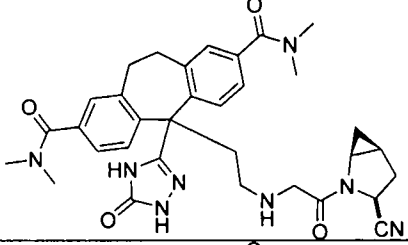
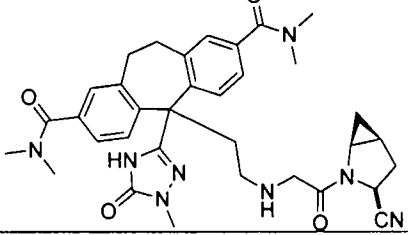
556

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 682 | 547 | 89 |    |
| 683 | 548 | 89 |    |
| 684 | 549 | 89 |   |
| 685 | 550 | 89 |  |
| 686 | 551 | 89 |  |

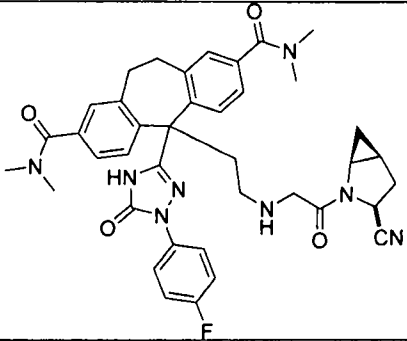
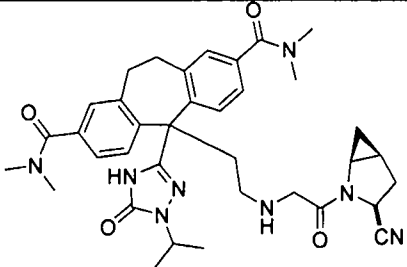
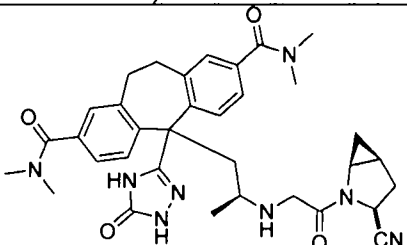
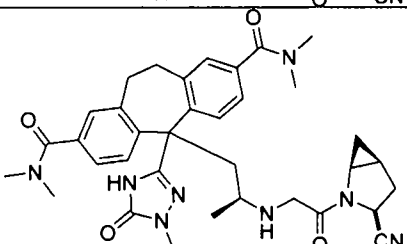
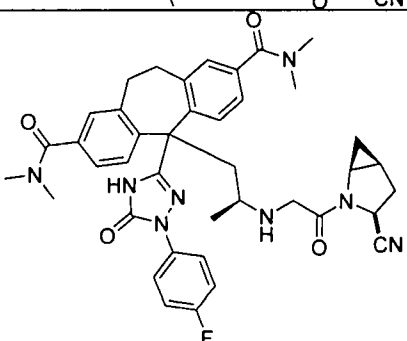
557

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 687 | 552 | 89 |    |
| 688 | 553 | 89 |    |
| 689 | 554 | 89 |   |
| 690 | 555 | 89 |  |
| 691 | 556 | 89 |  |

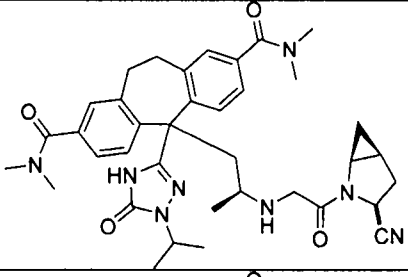
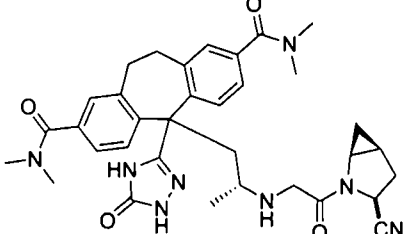
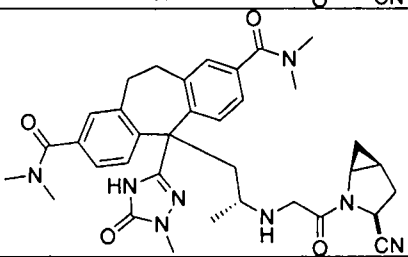
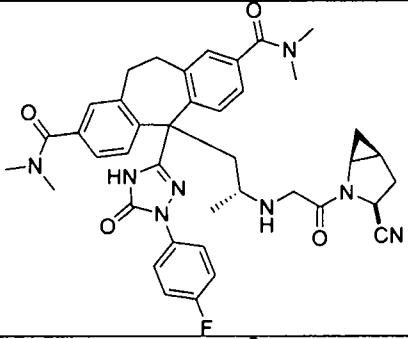
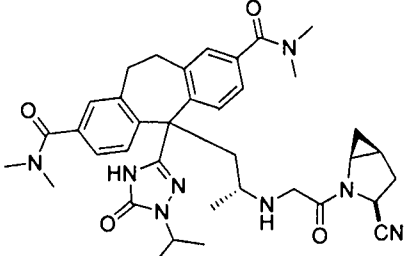
558

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 692 | 557 | 89 |    |
| 693 | 558 | 89 |   |
| 694 | 559 | 89 |  |
| 695 | 560 | 89 |  |
| 696 | 561 | 89 |  |

559

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 697 | 562 | 89 |    |
| 698 | 563 | 89 |   |
| 699 | 564 | 89 |  |
| 700 | 565 | 89 |  |
| 701 | 566 | 89 |  |

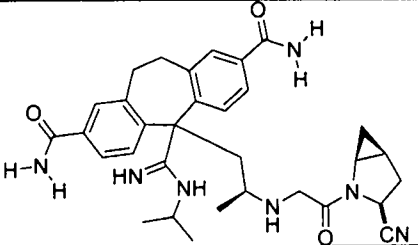
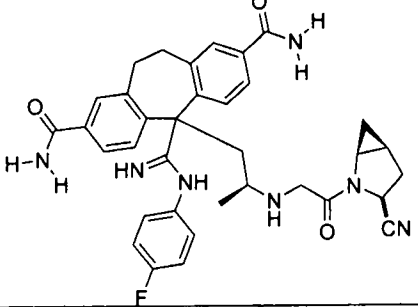
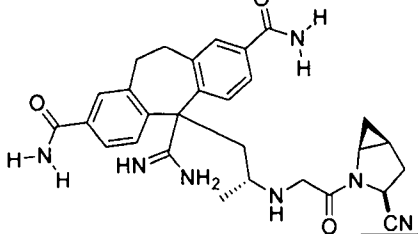
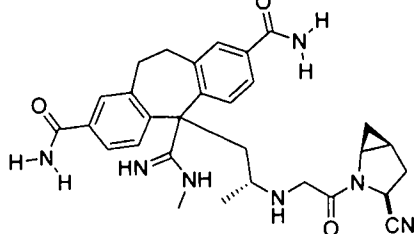
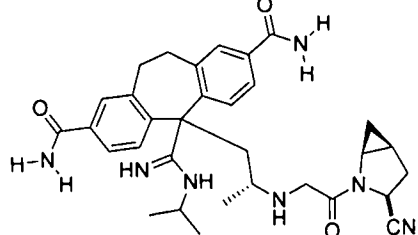
560

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 702 | 567 | 89 |    |
| 703 | 568 | 89 |    |
| 704 | 569 | 89 |   |
| 705 | 570 | 89 |  |
| 706 | 571 | 89 |  |

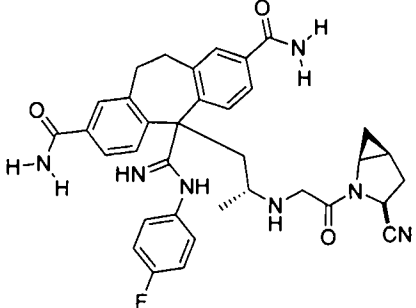
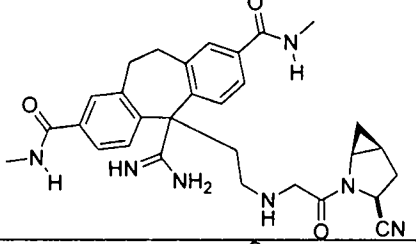
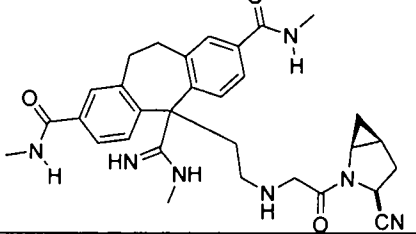
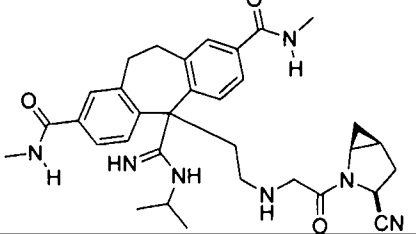
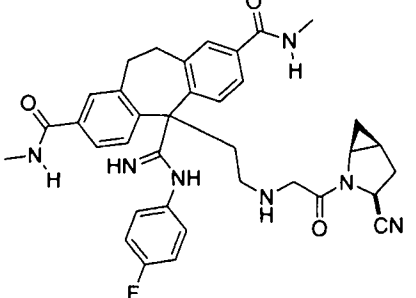
561

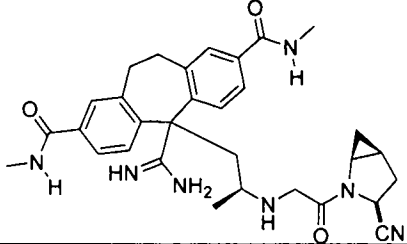
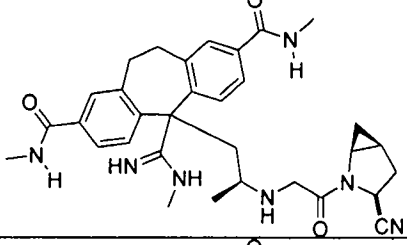
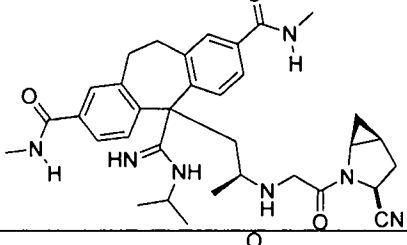
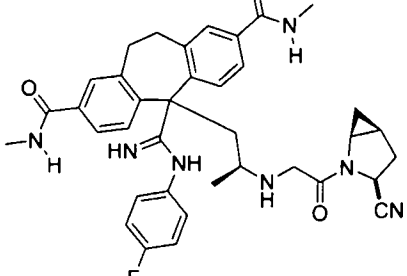
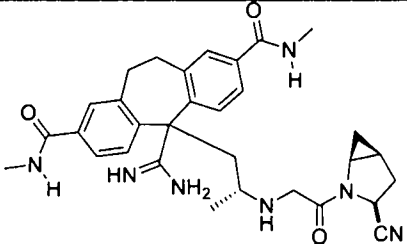
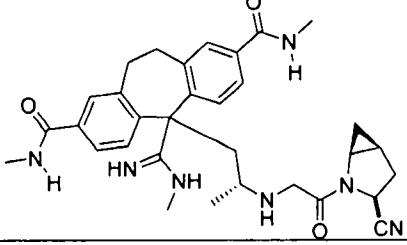
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 707 | 636 | 89 |  |
| 708 | 637 | 89 |  |
| 709 | 638 | 89 |  |
| 710 | 639 | 89 |  |
| 711 | 640 | 89 |  |
| 712 | 641 | 89 |  |

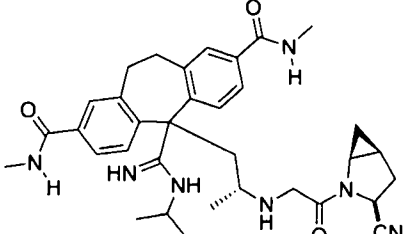
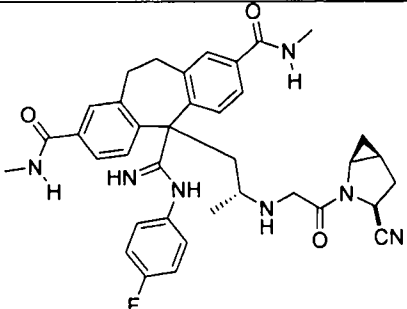
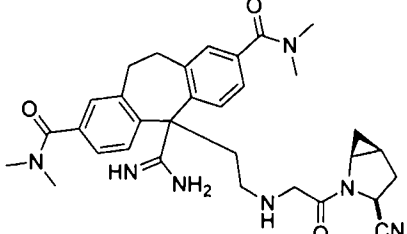
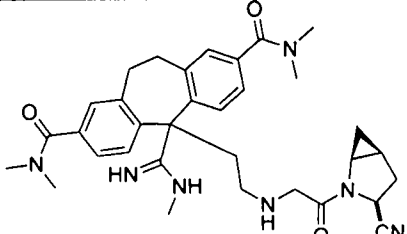
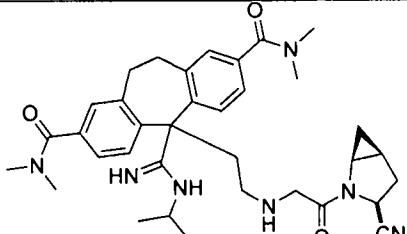
562

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 713 | 642 | 89 |    |
| 714 | 643 | 89 |    |
| 715 | 644 | 89 |   |
| 716 | 645 | 89 |  |
| 717 | 646 | 89 |  |

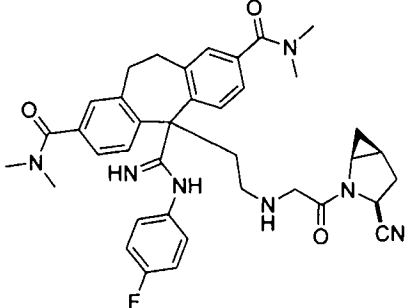
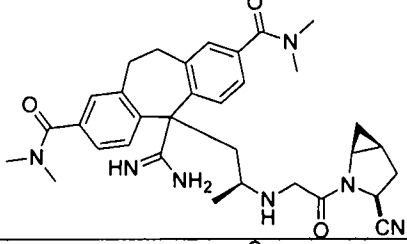
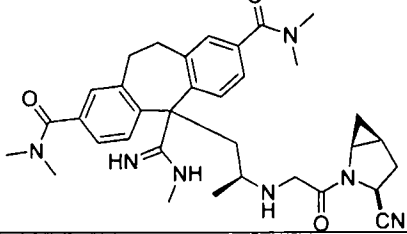
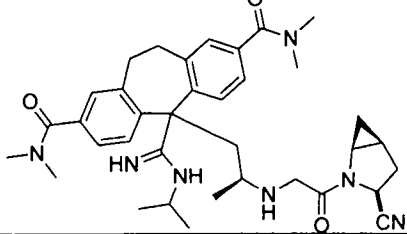
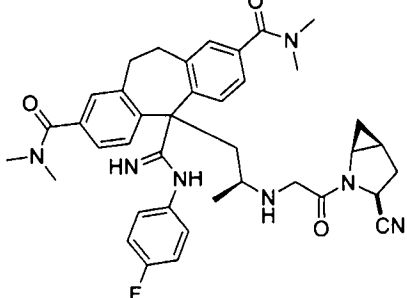


|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 718 | 647 | 89 |    |
| 719 | 648 | 89 |    |
| 720 | 649 | 89 |   |
| 721 | 650 | 89 |  |
| 722 | 651 | 89 |  |

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 723 | 652 | 89 |    |
| 724 | 653 | 89 |    |
| 725 | 654 | 89 |   |
| 726 | 655 | 89 |  |
| 727 | 656 | 89 |  |
| 728 | 657 | 89 |  |

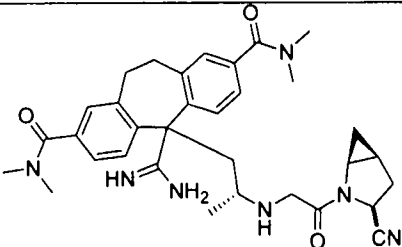
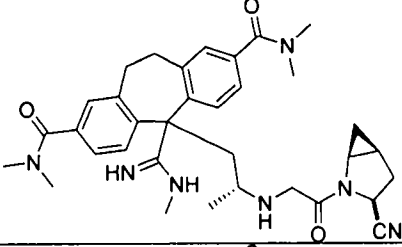
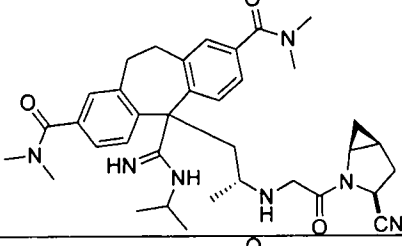
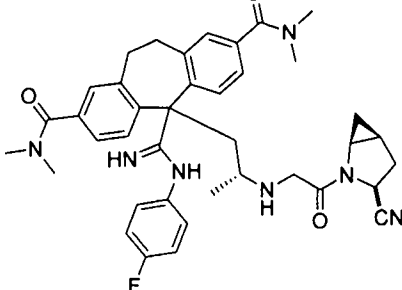
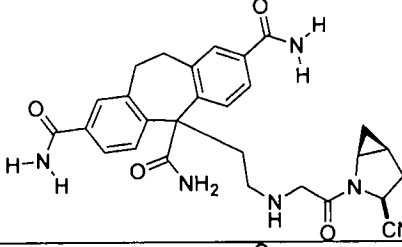
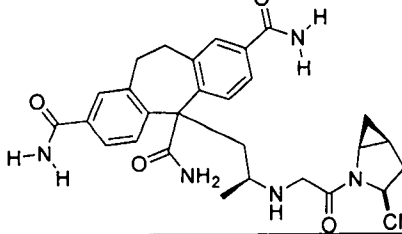
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 729 | 658 | 89 |    |
| 730 | 659 | 89 |    |
| 731 | 660 | 89 |   |
| 732 | 661 | 89 |  |
| 733 | 662 | 89 |  |

566

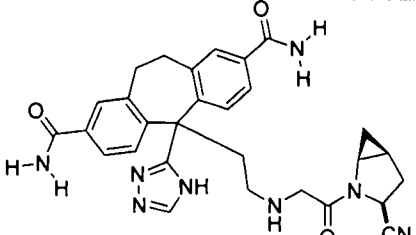
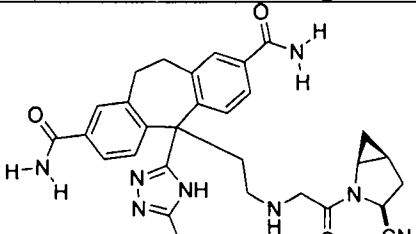
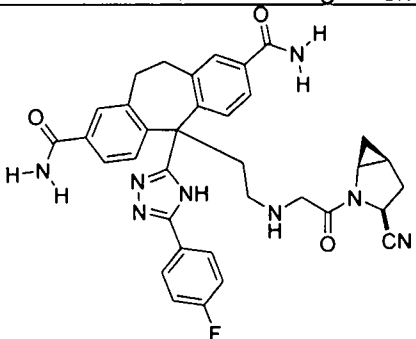
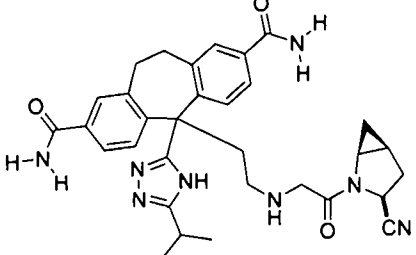
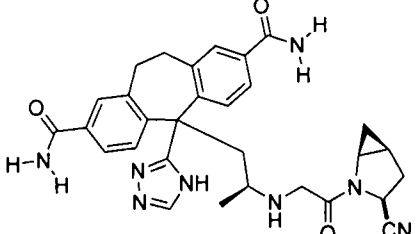
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 734 | 663 | 89 |    |
| 735 | 664 | 89 |    |
| 736 | 665 | 89 |   |
| 737 | 666 | 89 |  |
| 738 | 667 | 89 |  |

577  
570

567

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 739 | 668 | 89 |    |
| 740 | 669 | 89 |    |
| 741 | 670 | 89 |   |
| 742 | 671 | 89 |  |
| 743 | 688 | 89 |  |
| 744 | 689 | 89 |  |

|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 745 | 690 | 89 |  |
| 746 | 691 | 89 |  |
| 747 | 692 | 89 |  |
| 748 | 693 | 89 |  |
| 749 | 694 | 89 |  |
| 750 | 695 | 89 |  |

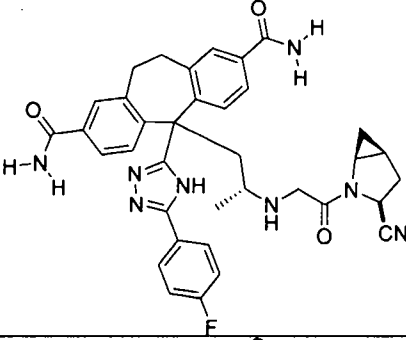
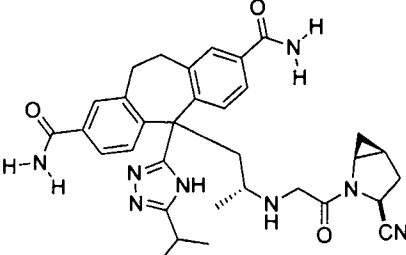
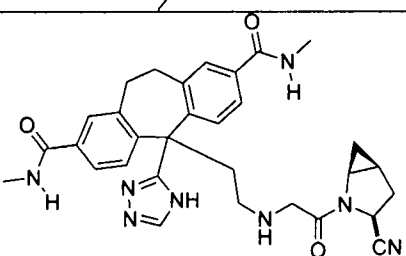
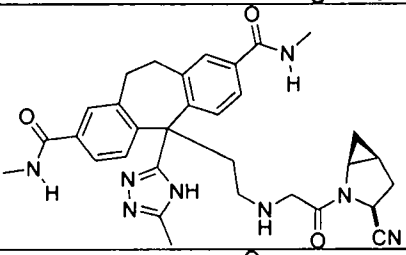
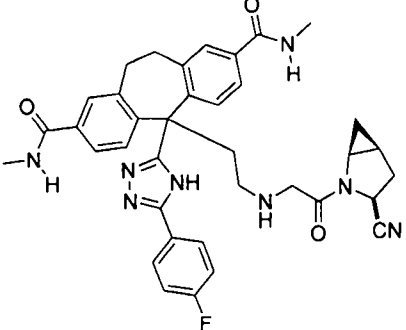
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 751 | 736 | 89 |    |
| 752 | 737 | 89 |    |
| 753 | 738 | 89 |   |
| 754 | 739 | 89 |  |
| 755 | 740 | 89 |  |

570

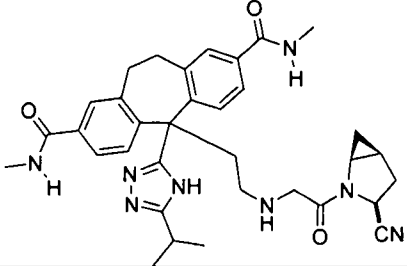
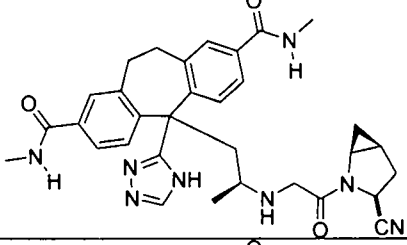
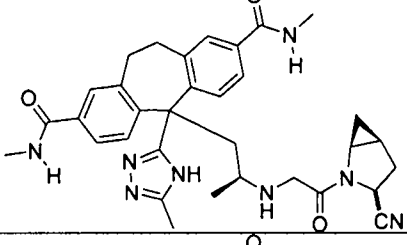
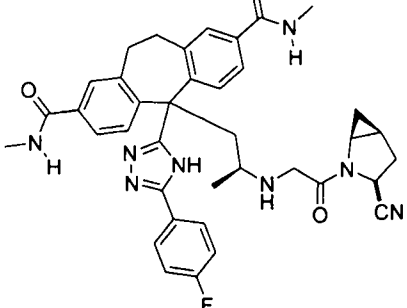
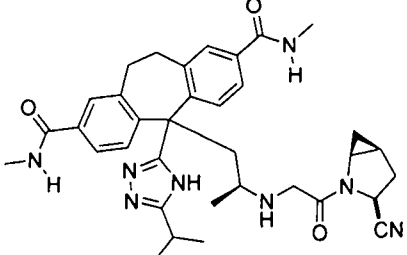
|     |     |    |  |
|-----|-----|----|--|
| 756 | 741 | 89 |  |
| 757 | 742 | 89 |  |
| 758 | 743 | 89 |  |
| 759 | 744 | 89 |  |
| 760 | 745 | 89 |  |



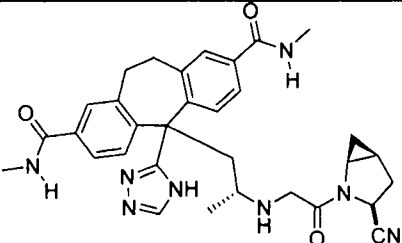
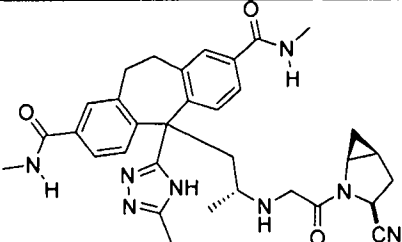
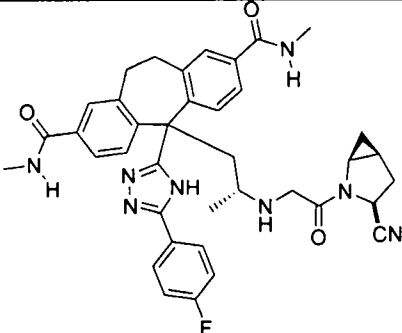
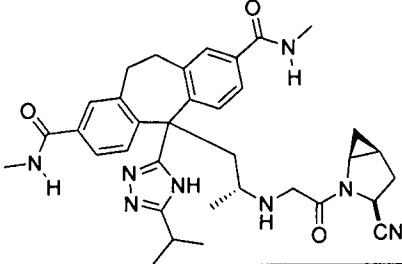
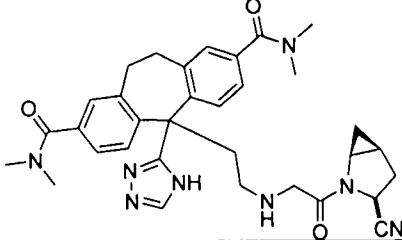
571

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 761 | 746 | 89 |    |
| 762 | 747 | 89 |   |
| 763 | 748 | 89 |  |
| 764 | 749 | 89 |  |
| 765 | 750 | 89 |  |

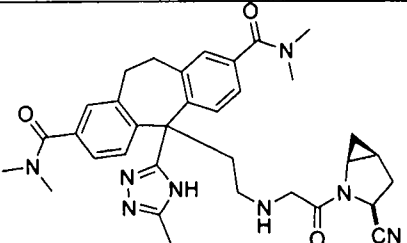
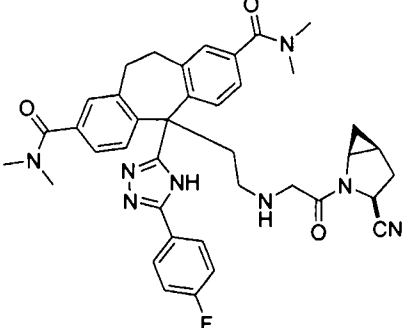
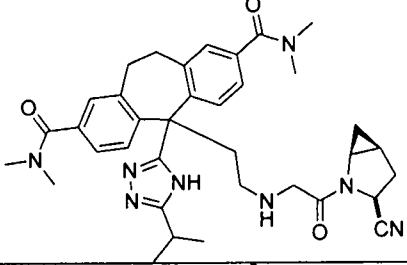
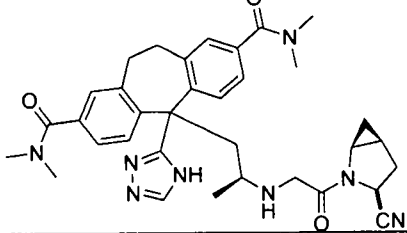
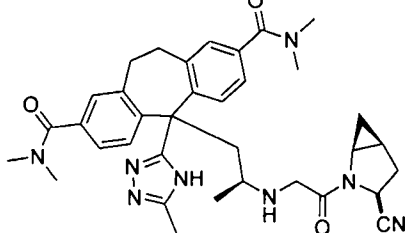
572

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 766 | 751 | 89 |    |
| 767 | 752 | 89 |    |
| 768 | 753 | 89 |   |
| 769 | 754 | 89 |  |
| 770 | 755 | 89 |  |

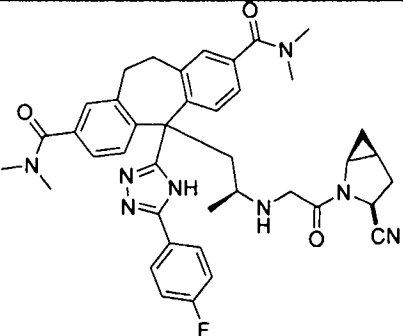
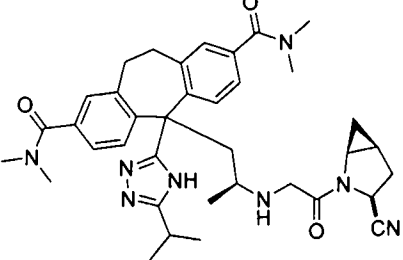
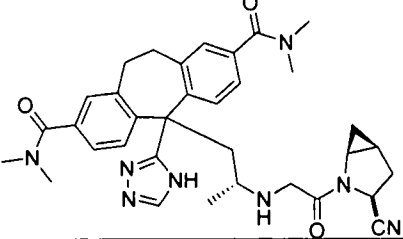
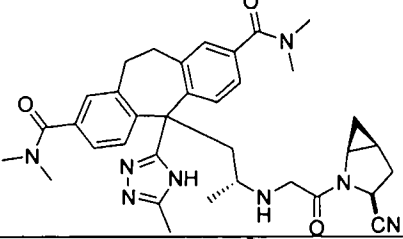
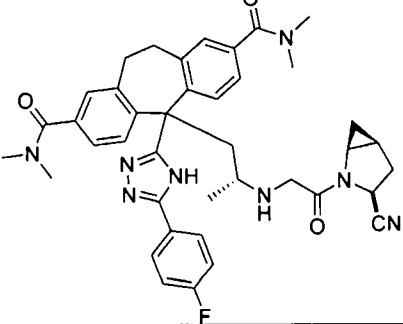
573

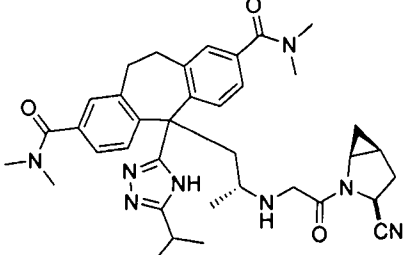
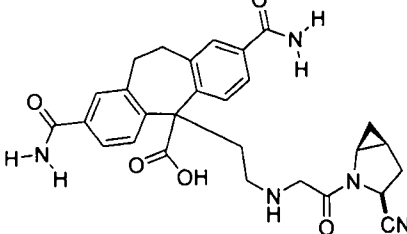
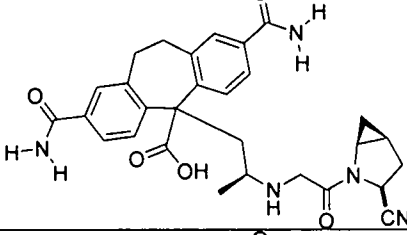
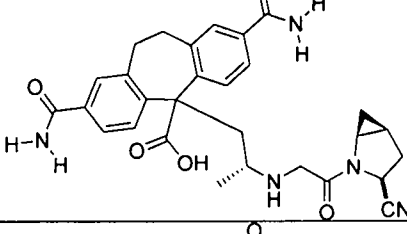
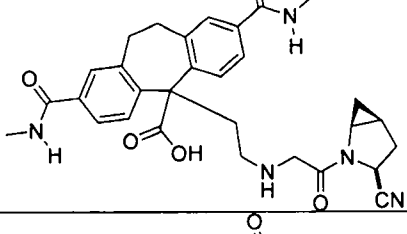
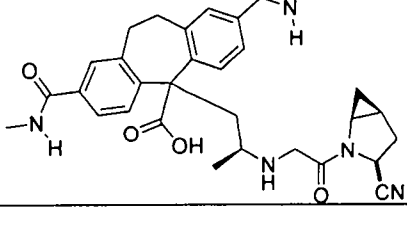
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 771 | 756 | 89 |    |
| 772 | 757 | 89 |    |
| 773 | 758 | 89 |   |
| 774 | 759 | 89 |  |
| 775 | 760 | 89 |  |

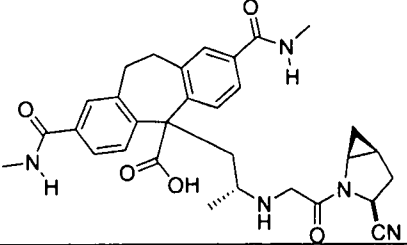
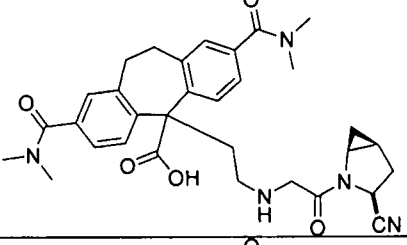
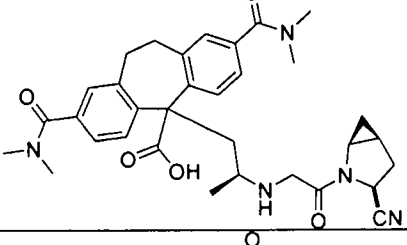
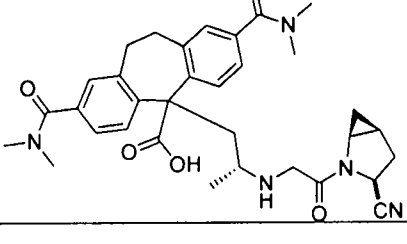
574

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 776 | 761 | 89 |    |
| 777 | 762 | 89 |    |
| 778 | 763 | 89 |   |
| 779 | 764 | 89 |  |
| 780 | 765 | 89 |  |

575

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 781 | 766 | 89 |    |
| 782 | 767 | 89 |   |
| 783 | 768 | 89 |  |
| 784 | 769 | 89 |  |
| 785 | 770 | 89 |  |

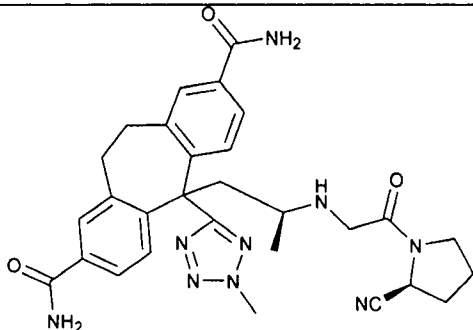
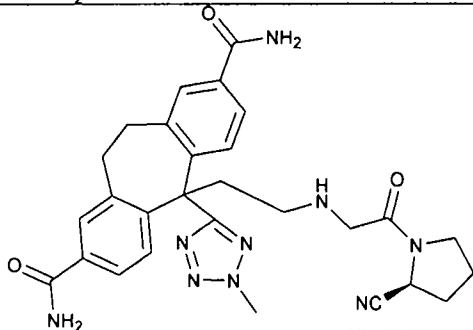
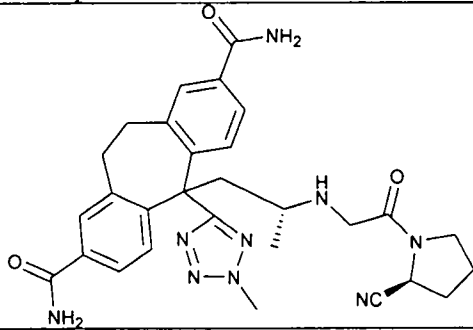
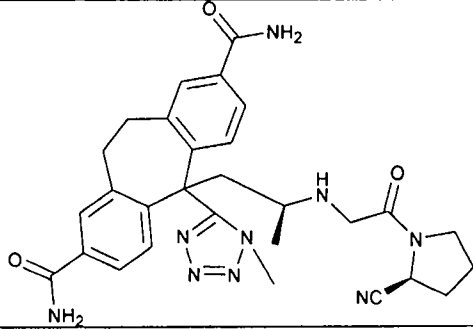
|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 786 | 771 | 89 |    |
| 787 | 789 | 89 |    |
| 788 | 790 | 89 |   |
| 789 | 791 | 89 |  |
| 790 | 792 | 89 |  |
| 791 | 793 | 89 |  |

|     |     |    |                                                                                      |
|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 792 | 794 | 89 |    |
| 793 | 795 | 89 |    |
| 794 | 796 | 89 |   |
| 795 | 797 | 89 |  |

Los Ejemplos 796-799 fueron excluidos intencionalmente. ---

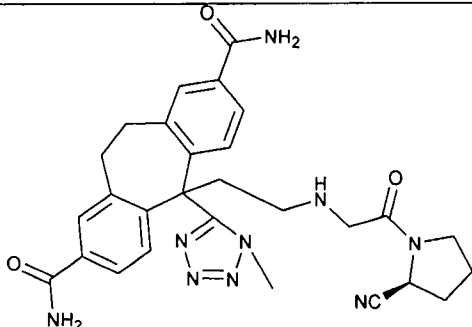
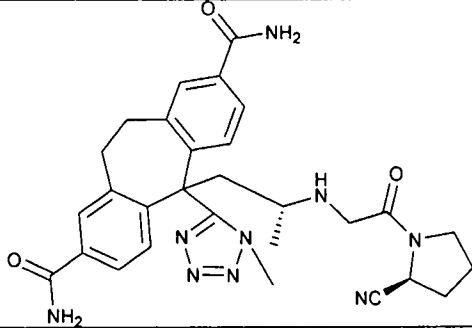
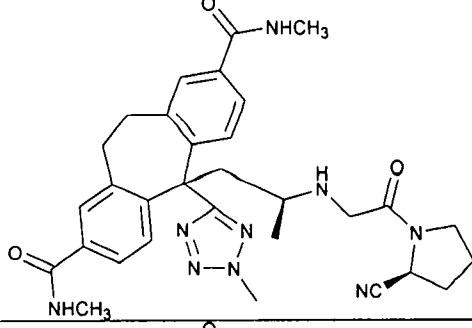
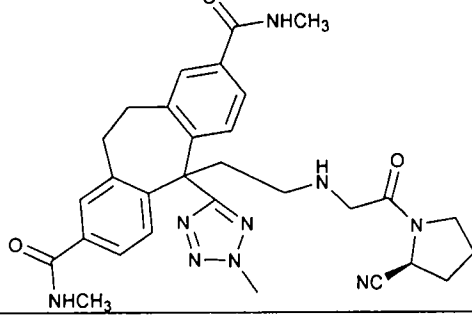
**EJEMPLO 800-833** -----

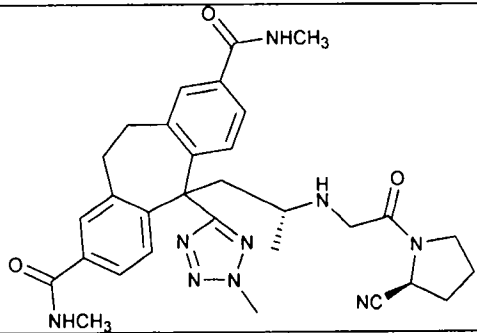
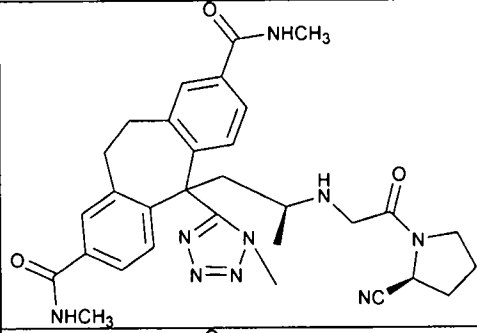
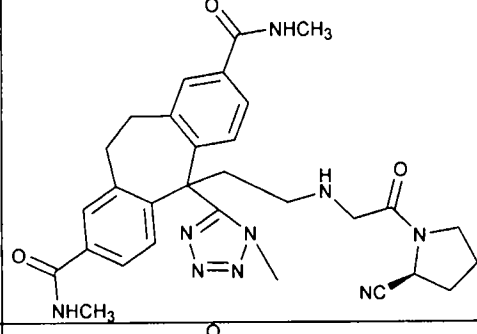
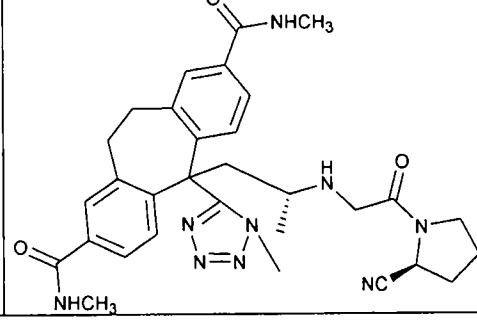
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en los Ejemplos 27 o 28, y se trataran los compuestos del título de los Ejemplos de preparación en la tabla a continuación como se describió en los Ejemplos de preparación 69 y 71, pero usando las aminas como se indicó en la Tabla a continuación, se obtendría el producto deseado. -----

| Ejemplo | Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Amina           | Producto                                                                             |
|---------|------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 800     | 61 Paso B              | 2                      | NH <sub>3</sub> |    |
| 801     | 62                     | 2                      | NH <sub>3</sub> |   |
| 802     | 65                     | 2                      | NH <sub>3</sub> |  |
| 803     | 61 Paso B              | 2                      | NH <sub>3</sub> |  |



579

|     |           |   |                                     |                                                                                      |
|-----|-----------|---|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 804 | 62        | 2 | NH <sub>3</sub>                     |    |
| 805 | 65        | 2 | NH <sub>3</sub>                     |   |
| 806 | 61 Paso B | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |
| 807 | 62        | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |

|     |           |   |                                     |                                                                                      |
|-----|-----------|---|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 808 | 65        | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |    |
| 809 | 61 Paso B | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |   |
| 810 | 62        | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |
| 811 | 65        | 2 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |

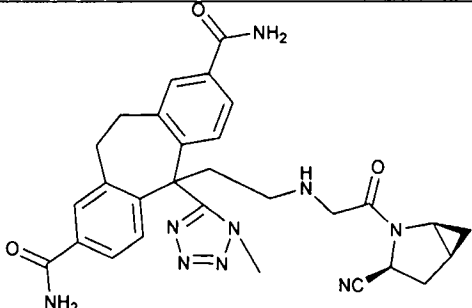
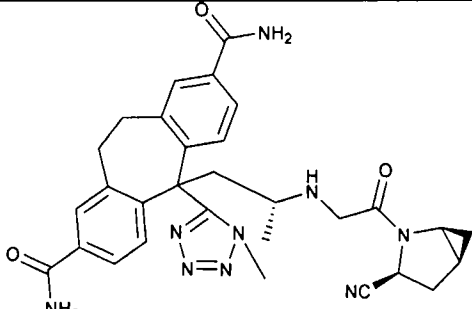
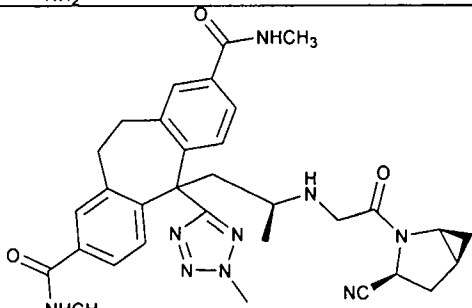
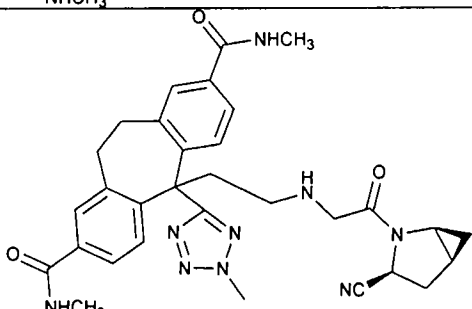
581

|     |           |   |                            |  |
|-----|-----------|---|----------------------------|--|
| 812 | 61 Paso B | 2 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 813 | 65        | 2 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 814 | 61 Paso B | 2 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |
| 815 | 65        | 2 | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ |  |

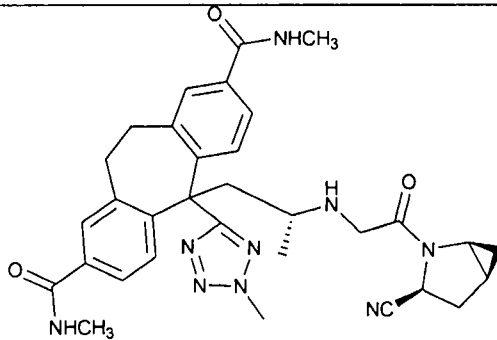
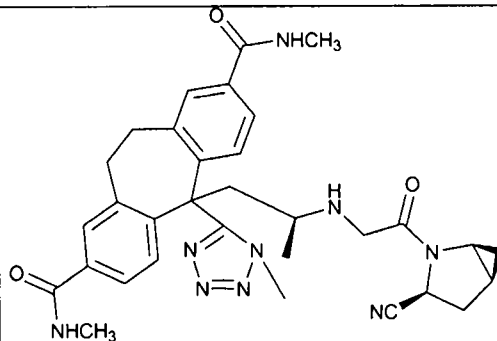
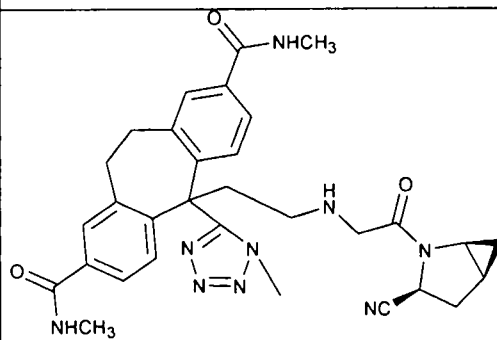
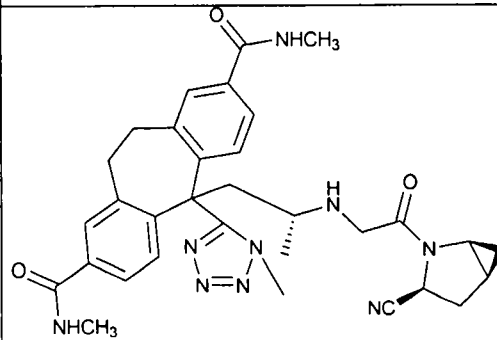
582

|     |           |    |                 |  |
|-----|-----------|----|-----------------|--|
| 816 | 61 Paso B | 89 | NH <sub>3</sub> |  |
| 817 | 62        | 89 | NH <sub>3</sub> |  |
| 818 | 65        | 89 | NH <sub>3</sub> |  |
| 819 | 61 Paso B | 89 | NH <sub>3</sub> |  |

583

|     |           |    |                                     |                                                                                      |
|-----|-----------|----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 820 | 62        | 89 | NH <sub>3</sub>                     |    |
| 821 | 65        | 89 | NH <sub>3</sub>                     |   |
| 822 | 61 Paso B | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |
| 823 | 62        | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |

584

|     |           |    |                                     |                                                                                      |
|-----|-----------|----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 824 | 65        | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |    |
| 825 | 61 Paso B | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |   |
| 826 | 62        | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |
| 827 | 65        | 89 | CH <sub>3</sub> N<br>H <sub>2</sub> |  |

|     |           |    |                                    |  |
|-----|-----------|----|------------------------------------|--|
| 828 | 61 Paso B | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |
| 829 | 62        | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |
| 830 | 65        | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |
| 831 | 61 Paso B | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |

|     |    |    |                                    |  |
|-----|----|----|------------------------------------|--|
| 832 | 62 | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |
| 833 | 65 | 89 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH |  |

Los Ejemplos 834-999 fueron excluidos intencionalmente. ---

### EJEMPLOS 1000-1168 -----

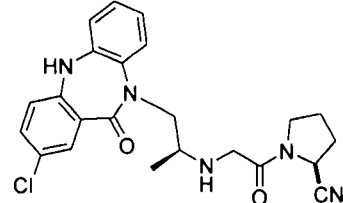
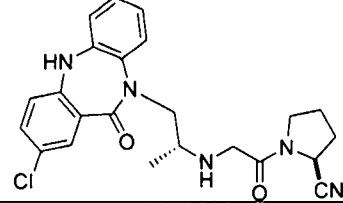
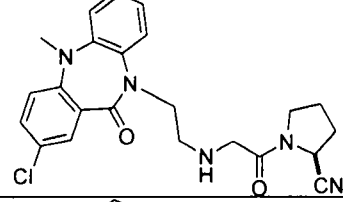
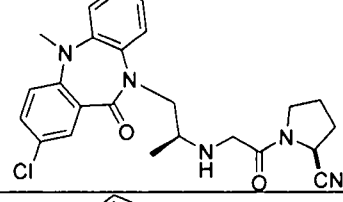
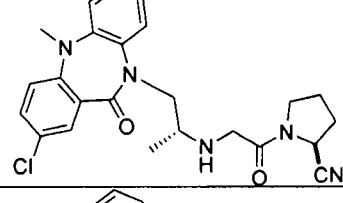
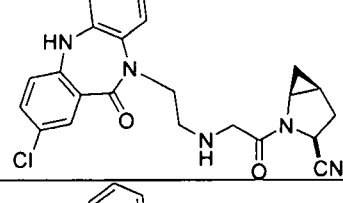
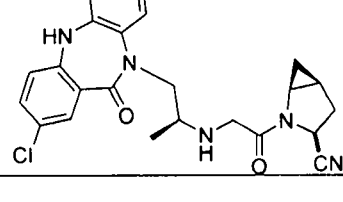
Si se siguieran los procedimientos indicados en los Ejemplos 28 o 29 excepto usando los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indican en la Tabla a continuación, se obtendría el producto indicado. -----

| Ejemplo | Ejemplo de preparación | Ejemplo de preparación | Producto |
|---------|------------------------|------------------------|----------|
| 1000    | 801                    | 2                      |          |

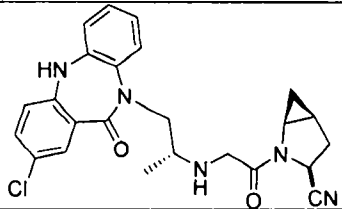
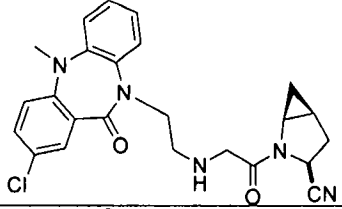
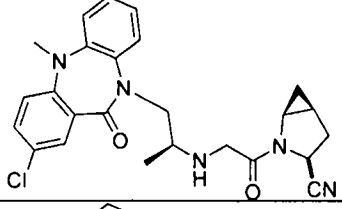
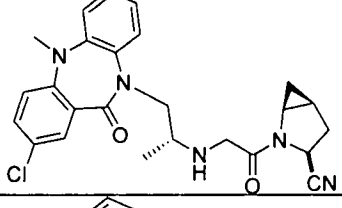
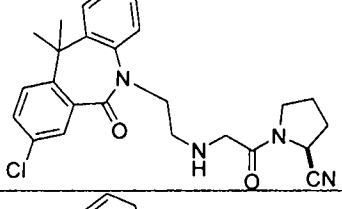
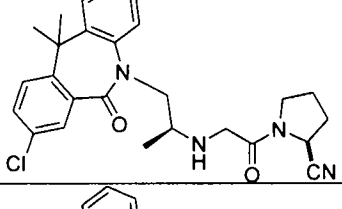
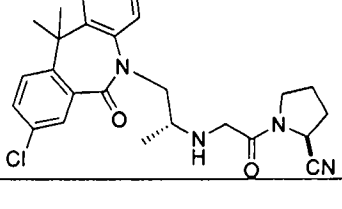


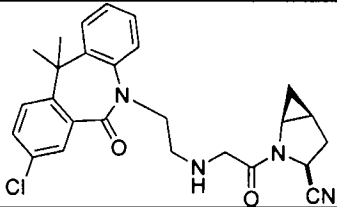
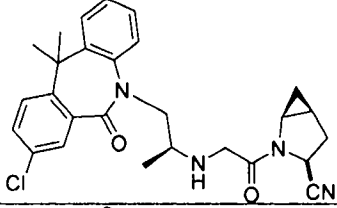
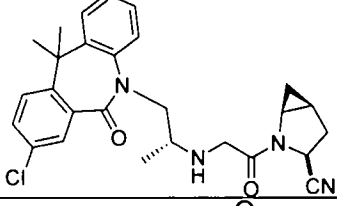
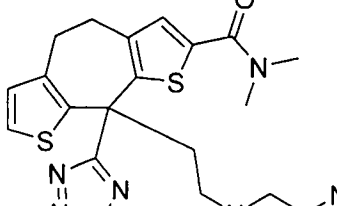
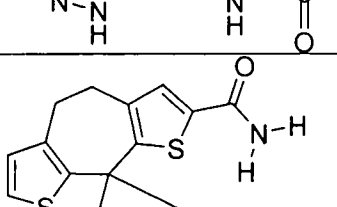
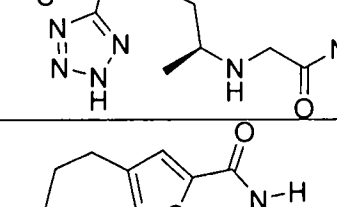
597  
590

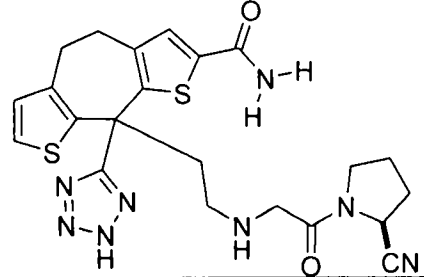
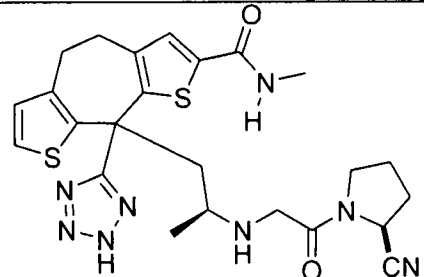
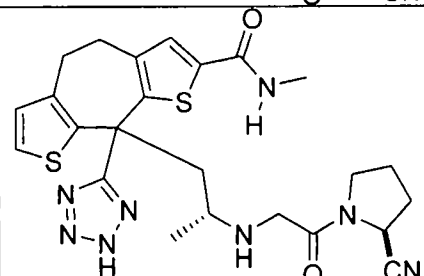
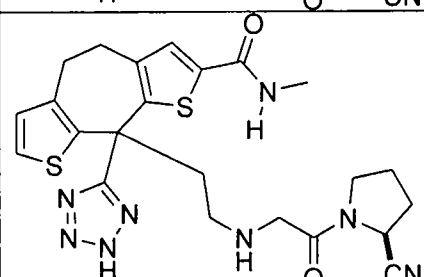
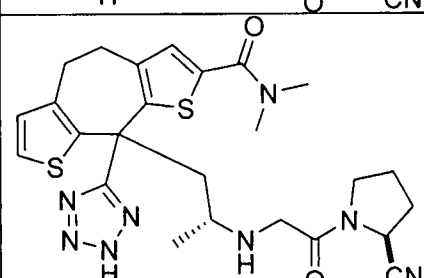
587

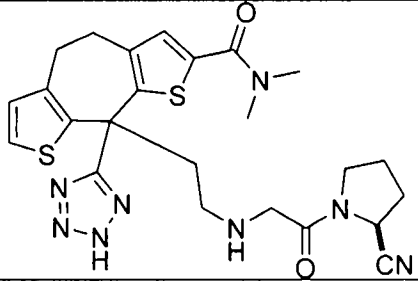
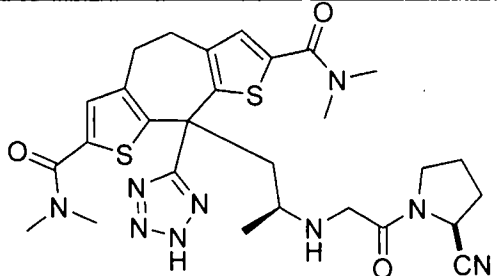
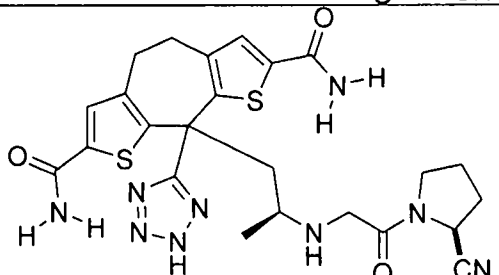
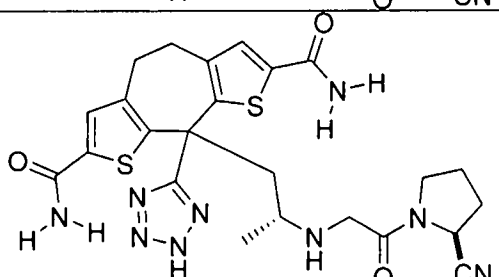
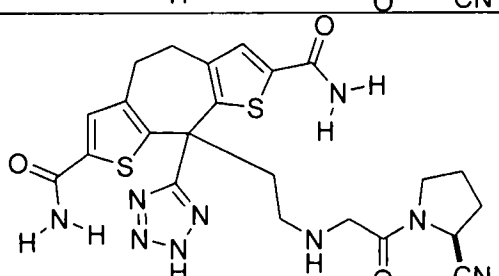
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1001 | 804 | 2  |    |
| 1002 | 805 | 2  |    |
| 1003 | 800 | 2  |   |
| 1004 | 802 | 2  |  |
| 1005 | 803 | 2  |  |
| 1006 | 801 | 89 |  |
| 1007 | 804 | 89 |  |

588

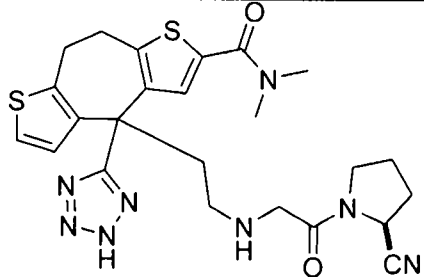
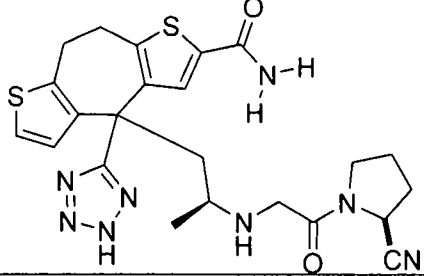
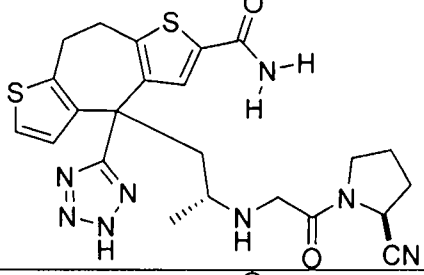
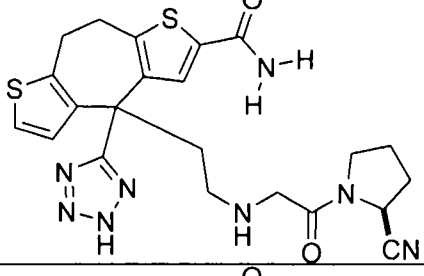
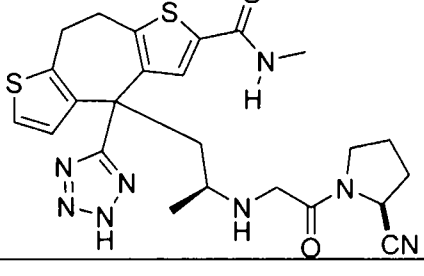
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1008 | 805 | 89 |    |
| 1009 | 800 | 89 |    |
| 1010 | 802 | 89 |   |
| 1011 | 803 | 89 |  |
| 1012 | 810 | 2  |  |
| 1013 | 812 | 2  |  |
| 1014 | 811 | 2  |  |

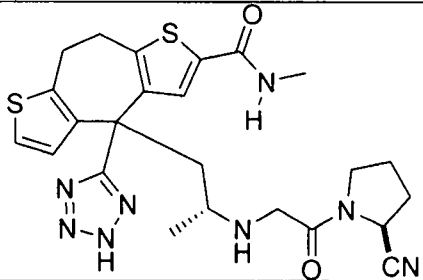
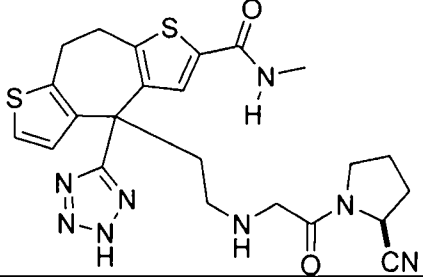
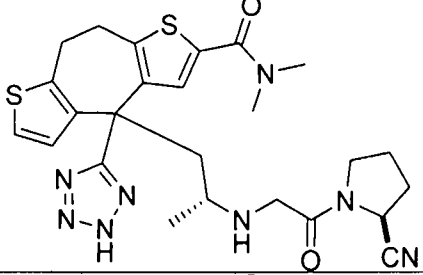
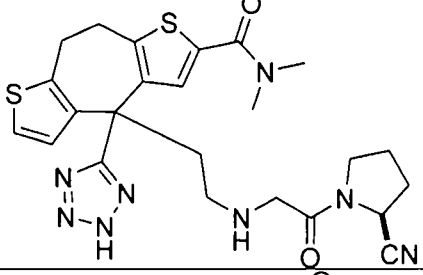
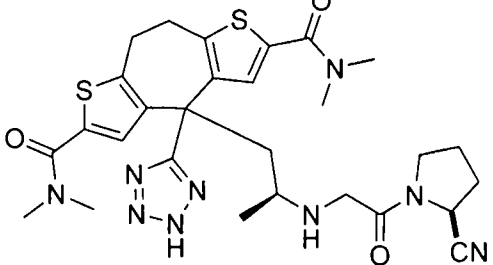
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1015 | 810 | 89 |    |
| 1016 | 812 | 89 |    |
| 1017 | 811 | 89 |   |
| 1018 | 831 | 2  |  |
| 1019 | 832 | 2  |  |
| 1020 | 833 | 2  |  |

|      |     |   |                                                                                      |
|------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1021 | 834 | 2 |    |
| 1022 | 835 | 2 |    |
| 1023 | 836 | 2 |   |
| 1024 | 837 | 2 |  |
| 1025 | 838 | 2 |  |

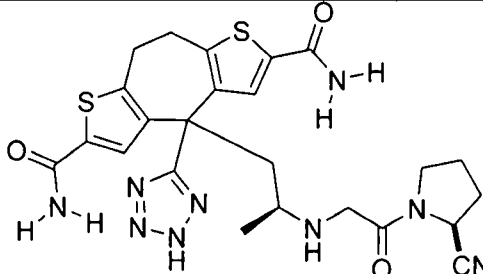
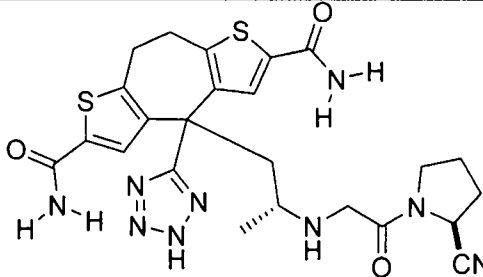
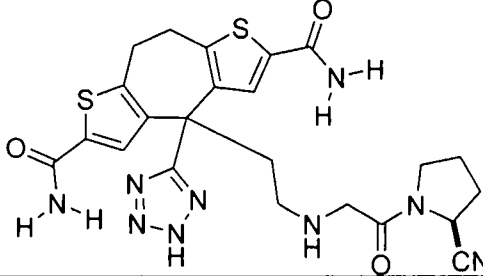
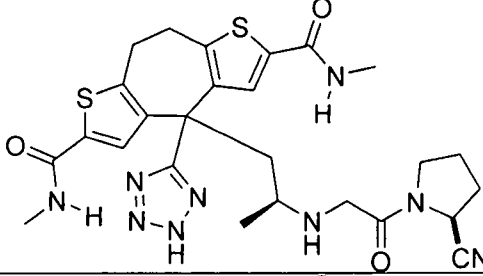
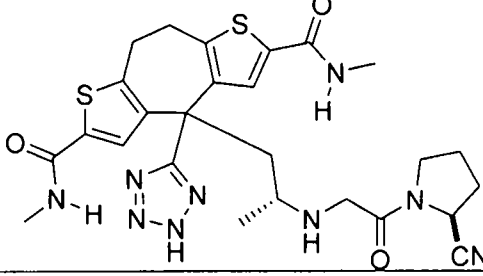
|      |     |   |                                                                                      |
|------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1026 | 839 | 2 |    |
| 1027 | 851 | 2 |    |
| 1028 | 852 | 2 |   |
| 1029 | 853 | 2 |  |
| 1030 | 854 | 2 |  |

|      |     |   |  |
|------|-----|---|--|
| 1031 | 855 | 2 |  |
| 1032 | 856 | 2 |  |
| 1033 | 857 | 2 |  |
| 1034 | 858 | 2 |  |
| 1035 | 859 | 2 |  |

|      |     |   |                                                                                      |
|------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1036 | 901 | 2 |    |
| 1037 | 902 | 2 |    |
| 1038 | 903 | 2 |   |
| 1039 | 904 | 2 |  |
| 1040 | 905 | 2 |  |

|      |     |   |                                                                                      |
|------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1041 | 906 | 2 |    |
| 1042 | 907 | 2 |    |
| 1043 | 908 | 2 |   |
| 1044 | 909 | 2 |  |
| 1045 | 921 | 2 |  |



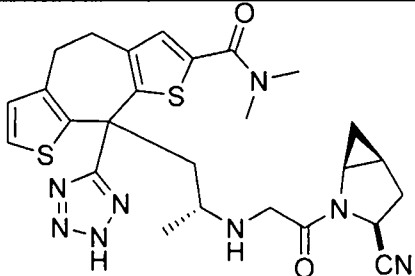
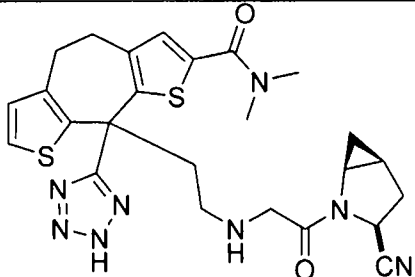
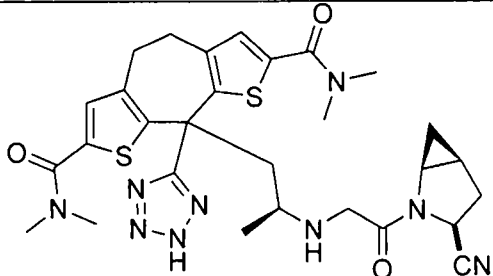
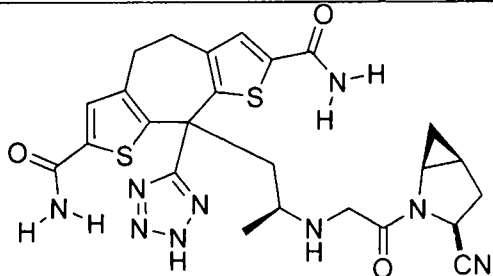
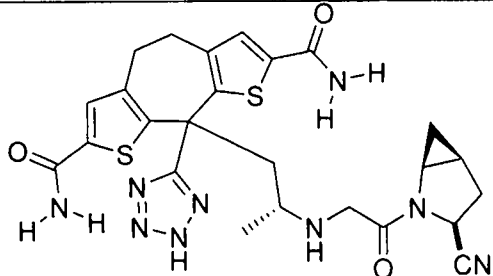
|      |     |   |                                                                                      |
|------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1046 | 922 | 2 |    |
| 1047 | 923 | 2 |    |
| 1048 | 924 | 2 |   |
| 1049 | 925 | 2 |  |
| 1050 | 926 | 2 |  |

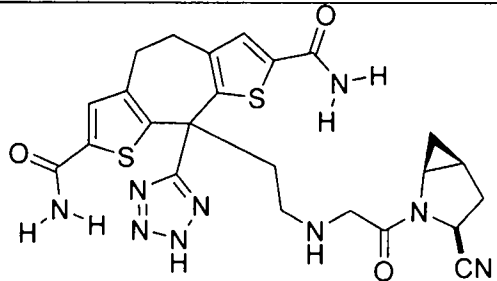
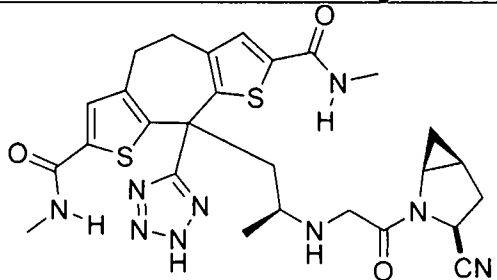
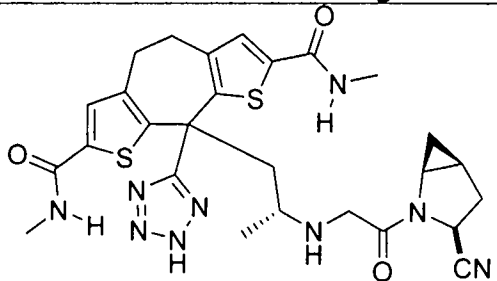
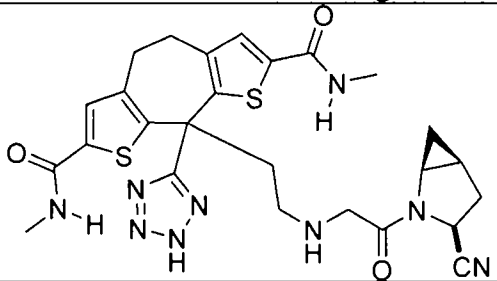
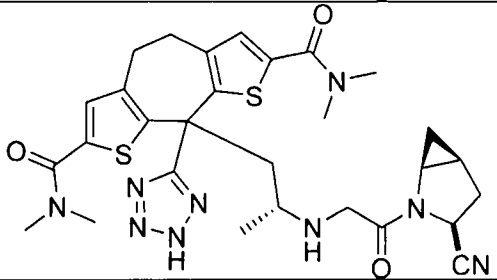
|      |     |    |  |
|------|-----|----|--|
| 1051 | 927 | 2  |  |
| 1052 | 928 | 2  |  |
| 1053 | 929 | 2  |  |
| 1054 | 831 | 89 |  |
| 1055 | 832 | 89 |  |

607  
600

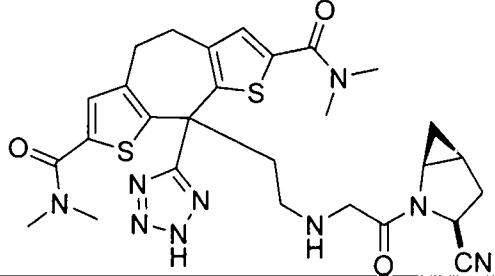
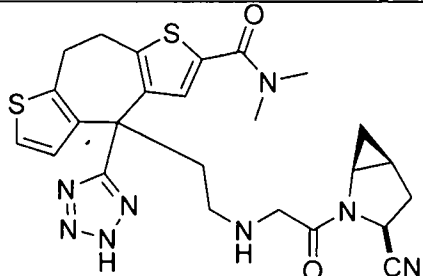
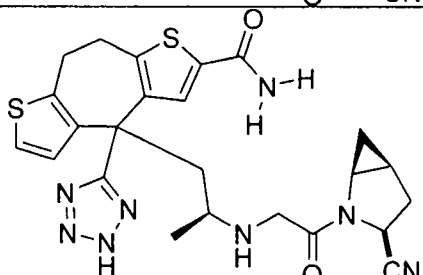
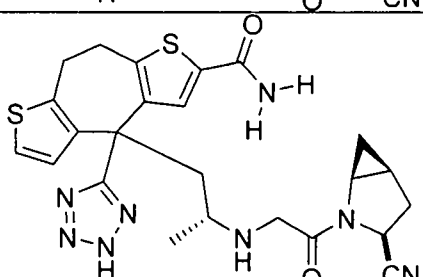
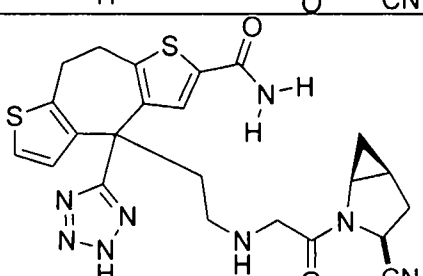
597

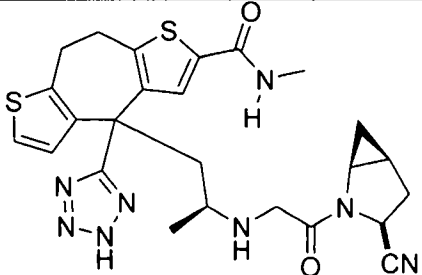
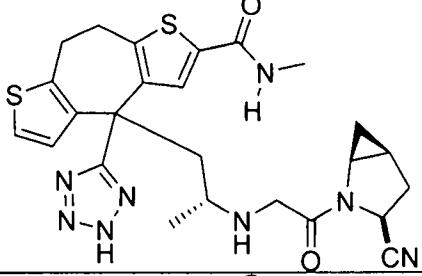
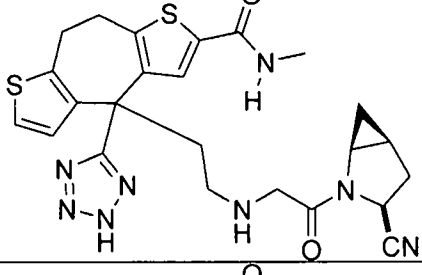
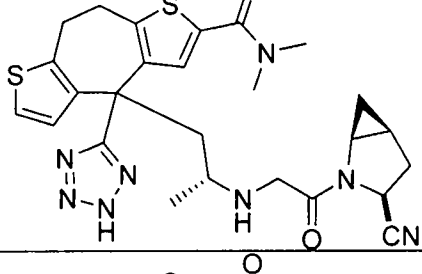
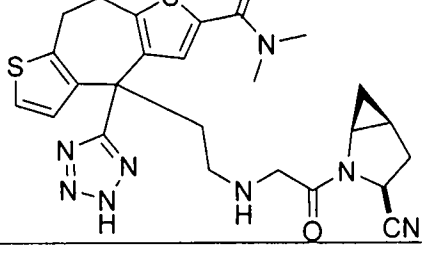
|      |     |    |  |
|------|-----|----|--|
| 1056 | 833 | 89 |  |
| 1057 | 834 | 89 |  |
| 1058 | 835 | 89 |  |
| 1059 | 836 | 89 |  |
| 1060 | 837 | 89 |  |

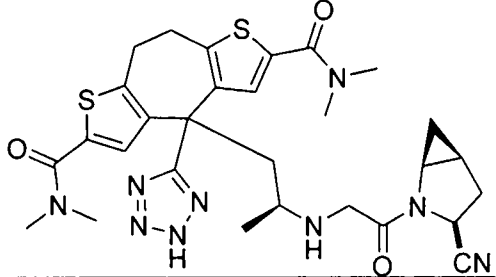
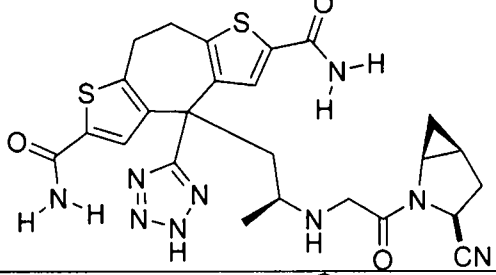
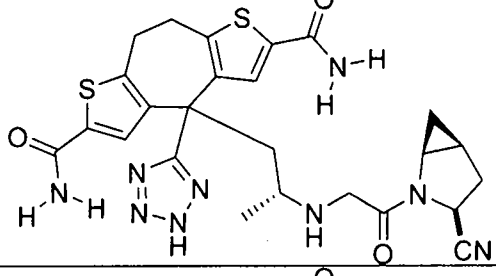
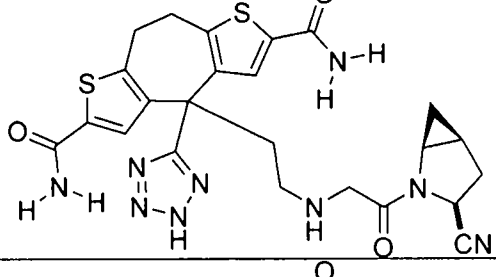
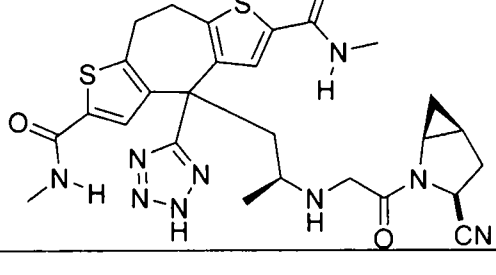
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1061 | 838 | 89 |    |
| 1062 | 839 | 89 |    |
| 1063 | 851 | 89 |   |
| 1064 | 852 | 89 |  |
| 1065 | 853 | 89 |  |

|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1066 | 854 | 89 |    |
| 1067 | 855 | 89 |    |
| 1068 | 856 | 89 |   |
| 1069 | 857 | 89 |  |
| 1070 | 858 | 89 |  |

600

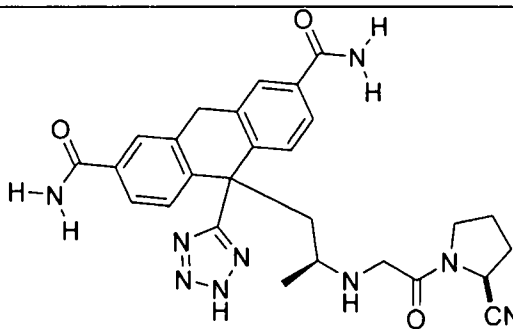
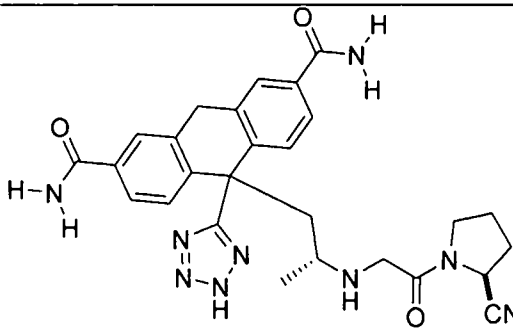
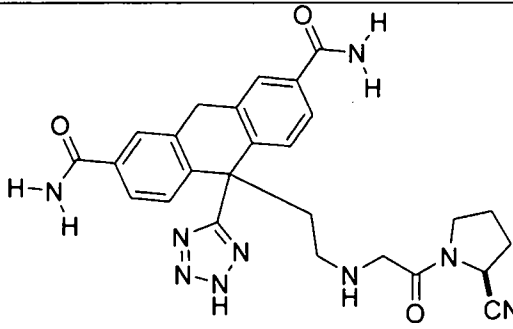
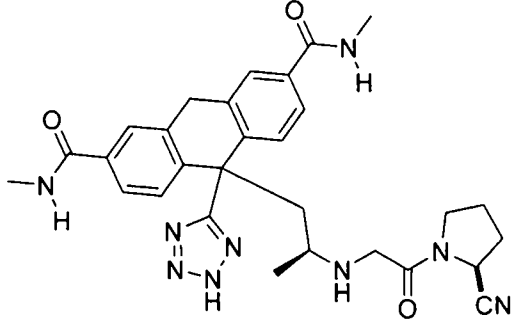
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1071 | 859 | 89 |    |
| 1072 | 901 | 89 |    |
| 1073 | 902 | 89 |   |
| 1074 | 903 | 89 |  |
| 1075 | 904 | 89 |  |

|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1076 | 905 | 89 |    |
| 1077 | 906 | 89 |    |
| 1078 | 907 | 89 |   |
| 1079 | 908 | 89 |  |
| 1080 | 909 | 89 |  |

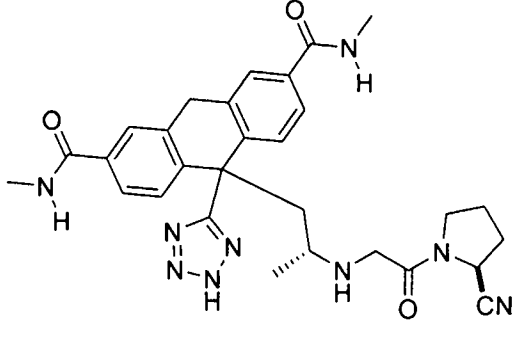
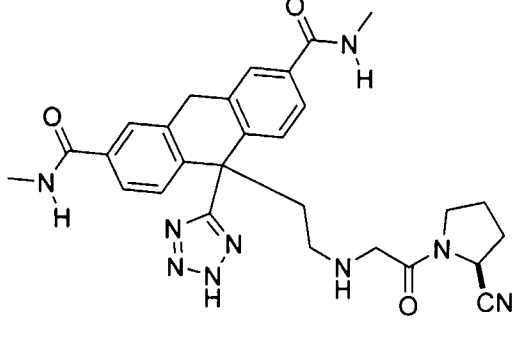
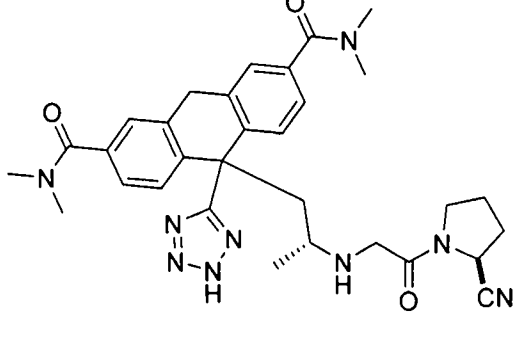
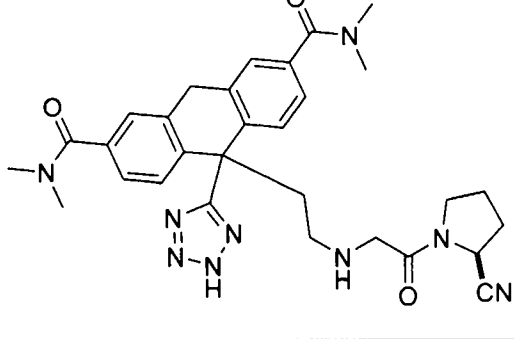
|      |     |    |                                                                                      |
|------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1081 | 921 | 89 |    |
| 1082 | 922 | 89 |    |
| 1083 | 923 | 89 |   |
| 1084 | 924 | 89 |  |
| 1085 | 925 | 89 |  |

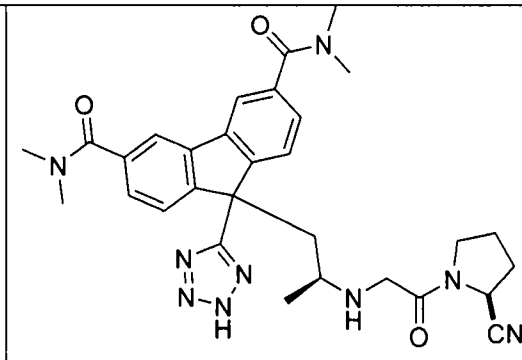
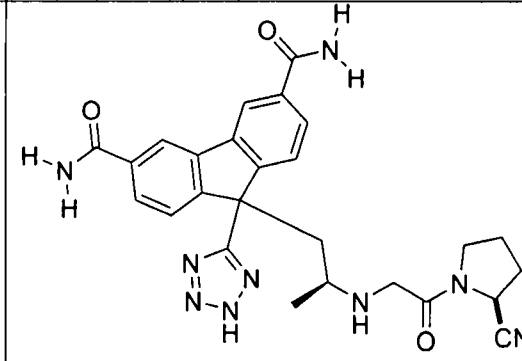
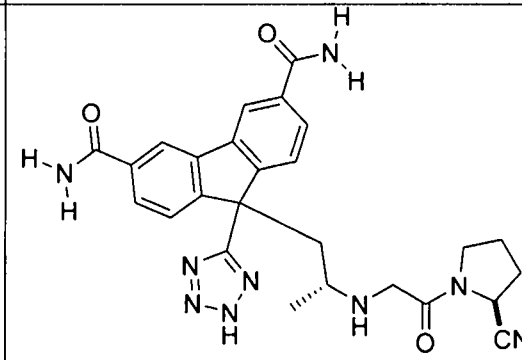
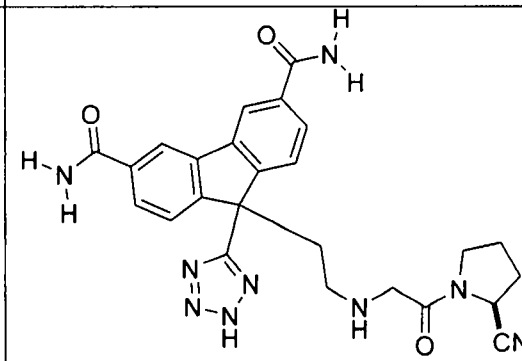




|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1091 | 1302 | 2 |    |
| 1092 | 1303 | 2 |   |
| 1093 | 1304 | 2 |  |
| 1094 | 1305 | 2 |  |

605

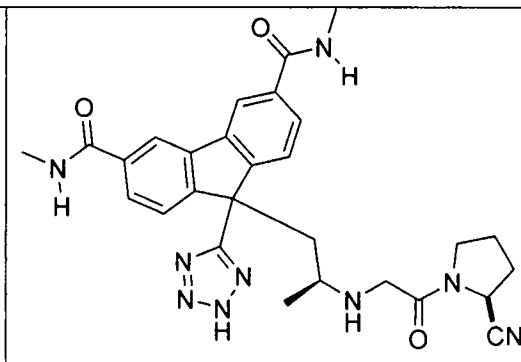
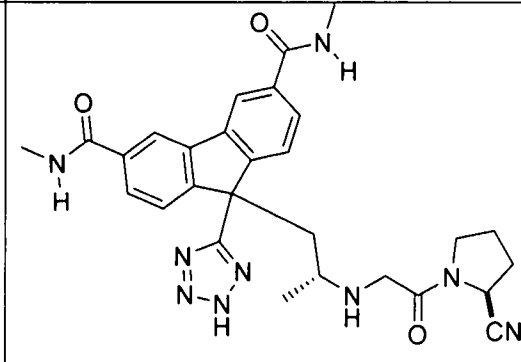
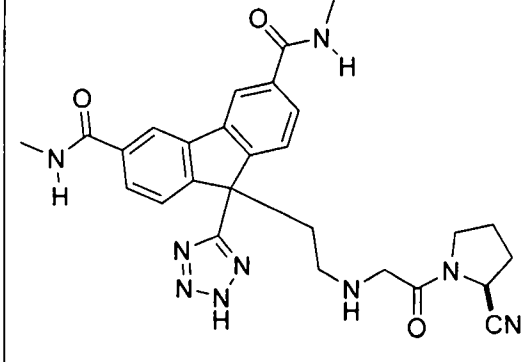
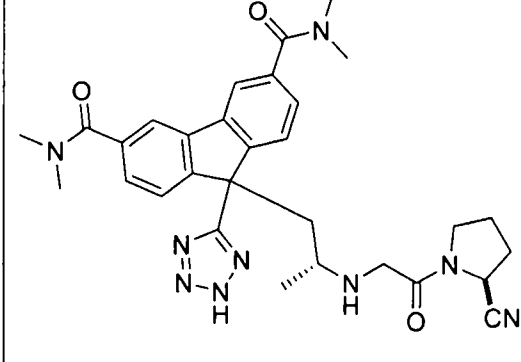
|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1095 | 1306 | 2 |    |
| 1096 | 1307 | 2 |   |
| 1097 | 1308 | 2 |  |
| 1098 | 1309 | 2 |  |

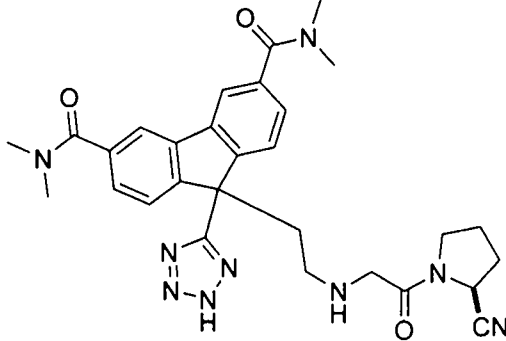
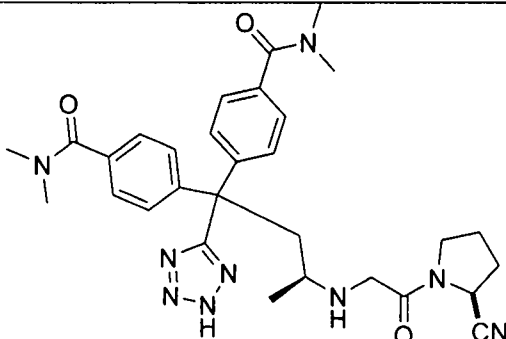
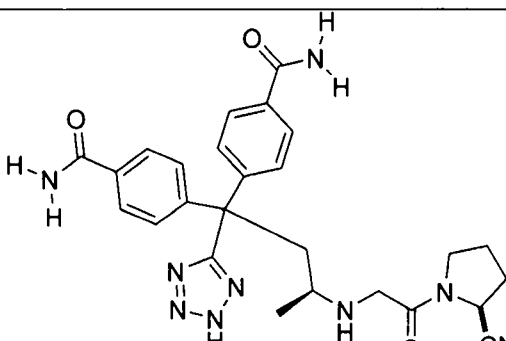
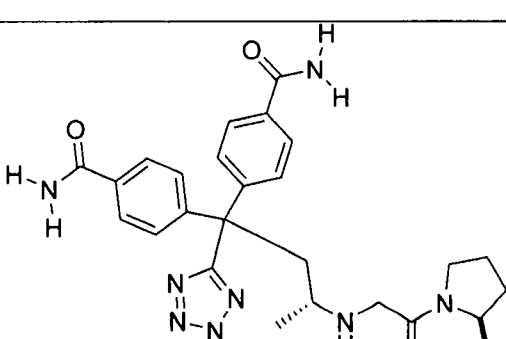
|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1099 | 1351 | 2 |    |
| 1100 | 1352 | 2 |   |
| 1101 | 1353 | 2 |  |
| 1102 | 1354 | 2 |  |

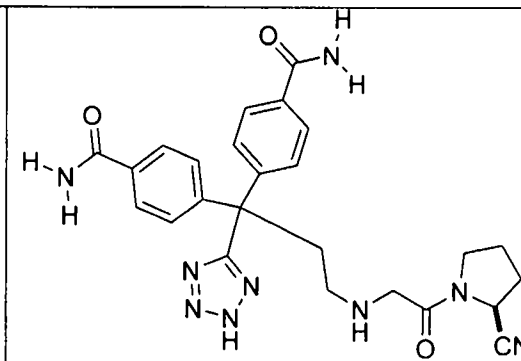
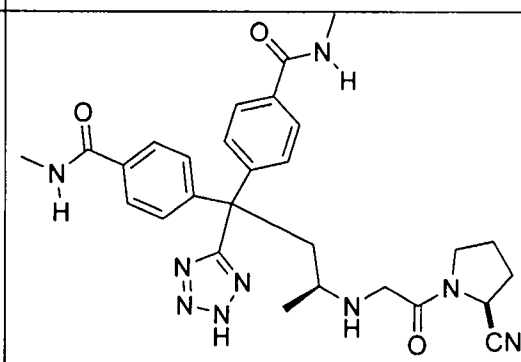
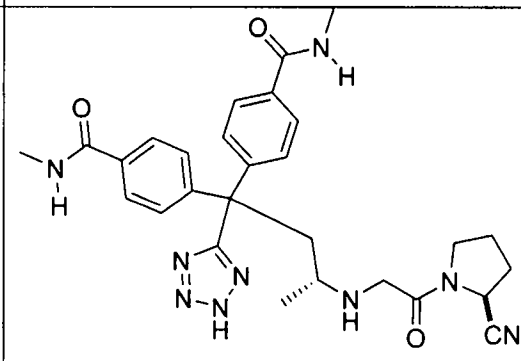
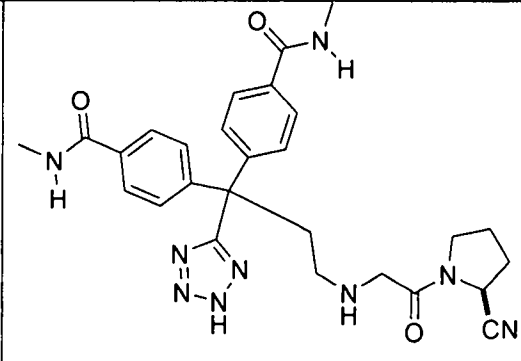
617

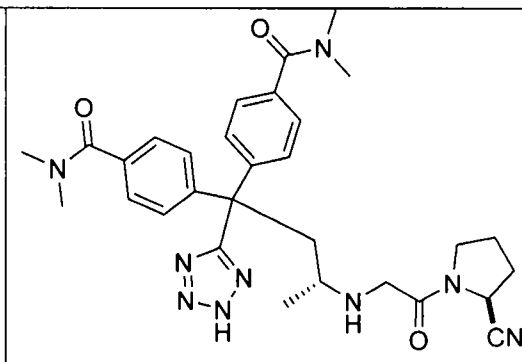
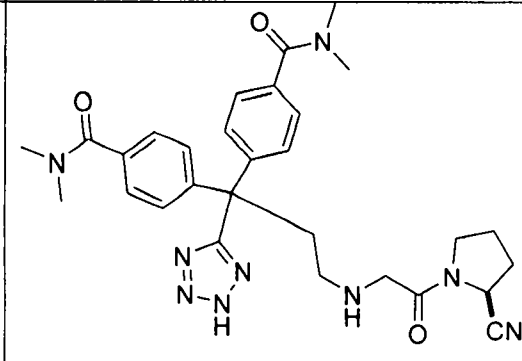
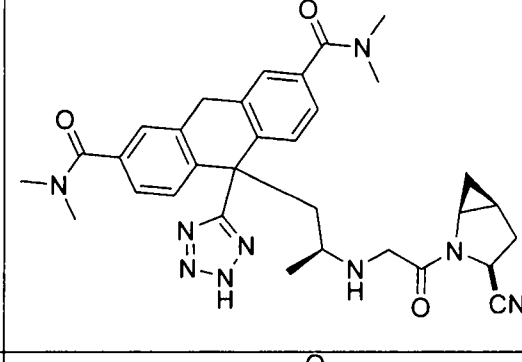
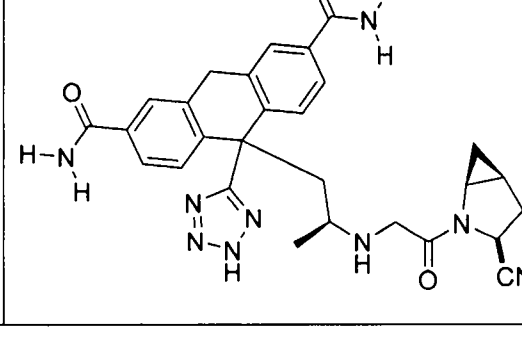
610

607

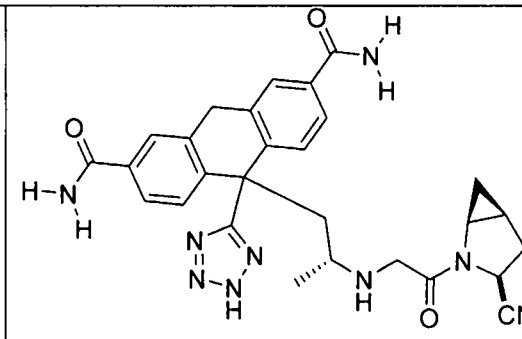
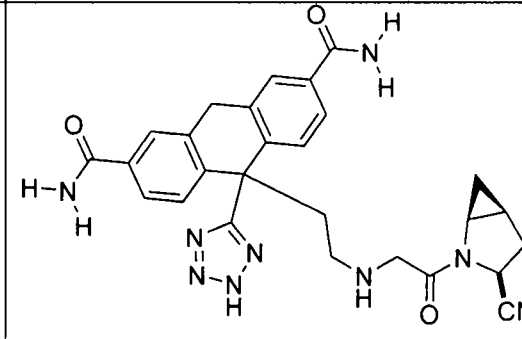
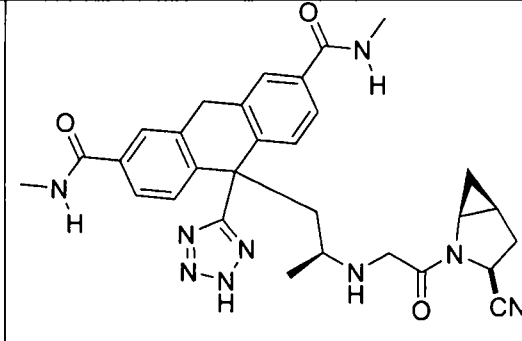
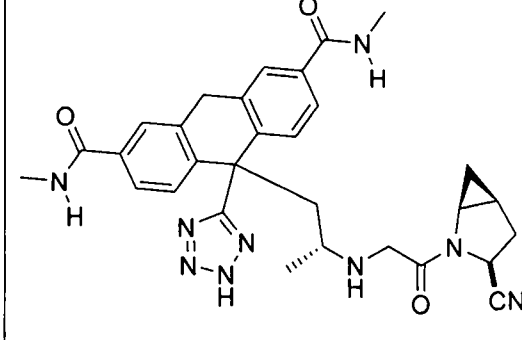
|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1103 | 1355 | 2 |    |
| 1104 | 1356 | 2 |   |
| 1105 | 1357 | 2 |  |
| 1106 | 1358 | 2 |  |

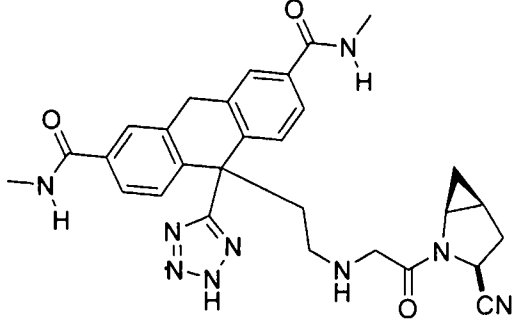
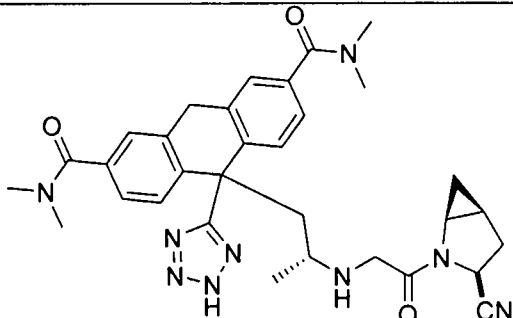
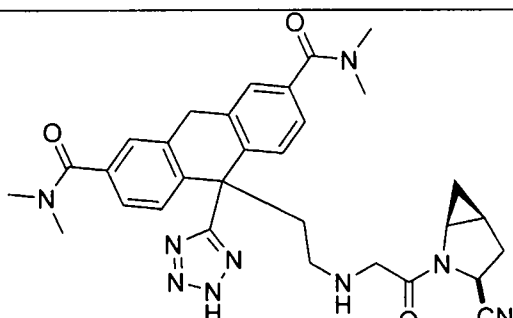
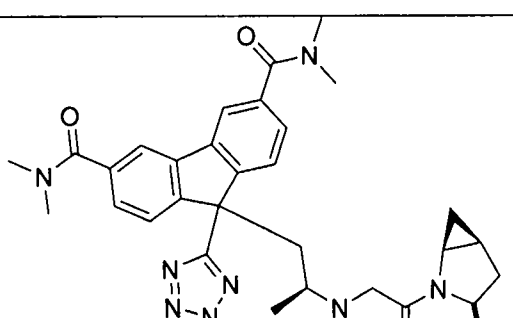
|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1107 | 1359 | 2 |    |
| 1108 | 1401 | 2 |   |
| 1109 | 1402 | 2 |  |
| 1110 | 1403 | 2 |  |

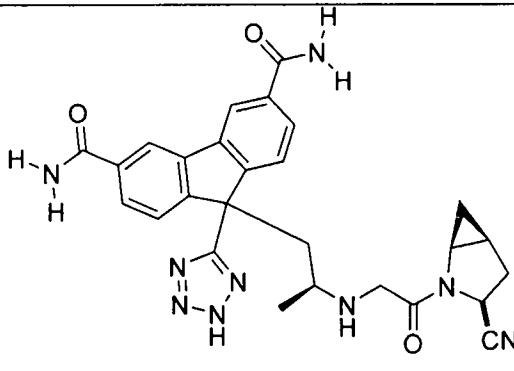
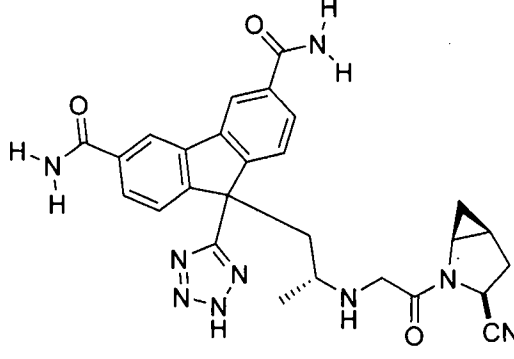
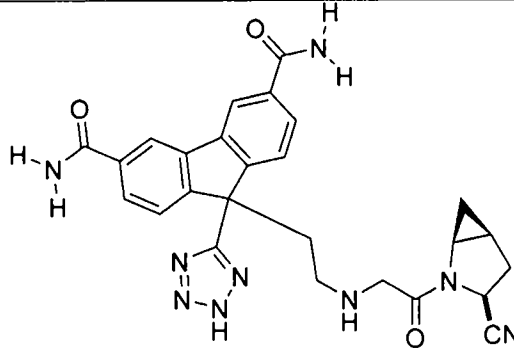
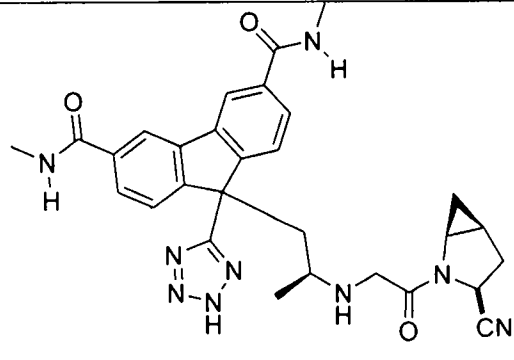
|      |      |   |                                                                                      |
|------|------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1111 | 1404 | 2 |    |
| 1112 | 1405 | 2 |   |
| 1113 | 1406 | 2 |  |
| 1114 | 1407 | 2 |  |

|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1115 | 1408 | 2  |    |
| 1116 | 1409 | 2  |   |
| 1117 | 1301 | 89 |  |
| 1118 | 1302 | 89 |  |



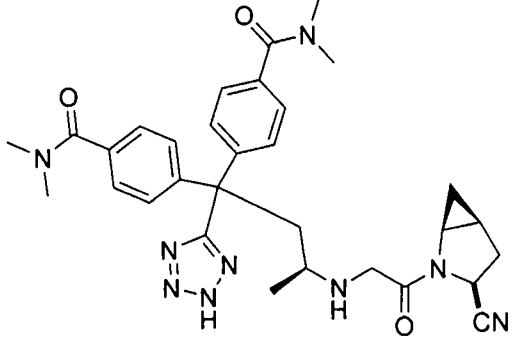
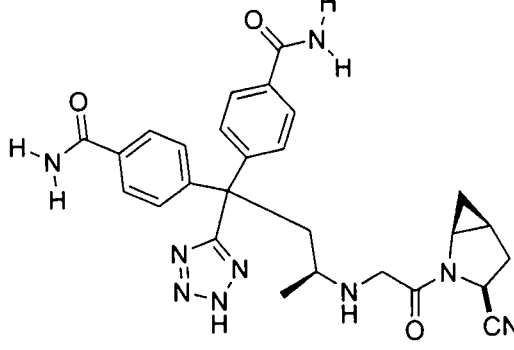
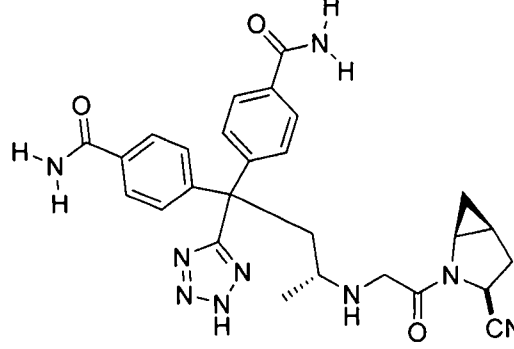
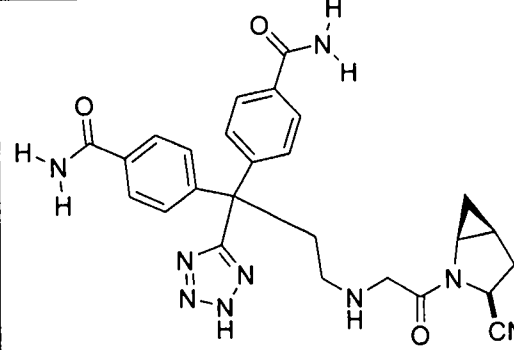
|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1119 | 1303 | 89 |    |
| 1120 | 1304 | 89 |   |
| 1121 | 1305 | 89 |  |
| 1122 | 1306 | 89 |  |

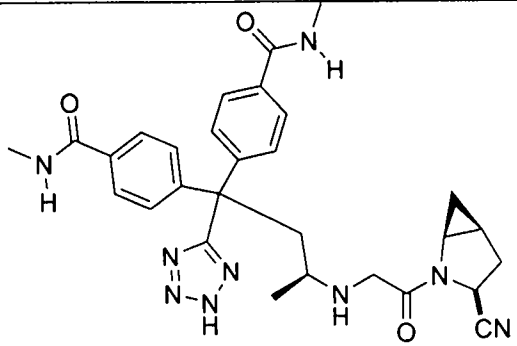
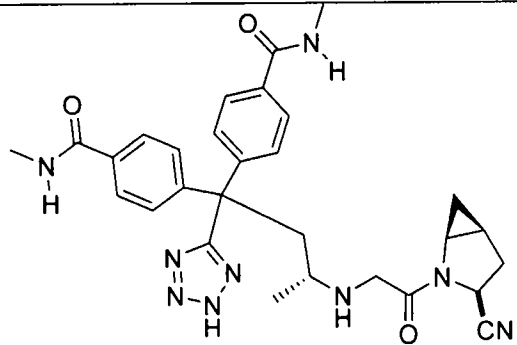
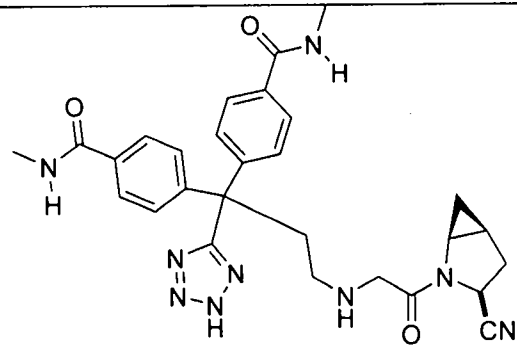
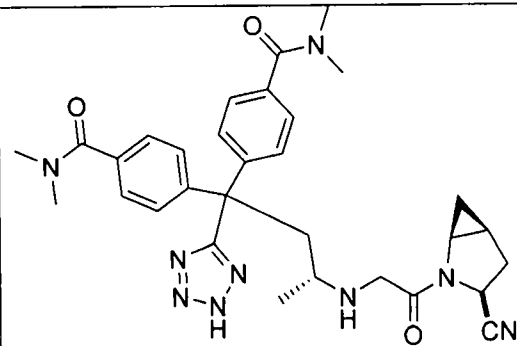
|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1123 | 1307 | 89 |    |
| 1124 | 1308 | 89 |   |
| 1125 | 1309 | 89 |  |
| 1126 | 1351 | 89 |  |

|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1127 | 1352 | 89 |    |
| 1128 | 1353 | 89 |   |
| 1129 | 1354 | 89 |  |
| 1130 | 1355 | 89 |  |



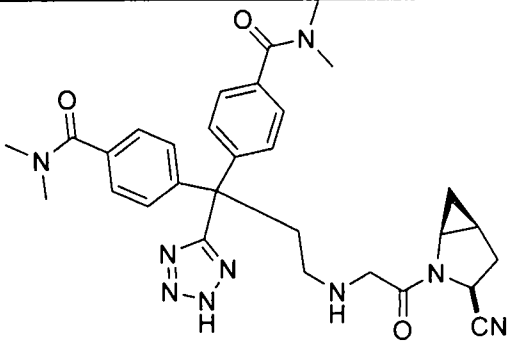
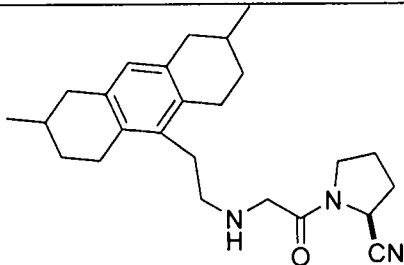
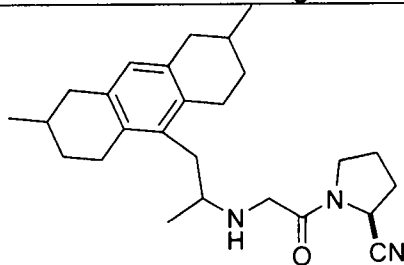
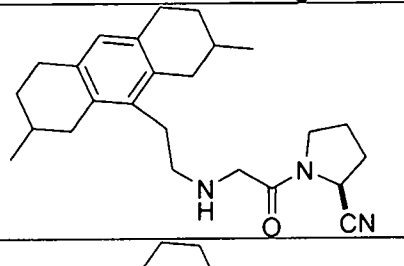
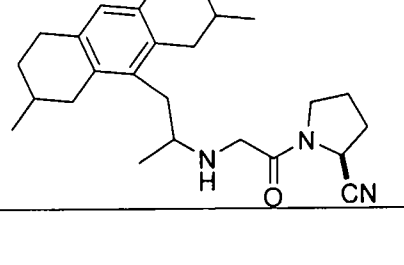
615

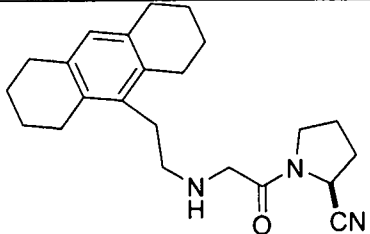
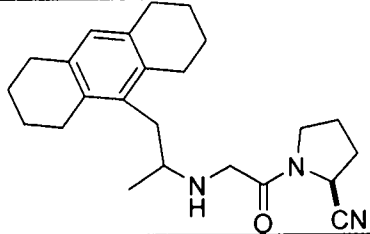
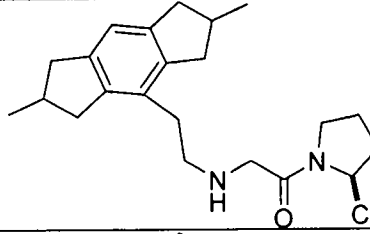
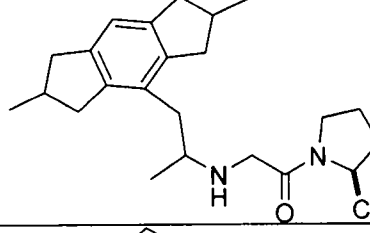
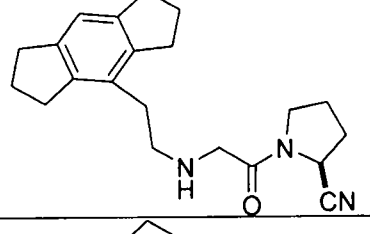
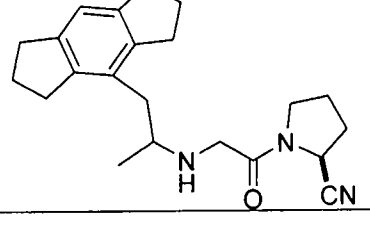
|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1135 | 1401 | 89 |    |
| 1136 | 1402 | 89 |   |
| 1137 | 1403 | 89 |  |
| 1138 | 1404 | 89 |  |

|      |      |    |                                                                                      |
|------|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1139 | 1405 | 89 |    |
| 1140 | 1406 | 89 |   |
| 1141 | 1407 | 89 |  |
| 1142 | 1408 | 89 |  |

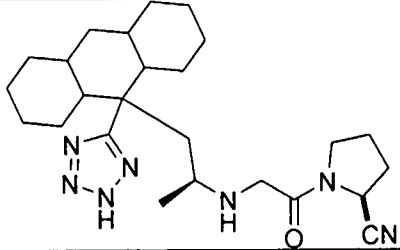
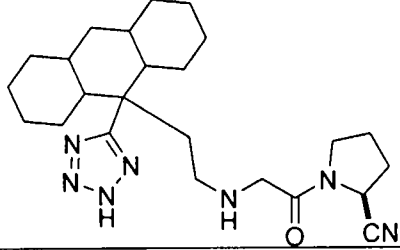
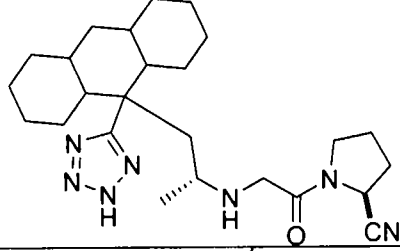
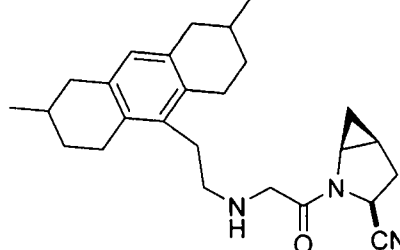
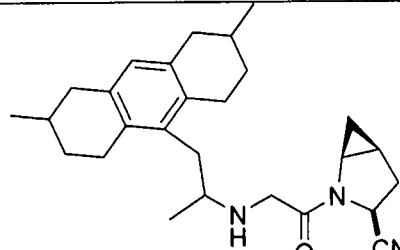
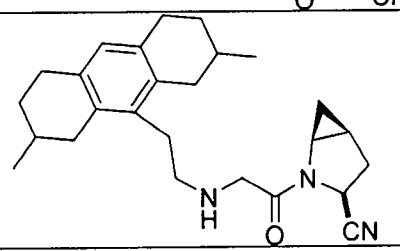
6257  
620

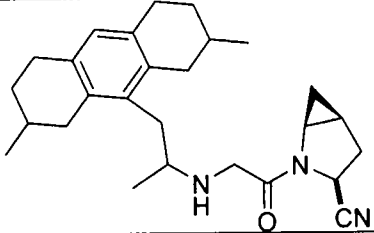
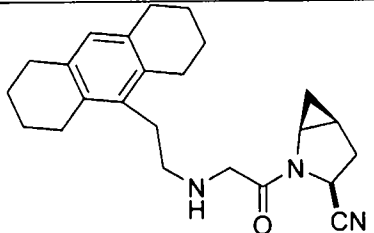
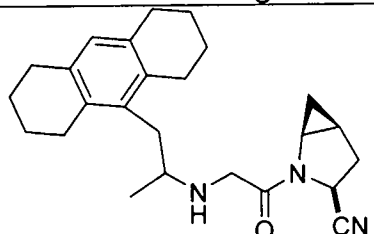
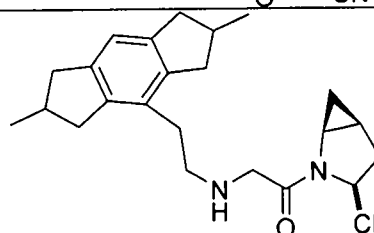
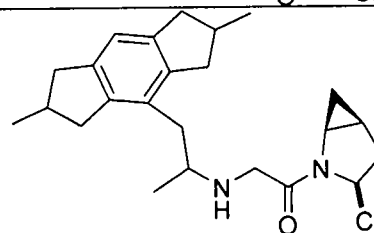
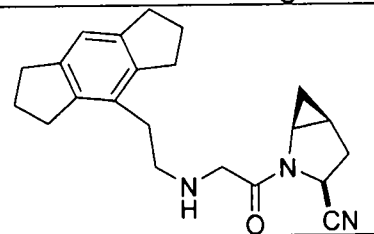
617

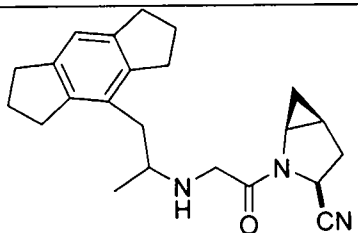
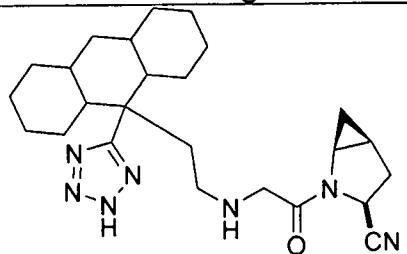
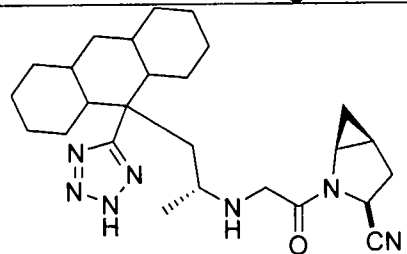
|      |                |    |                                                                                      |
|------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1143 | 1409           | 89 |    |
| 1144 | 1450<br>Paso K | 2  |   |
| 1145 | 1450<br>Paso O | 2  |  |
| 1146 | 1451<br>Paso F | 2  |  |
| 1147 | 1451<br>Paso J | 2  |  |

|      |                |   |                                                                                      |
|------|----------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1148 | 1452<br>Paso F | 2 |    |
| 1149 | 1452<br>Paso J | 2 |    |
| 1150 | 1453<br>Paso J | 2 |   |
| 1151 | 1453<br>Paso M | 2 |  |
| 1152 | 1454<br>Paso I | 2 |  |
| 1153 | 1454<br>Paso L | 2 |  |



|      |                |    |                                                                                      |
|------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1154 | 1500           | 2  |    |
| 1155 | 1501           | 2  |    |
| 1156 | 1502           | 2  |   |
| 1157 | 1450<br>Paso K | 89 |  |
| 1158 | 1450<br>Paso O | 89 |  |
| 1159 | 1451<br>Paso F | 89 |  |

|      |                |    |                                                                                      |
|------|----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1160 | 1451<br>Paso J | 89 |    |
| 1161 | 1452<br>Paso F | 89 |    |
| 1162 | 1452<br>Paso J | 89 |   |
| 1163 | 1453<br>Paso J | 89 |  |
| 1164 | 1453<br>Paso M | 89 |  |
| 1165 | 1454<br>Paso I | 89 |  |

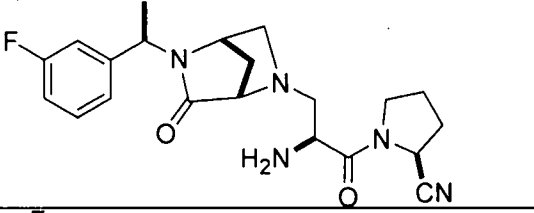
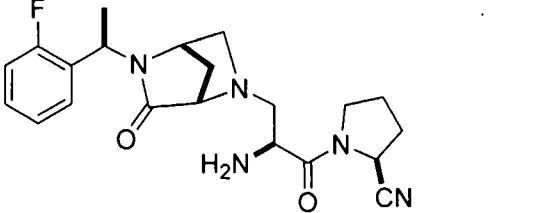
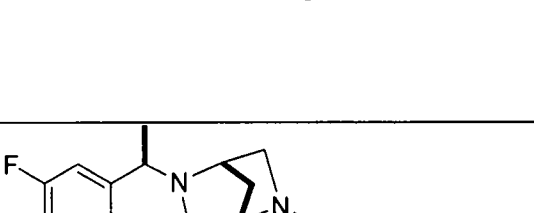
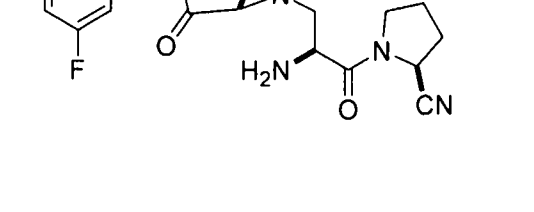
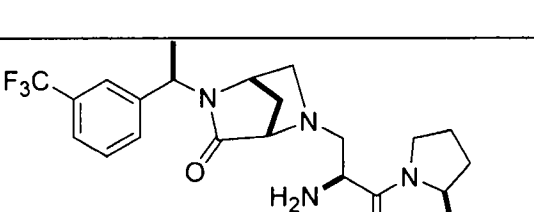
|      |                |    |                                                                                     |
|------|----------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1166 | 1454<br>Paso L | 89 |   |
| 1167 | 1500           | 89 |   |
| 1168 | 1501           | 89 |  |

Los Ejemplos 1169-1499 fueron excluidos intencionalmente. -----

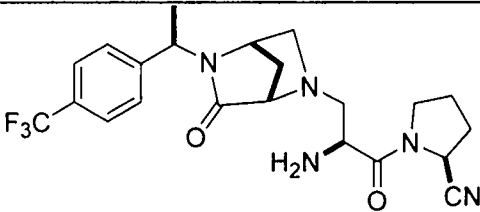
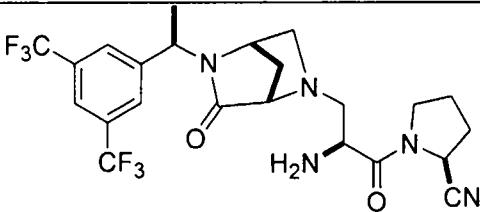
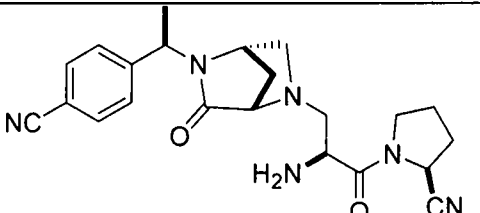
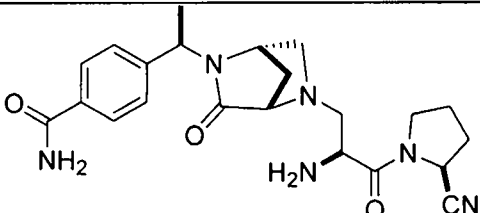
EJEMPLOS 1500-1709 -----

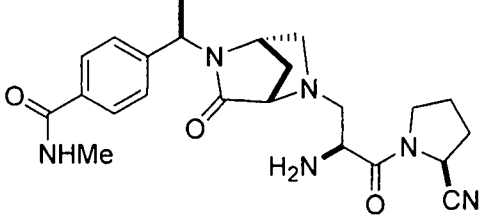
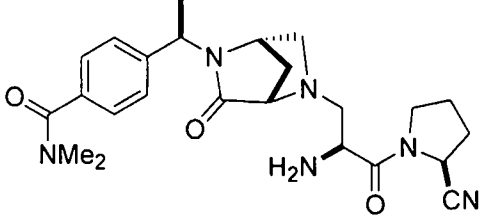
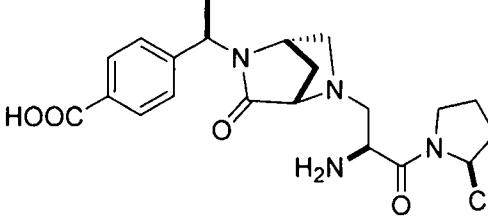
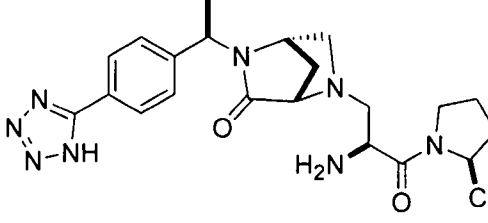
Si se siguiera un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo de preparación 48, excepto usando los compuestos de los Ejemplos de preparación como se indican en la Tabla a continuación, se obtendría el producto de amina deseado. -----

| Ejemplo | Compuesto<br>Ejemplo de<br>preparación | Producto |
|---------|----------------------------------------|----------|
|         |                                        |          |

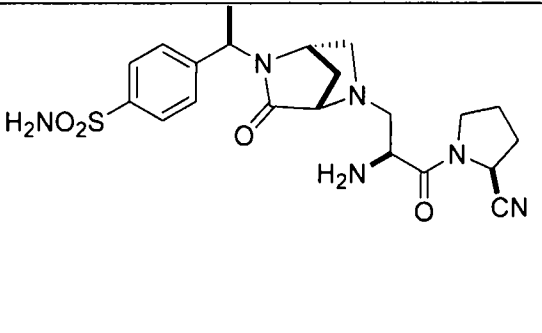
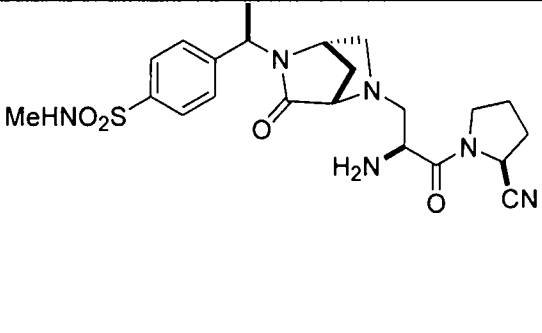
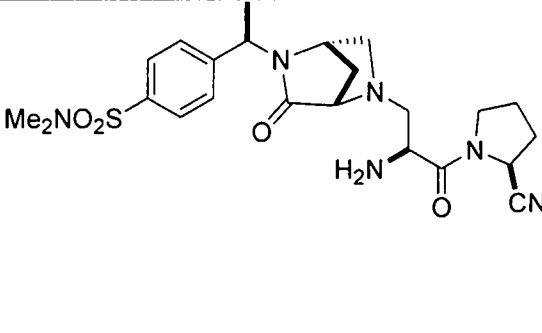
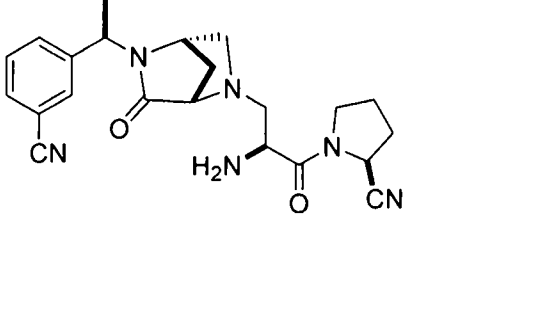
|      |      |                                                                                                  |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1500 | 1000 |                |
| 1501 | 1001 |                |
| 1502 | 1002 |               |
| 1503 | 1003 |              |
| 1504 | 1004 | <p>what</p>  |

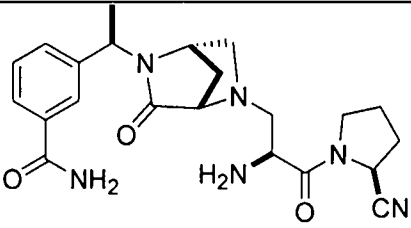
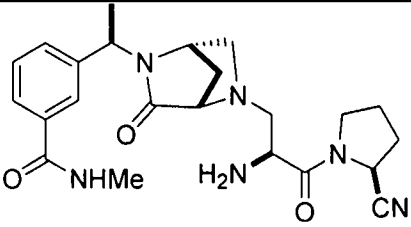
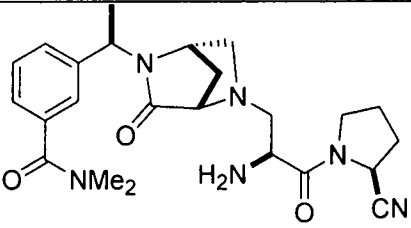
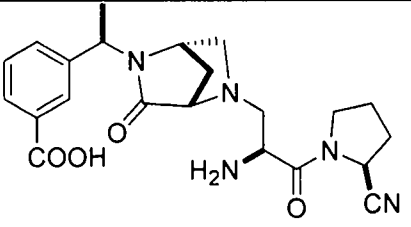
623

|      |      |                                                                                                                                                          |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1505 | 1005 | <br><chem>CC12C(=O)N(C1)CC(C2)C(=O)NCC(N)C(=O)N[C@H]3CCCC3C#N</chem>   |
| 1506 | 1006 | <br><chem>CC12C(=O)N(C1)CC(C2)C(=O)NCC(N)C(=O)N[C@H]3CCCC3C#N</chem>   |
| 1507 | 1007 | <br><chem>CC12C(=O)N(C1)CC(C2)C(=O)NCC(N)C(=O)N[C@H]3CCCC3C#N</chem> |
| 1508 | 1008 | <br><chem>CC12C(=O)N(C1)CC(C2)C(=O)NCC(N)C(=O)N[C@H]3CCCC3C#N</chem> |

|      |      |                                                                                                                                                                            |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1509 | 1009 | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3CC[C@H]2C(=O)N3CC[C@H](C#N)N4CCCC4</chem>   |
| 1510 | 1010 | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3CC[C@H]2C(=O)N3CC[C@H](C#N)N4CCCC4</chem>   |
| 1511 | 1011 | <br><chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3CC[C@H]2C(=O)N3CC[C@H](C#N)N4CCCC4</chem>     |
| 1512 | 1012 | <br><chem>Nc1nn[nH]1c2ccc(cc2)C[C@H]3N[C@@H]4CC[C@H]3C(=O)N4CC[C@H](C#N)N5CCCC5</chem> |

625

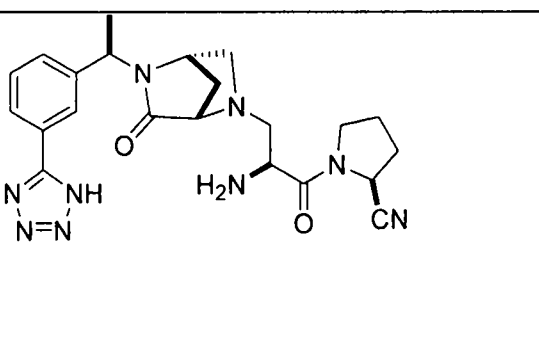
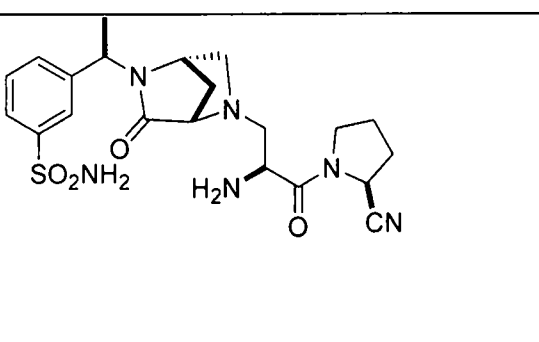
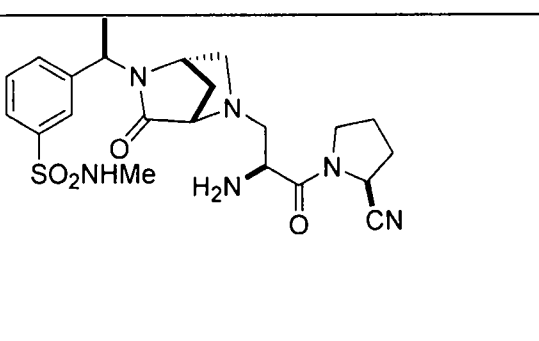
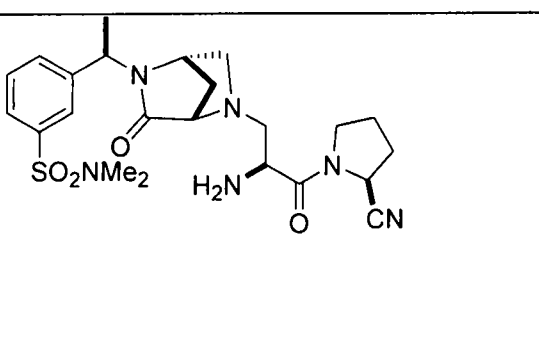
|      |      |                                                                                                                                                                                 |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1513 | 1013 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2))C1)CC[C@H](C#N)C(=O)N1CCCC1</chem>    |
| 1514 | 1014 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)C)C1)CC[C@H](C#N)C(=O)N1CCCC1</chem>  |
| 1515 | 1015 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)C)C1)CC[C@H](C#N)C(=O)N1CCCC1</chem> |
| 1516 | 1016 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](c2ccc(cc2)C#N)C1)CC[C@H](C#N)C(=O)N1CCCC1</chem>         |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1517 | 1017 |    |
| 1518 | 1018 |    |
| 1519 | 1019 |  |
| 1520 | 1020 |  |

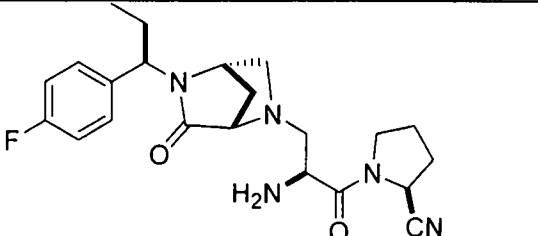
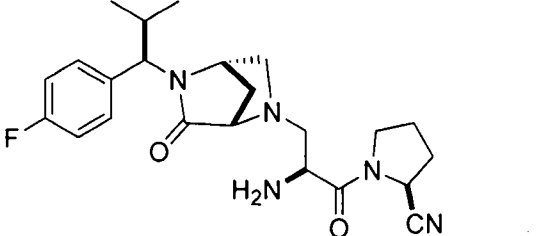
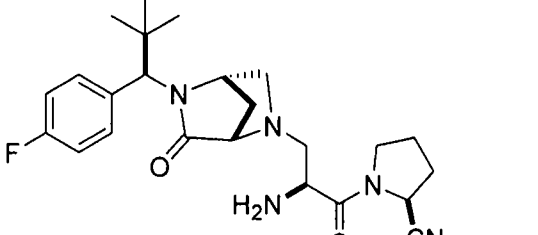
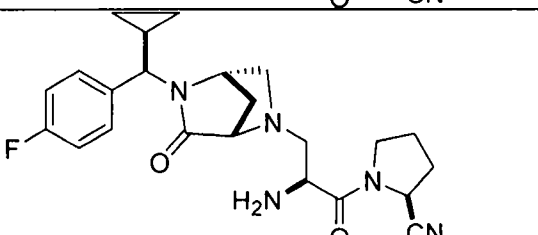
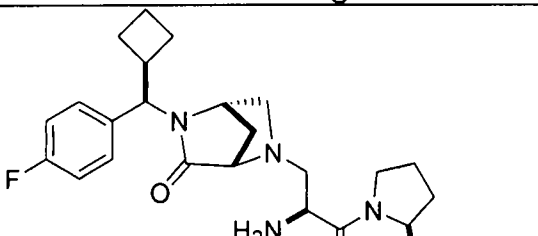
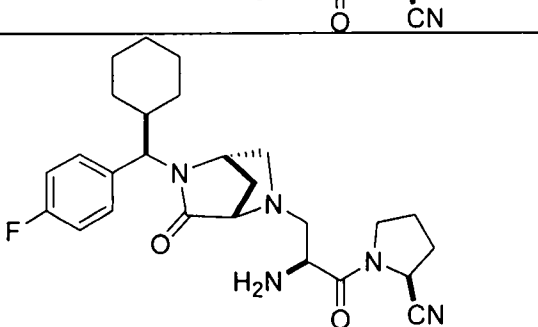


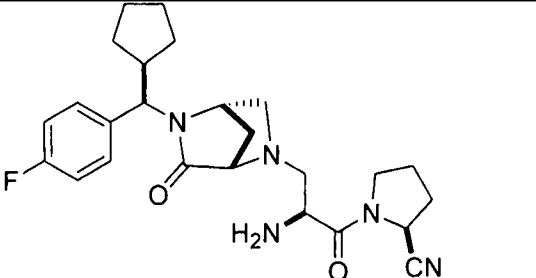
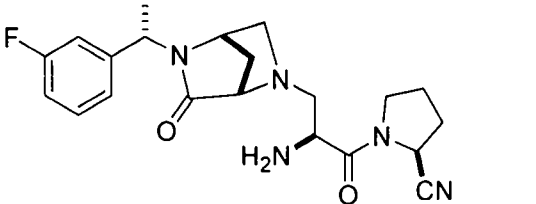
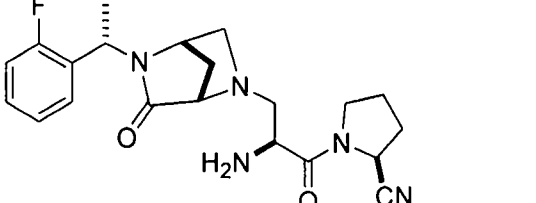
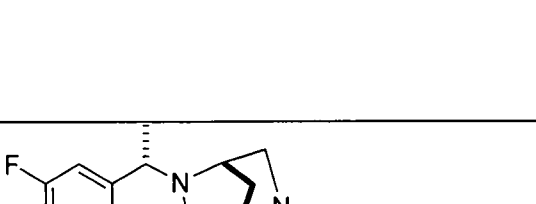
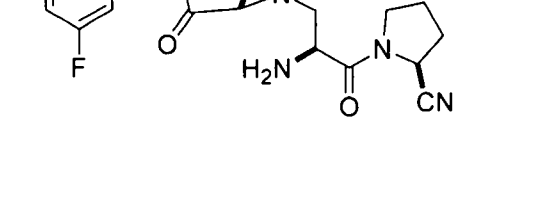
637  
630

627

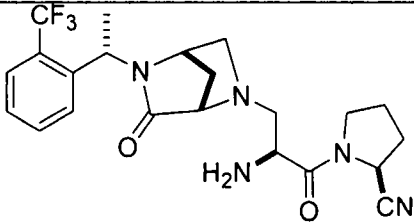
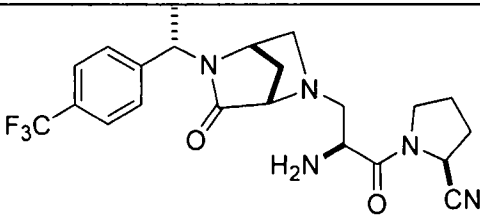
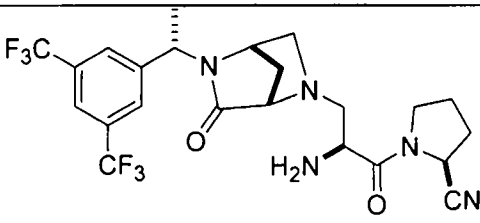
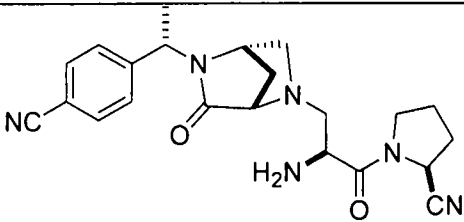
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1521 | 1021 |    |
| 1522 | 1022 |   |
| 1523 | 1023 |  |
| 1524 | 1024 |  |

628

|      |      |                                                                                                                                                                                                        |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1525 | 1025 |  <chem>CC[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem>         |
| 1526 | 1026 |  <chem>CC(C)[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem>      |
| 1527 | 1027 |  <chem>CC(C)(C)[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem>  |
| 1528 | 1028 |  <chem>C1CC1[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem>    |
| 1529 | 1029 |  <chem>C1CCC1[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem>   |
| 1530 | 1030 |  <chem>C1CCCCC1[C@@H]1N[C@@H](C(=O)NCC(=O)N2CC[C@H](C#N)C2)[C@H](C(=O)N3CC[C@H](C#N)C3)[C@H]1C4=CC=C(C=C4)F</chem> |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1531 | 1031 |    |
| 1532 | 1032 |    |
| 1533 | 1033 |   |
| 1534 | 1034 |  |
| 1535 | 1035 |  |

630

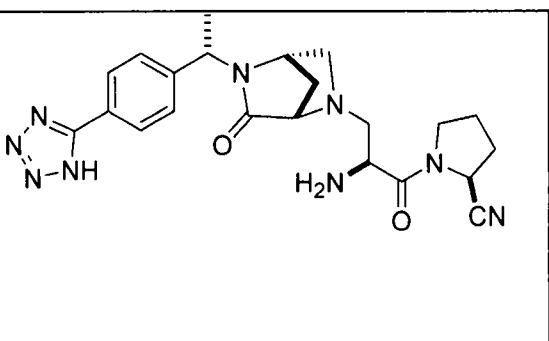
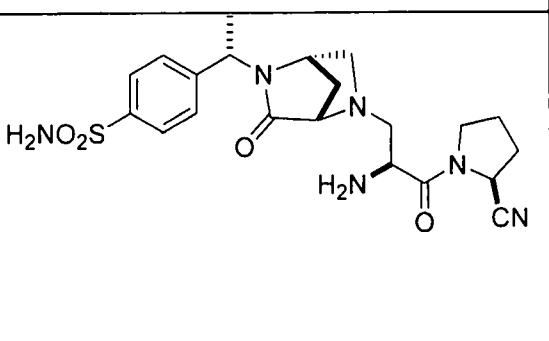
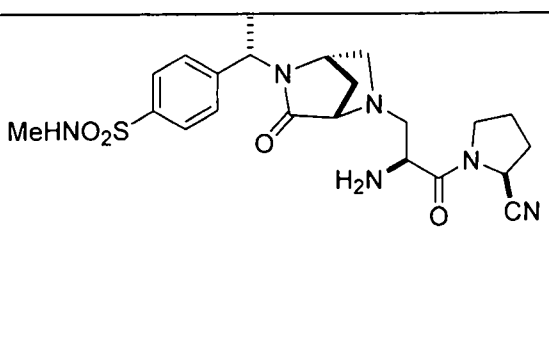
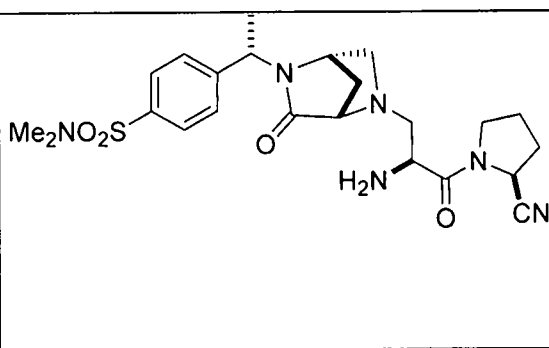
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1536 | 1036 |    |
| 1537 | 1037 |    |
| 1538 | 1038 |  |
| 1539 | 1039 |  |

6A1

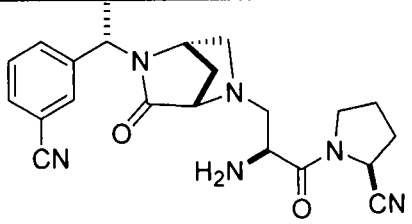
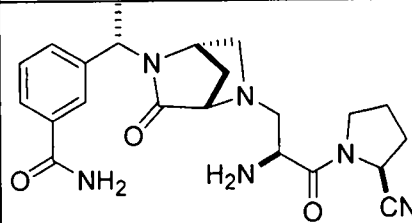
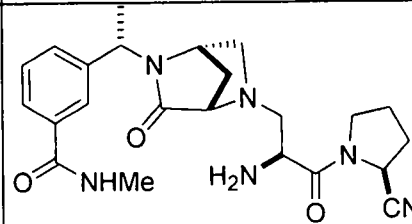
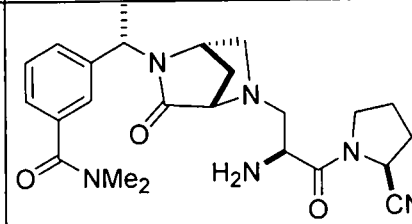
631

|      |      |  |
|------|------|--|
| 1540 | 1040 |  |
| 1541 | 1041 |  |
| 1542 | 1042 |  |
| 1543 | 1043 |  |

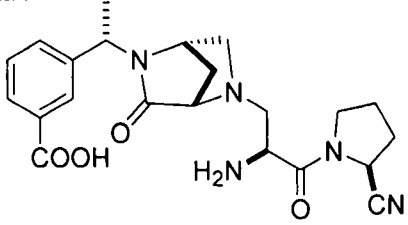
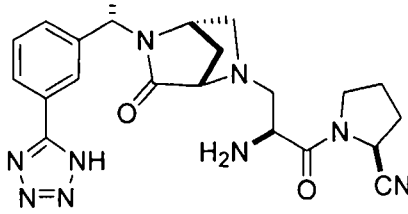
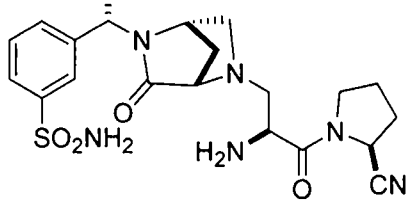
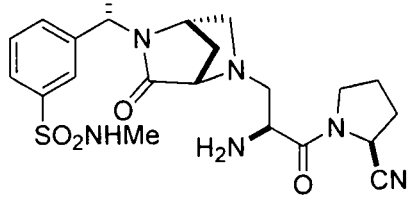
632

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1544 | 1044 |    |
| 1545 | 1045 |   |
| 1546 | 1046 |  |
| 1547 | 1047 |  |

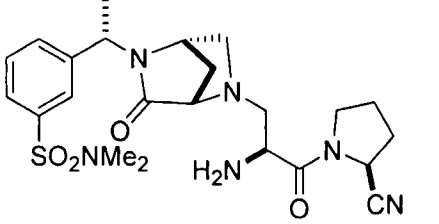
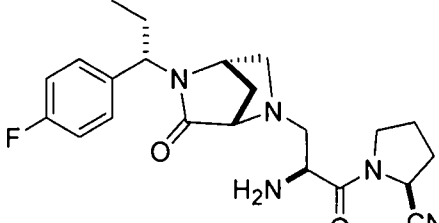
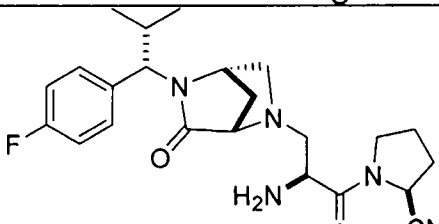
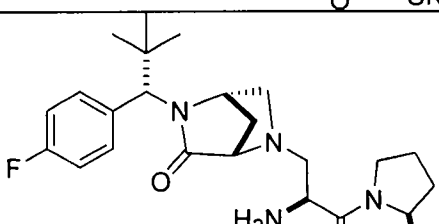
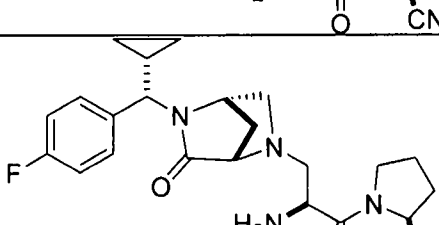
633

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1548 | 1048 |    |
| 1549 | 1049 |    |
| 1550 | 1050 |  |
| 1551 | 1051 |  |

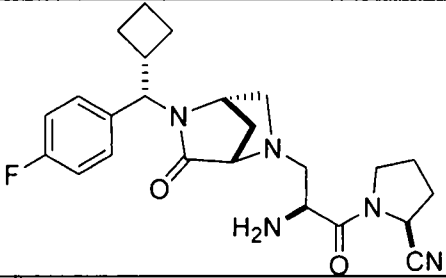
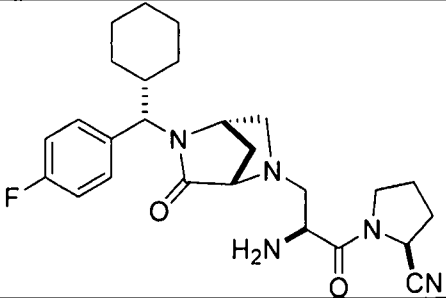
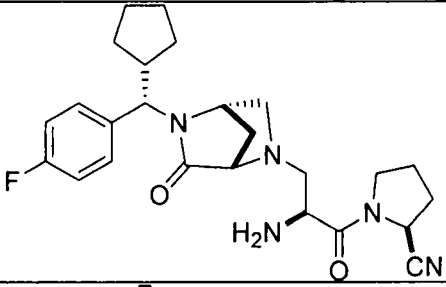
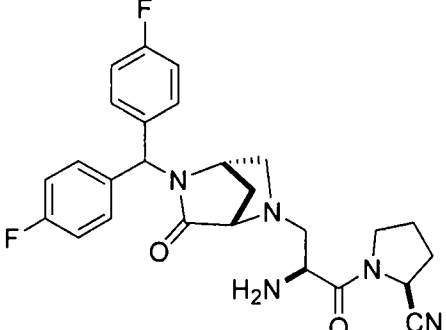
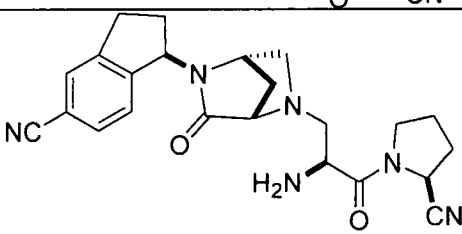
20A

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1552 | 1052 |    |
| 1553 | 1053 |    |
| 1554 | 1054 |  |
| 1555 | 1055 |  |



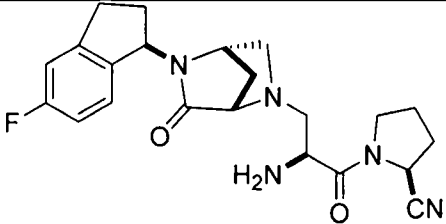
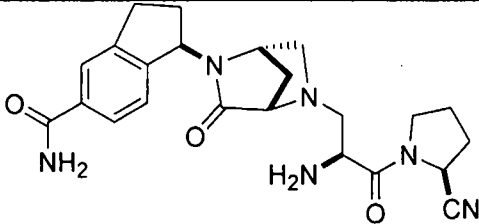
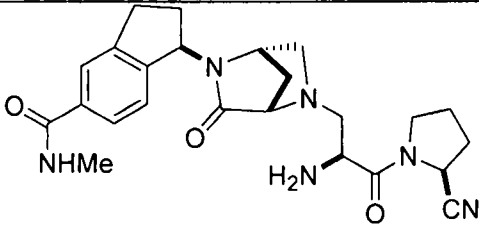
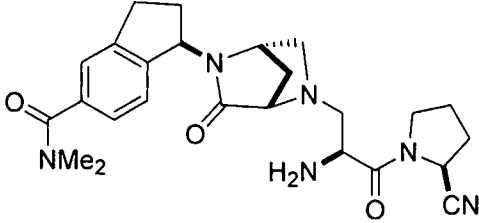
|      |      |                                                                                                                                                                      |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1556 | 1056 |  <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)[C@H]2N[C@@H](CC(=O)N3CC[C@H](C#N)N3)C(=O)N2</chem> |
| 1557 | 1057 |  <chem>Fc1ccc(cc1)[C@H]2N[C@@H](CC(=O)N3CC[C@H](C#N)N3)C(=O)N2</chem>              |
| 1558 | 1058 |  <chem>Fc1ccc(cc1)[C@H]2N[C@@H](CC(=O)N3CC[C@H](C#N)N3)C(=O)N2</chem>             |
| 1559 | 1059 |  <chem>Fc1ccc(cc1)[C@H]2N[C@@H](CC(=O)N3CC[C@H](C#N)N3)C(=O)N2</chem>            |
| 1560 | 1060 |  <chem>Fc1ccc(cc1)[C@H]2N[C@@H](CC(=O)N3CC[C@H](C#N)N3)C(=O)N2</chem>            |

636

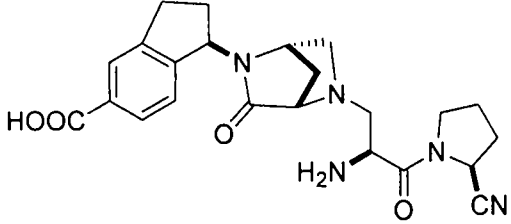
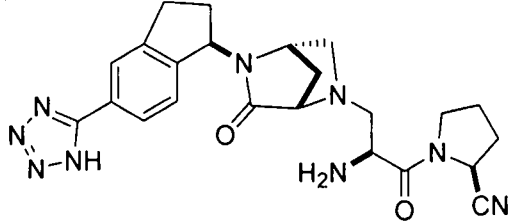
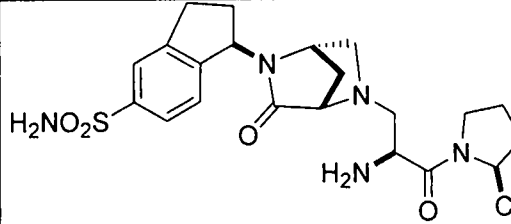
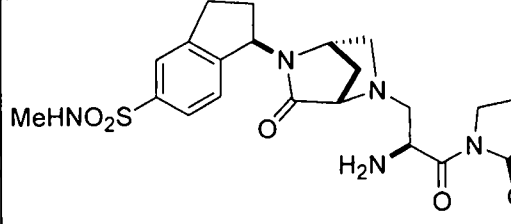
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1561 | 1061 |    |
| 1562 | 1062 |    |
| 1563 | 1063 |   |
| 1564 | 1064 |  |
| 1565 | 1065 |  |

647  
640

637

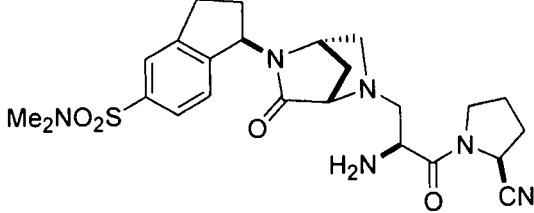
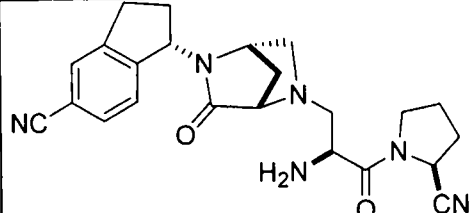
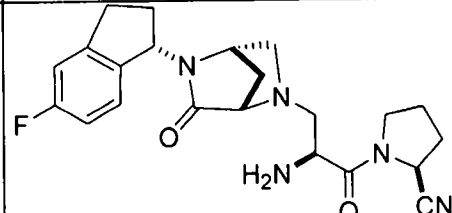
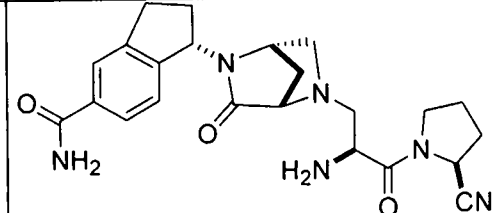
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1566 | 1066 |    |
| 1567 | 1067 |    |
| 1568 | 1068 |  |
| 1569 | 1069 |  |

638

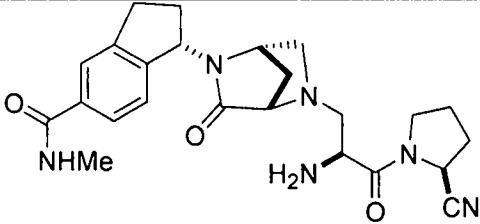
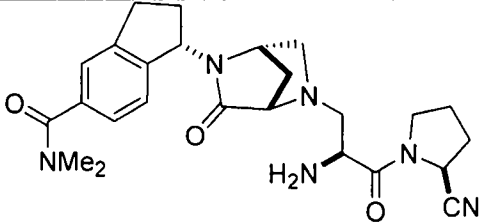
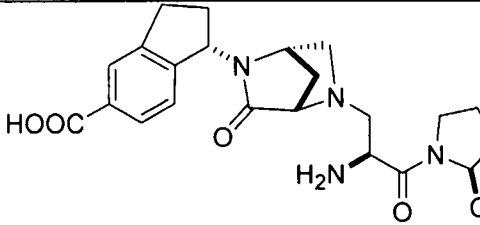
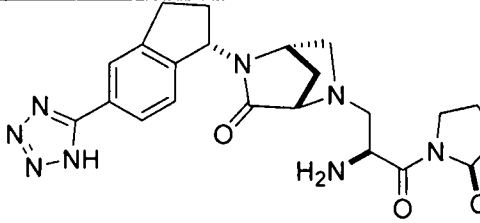
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1570 | 1070 |    |
| 1571 | 1071 |    |
| 1572 | 1072 |  |
| 1573 | 1073 |  |

622.

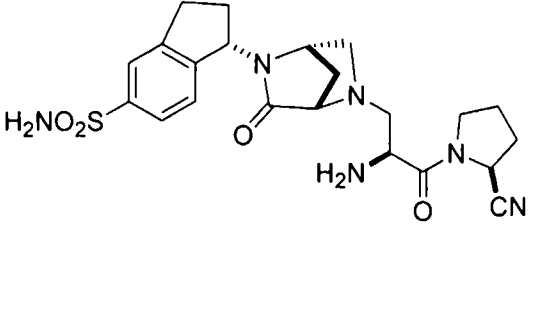
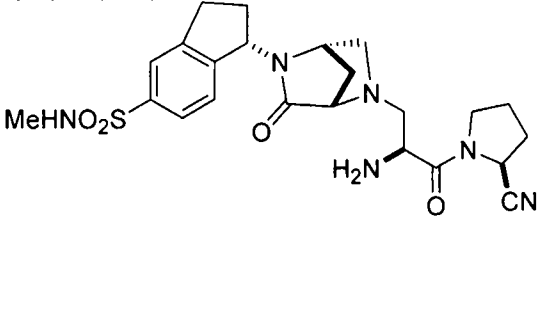
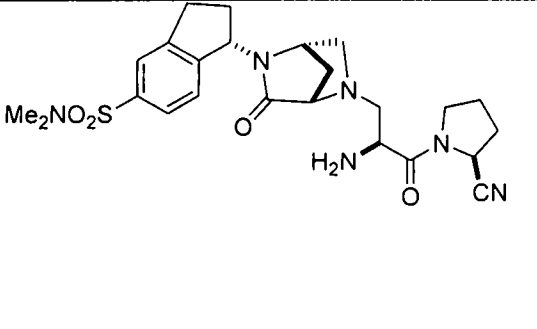
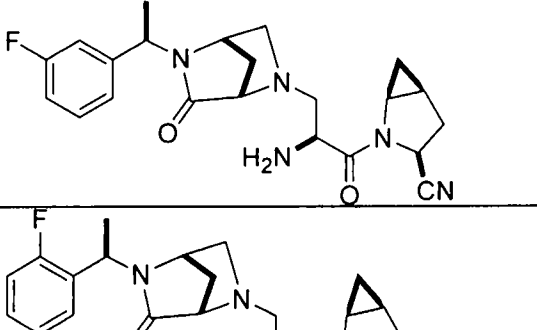
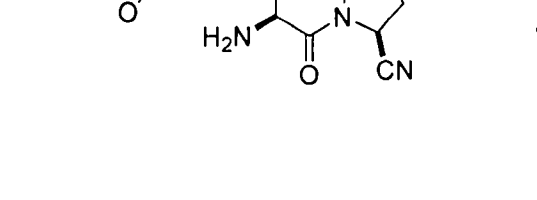
639

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1574 | 1074 |    |
| 1575 | 1075 |    |
| 1576 | 1076 |  |
| 1577 | 1077 |  |

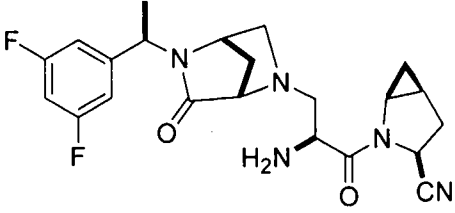
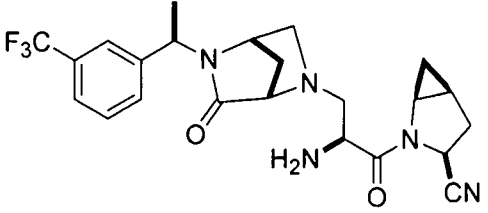
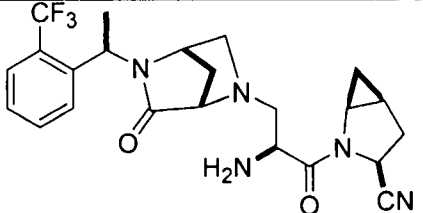
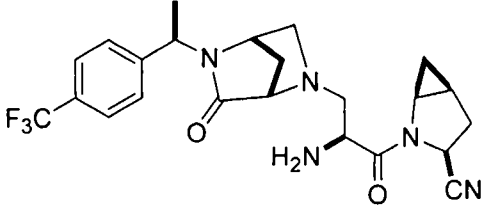
640

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1578 | 1078 |    |
| 1579 | 1079 |    |
| 1580 | 1080 |  |
| 1581 | 1081 |  |

641

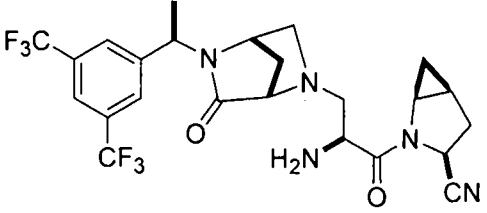
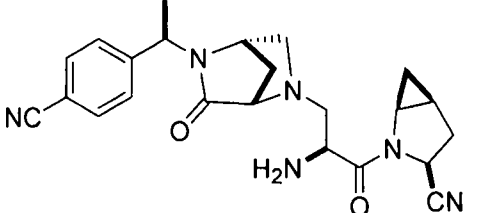
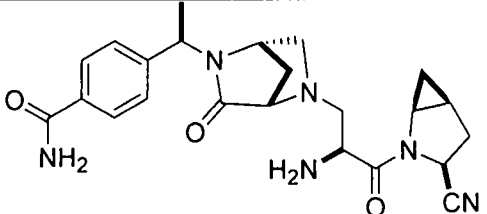
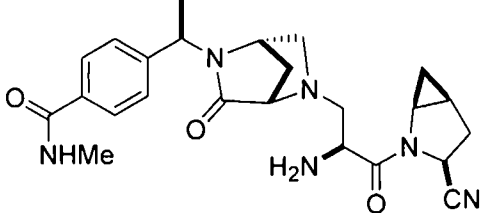
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1582 | 1082 |    |
| 1583 | 1083 |   |
| 1584 | 1084 |  |
| 1585 | 1085 |  |
| 1586 | 1086 |  |

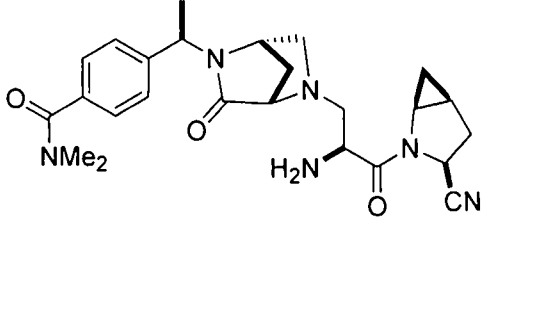
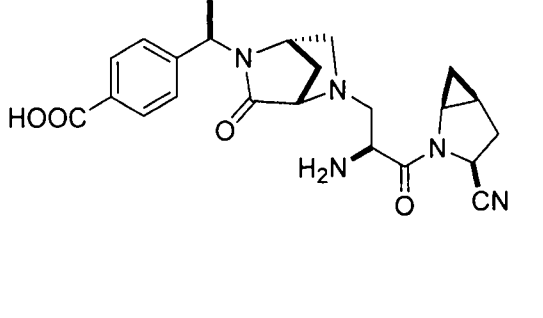
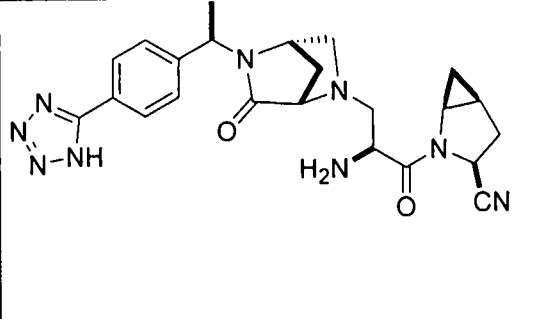
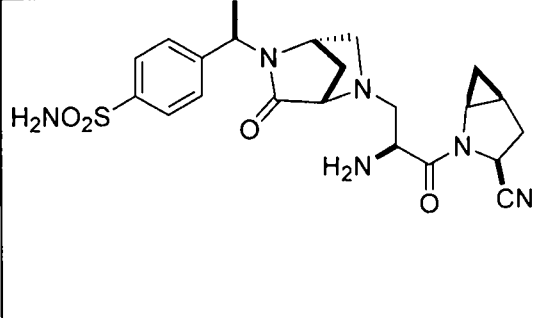
642

|      |      |                                                                                                                                                                     |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1587 | 1087 | <br><chem>CC12CCN(C1C(=O)N2Cc3c[nH]c4C#N4)C(=O)N(C1C=CC(=C(C=C1)F)F)C</chem>      |
| 1588 | 1088 | <br><chem>CC12CCN(C1C(=O)N2Cc3c[nH]c4C#N4)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C</chem>   |
| 1589 | 1089 | <br><chem>CC12CCN(C1C(=O)N2Cc3c[nH]c4C#N4)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C</chem> |
| 1590 | 1090 | <br><chem>CC12CCN(C1C(=O)N2Cc3c[nH]c4C#N4)C(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F)C</chem> |

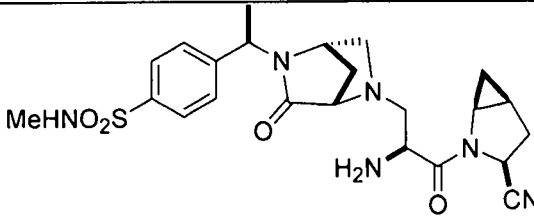
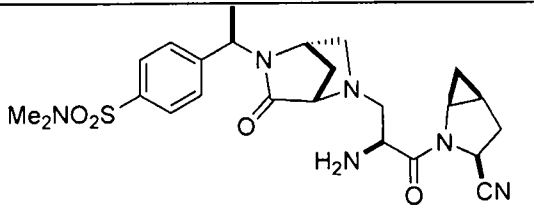
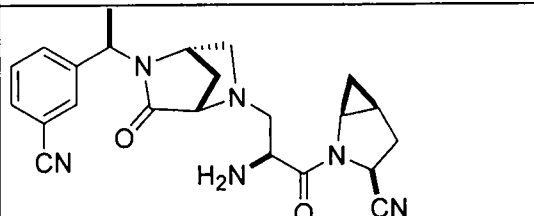
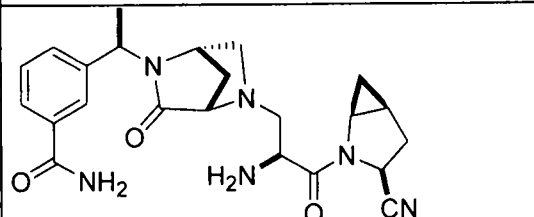


643

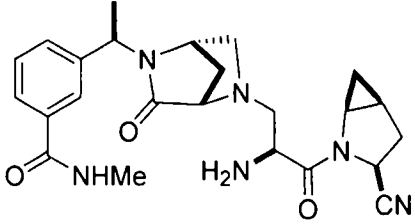
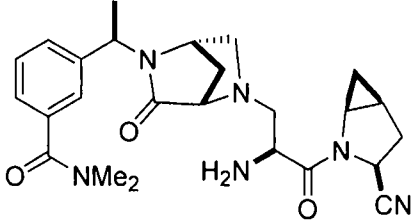
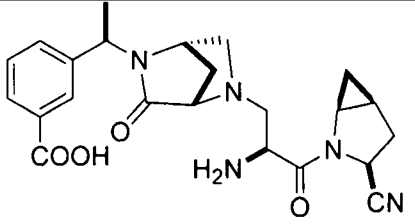
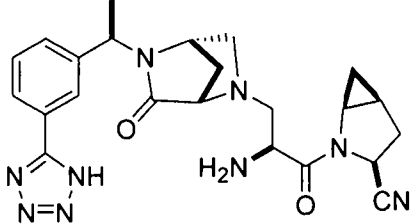
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1591 | 1091 |    |
| 1592 | 1092 |    |
| 1593 | 1093 |  |
| 1594 | 1094 |  |

|      |      |                                                                                                                                                                                                     |
|------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1595 | 1095 |  <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C2[C@H](C(=O)N2)C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C#N)N3)N4C[C@H](C4)C5C[C@H](N5)C(=O)N4</chem>     |
| 1596 | 1096 |  <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2[C@H](C(=O)N2)C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C#N)N3)N4C[C@H](C4)C5C[C@H](N5)C(=O)N4</chem>        |
| 1597 | 1097 |  <chem>N=[N+]N=[N-]c1ccc(cc1)C2[C@H](C(=O)N2)C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C#N)N3)N4C[C@H](C4)C5C[C@H](N5)C(=O)N4</chem> |
| 1598 | 1098 |  <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2[C@H](C(=O)N2)C[C@H](C(=O)N3C[C@H](C#N)N3)N4C[C@H](C4)C5C[C@H](N5)C(=O)N4</chem>   |

645

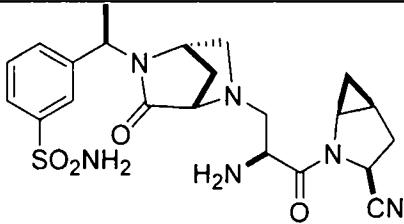
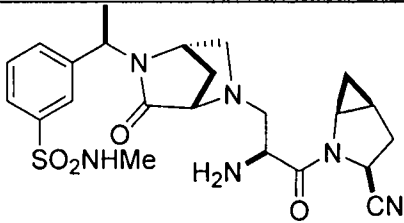
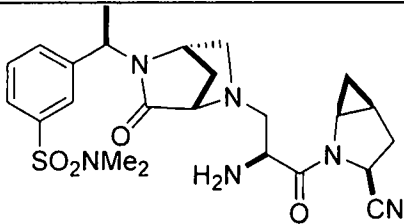
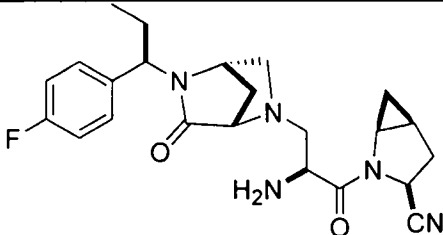
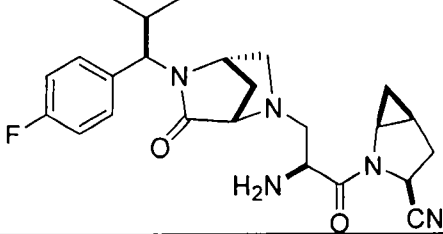
|      |      |                                                                                                                                                                                  |
|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1599 | 1099 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)N2C[C@H](C2)C#N)C(=O)N1)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C</chem> |
| 1600 | 1100 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)N2C[C@H](C2)C#N)C(=O)N1)C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)C</chem> |
| 1601 | 1101 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)N2C[C@H](C2)C#N)C(=O)N1)C3=CC=C(C=C3)C#N</chem>      |
| 1602 | 1102 |  <chem>C[C@H]1N[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)N2C[C@H](C2)C#N)C(=O)N1)C(=O)C3=CC=C(C=C3)N</chem>   |

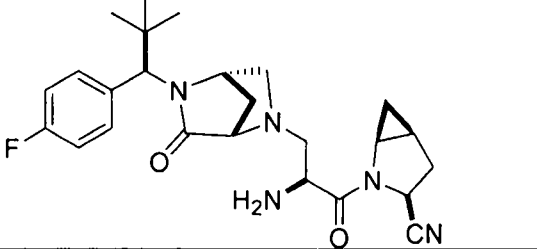
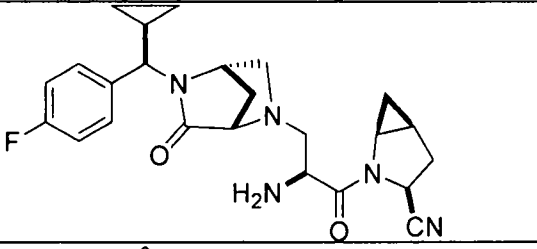
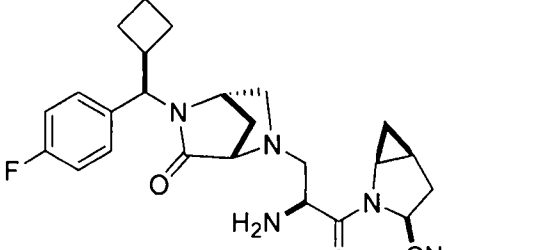
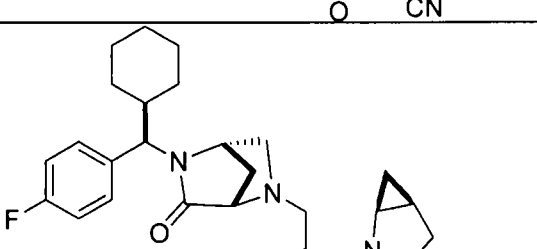
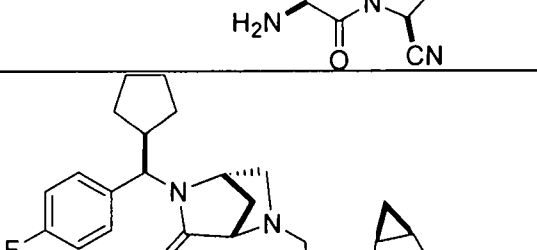
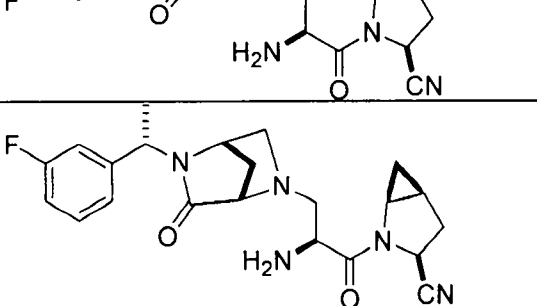
646

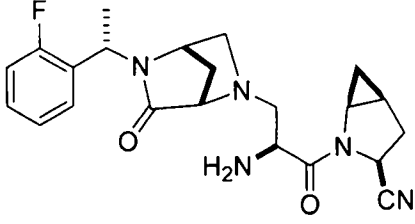
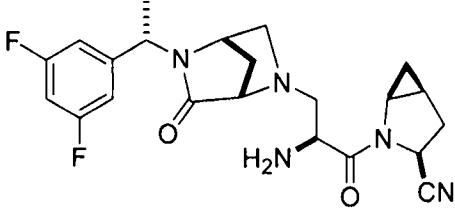
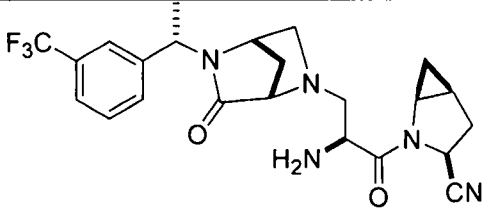
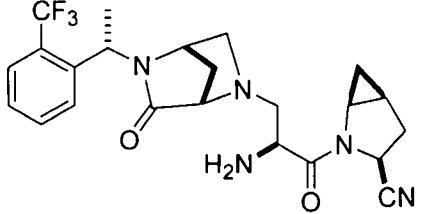
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1603 | 1103 |    |
| 1604 | 1104 |    |
| 1605 | 1105 |  |
| 1606 | 1106 |  |

657  
650

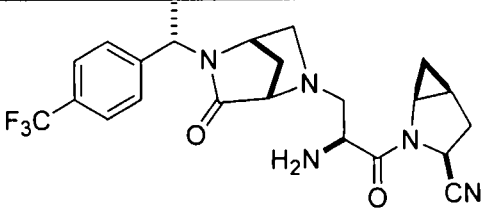
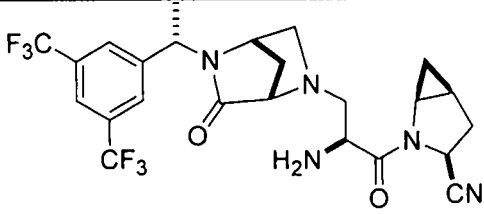
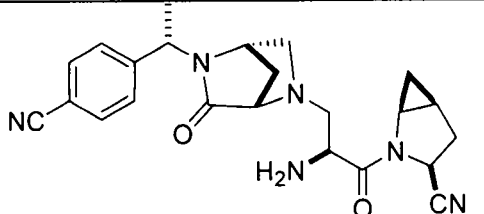
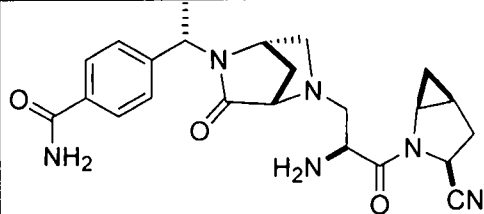
647

|      |      |                                                                                                                                                                         |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1607 | 1107 | <br><chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)N)CCNC(=O)N3C#CC4C3CC4</chem>        |
| 1608 | 1108 | <br><chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)NC)CCNC(=O)N3C#CC4C3CC4</chem>       |
| 1609 | 1109 | <br><chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)NC(C)C)CCNC(=O)N3C#CC4C3CC4</chem> |
| 1610 | 1110 | <br><chem>CC1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)C(F)=CC=C2)CCNC(=O)N3C#CC4C3CC4</chem>      |
| 1611 | 1111 | <br><chem>CC(C)C1(CCN(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)C(F)=CC=C2)CCNC(=O)N3C#CC4C3CC4</chem>  |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1612 | 1112 |    |
| 1613 | 1113 |    |
| 1614 | 1114 |   |
| 1615 | 1115 |  |
| 1616 | 1116 |  |
| 1617 | 1117 |  |

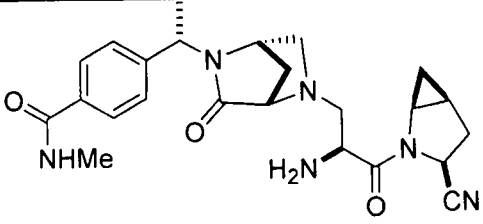
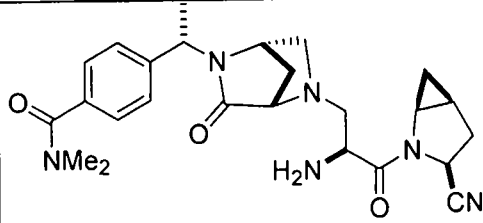
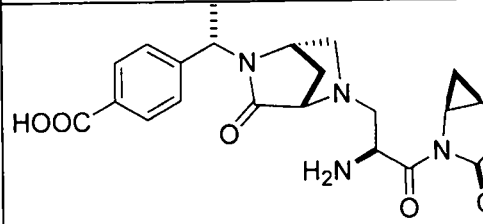
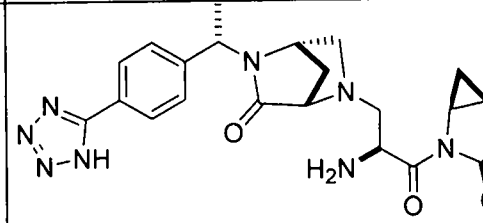
|      |      |                                                                                                                                                                           |
|------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1618 | 1118 | <br><chem>N[C@@H](C(=O)N1C[C@H](C1)C#N)CC23C(=O)N(C[C@H]2C3)c4ccccc4F</chem>            |
| 1619 | 1119 | <br><chem>N[C@@H](C(=O)N1C[C@H](C1)C#N)CC23C(=O)N(C[C@H]2C3)c4cc(F)cc(F)c4</chem>       |
| 1620 | 1120 | <br><chem>N[C@@H](C(=O)N1C[C@H](C1)C#N)CC23C(=O)N(C[C@H]2C3)c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem> |
| 1621 | 1121 | <br><chem>N[C@@H](C(=O)N1C[C@H](C1)C#N)CC23C(=O)N(C[C@H]2C3)c4ccccc4C(F)(F)F</chem>   |

650

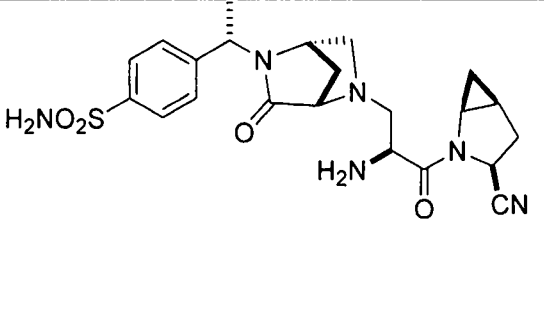
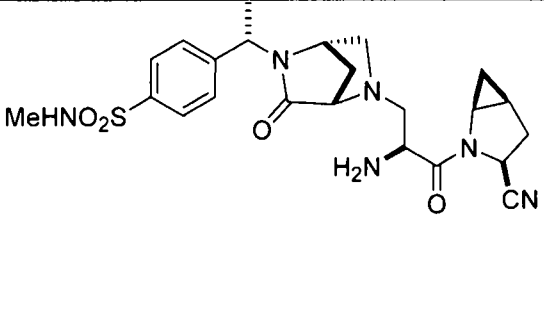
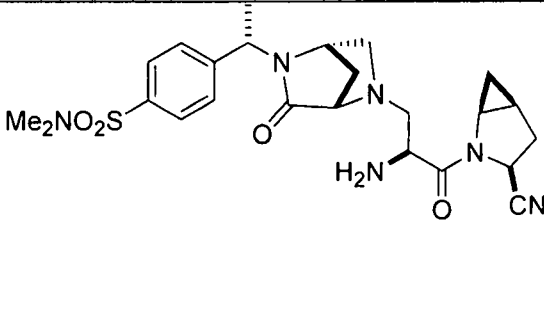
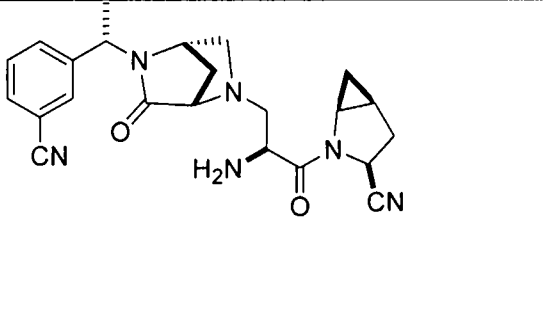
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1622 | 1122 |    |
| 1623 | 1123 |    |
| 1624 | 1124 |  |
| 1625 | 1125 |  |



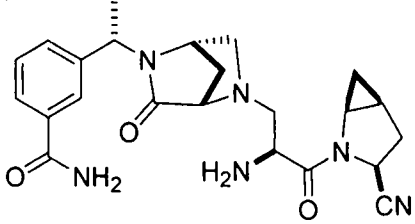
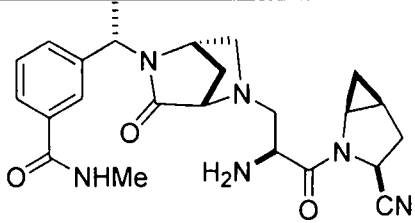
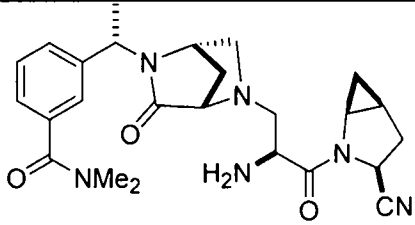
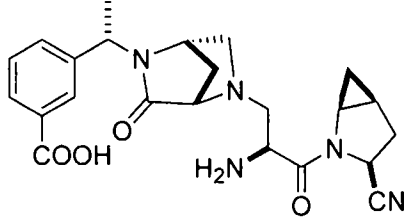
651

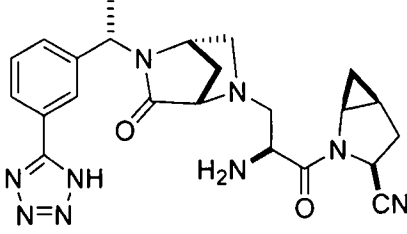
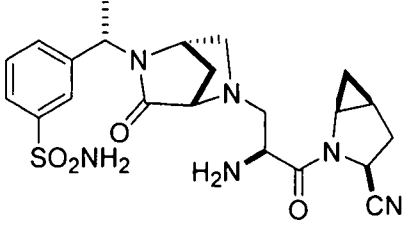
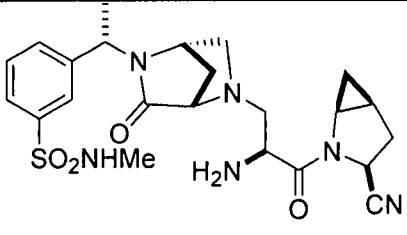
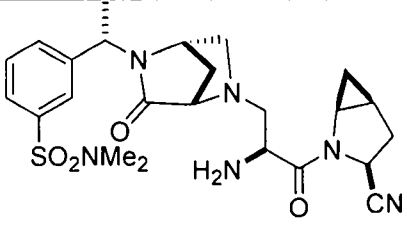
|      |      |                                                                                                                                                                                                            |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1626 | 1126 | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3C[C@H](C[C@@H]2C(=O)N3CC[C@@H]4C[C@H](C#N)C[C@H]4C(=O)N)C</chem>            |
| 1627 | 1127 | <br><chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3C[C@H](C[C@@H]2C(=O)N3CC[C@@H]4C[C@H](C#N)C[C@H]4C(=O)N)C</chem>            |
| 1628 | 1128 | <br><chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3C[C@H](C[C@@H]2C(=O)N3CC[C@@H]4C[C@H](C#N)C[C@H]4C(=O)N)C</chem>              |
| 1629 | 1129 | <br><chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2c1ccc(cc1)C[C@H]2N[C@@H]3C[C@H](C[C@@H]2C(=O)N3CC[C@@H]4C[C@H](C#N)C[C@H]4C(=O)N)C</chem> |

652

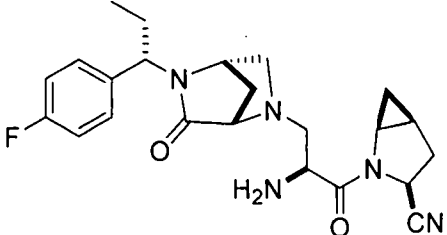
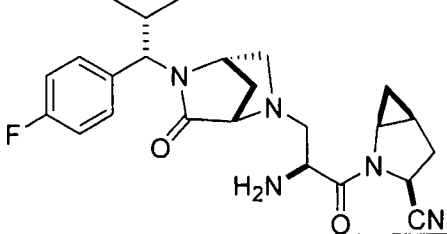
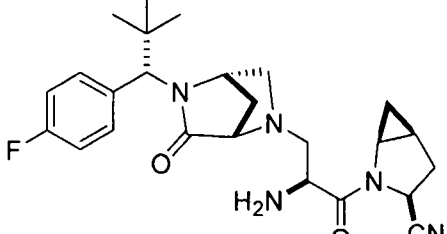
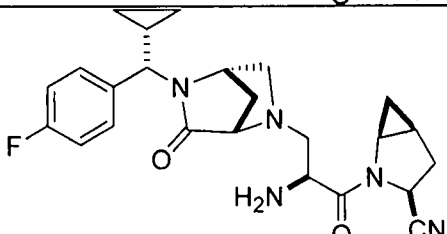
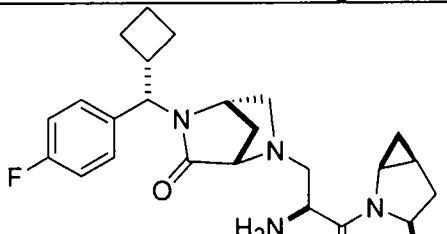
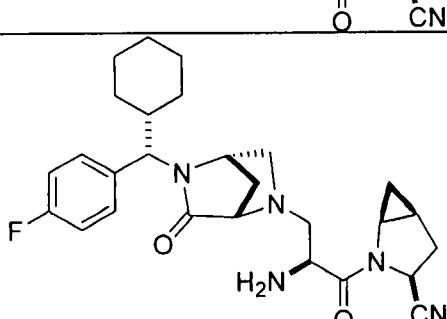
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1630 | 1130 |    |
| 1631 | 1131 |   |
| 1632 | 1132 |  |
| 1633 | 1133 |  |

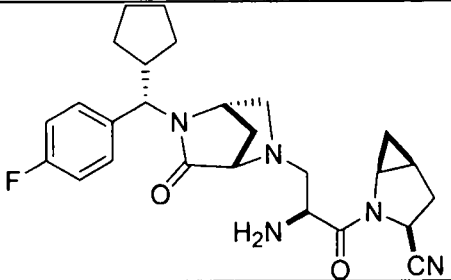
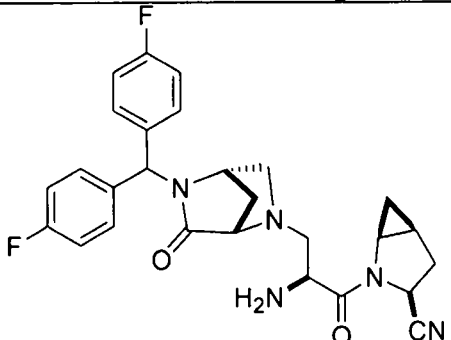
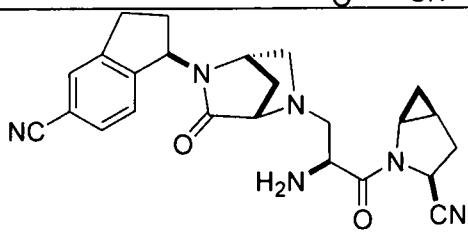
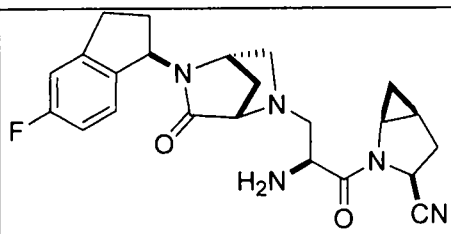
653

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1634 | 1134 |    |
| 1635 | 1135 |    |
| 1636 | 1136 |  |
| 1637 | 1137 |  |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1638 | 1138 |    |
| 1639 | 1139 |    |
| 1640 | 1140 |  |
| 1641 | 1141 |  |

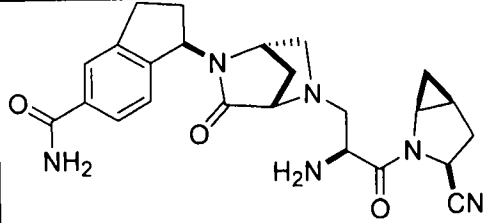
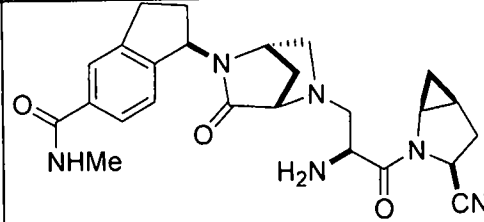
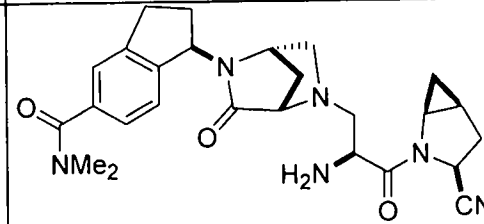
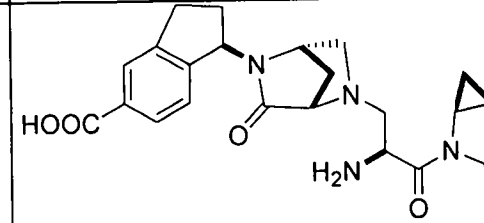
655

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1642 | 1142 |    |
| 1643 | 1143 |    |
| 1644 | 1144 |   |
| 1645 | 1145 |  |
| 1646 | 1146 |  |
| 1647 | 1147 |  |

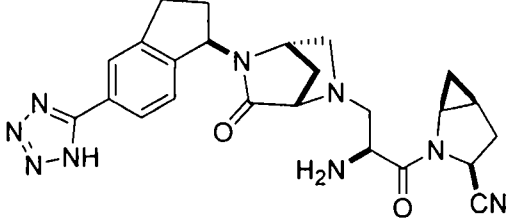
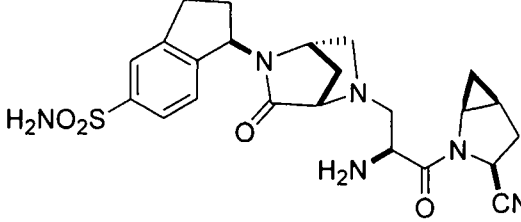
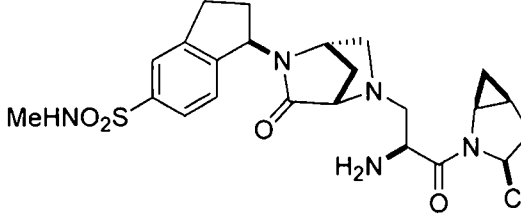
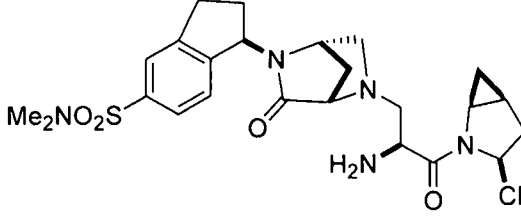
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1648 | 1148 |    |
| 1649 | 1149 |   |
| 1650 | 1150 |  |
| 1651 | 1151 |  |

657  
660

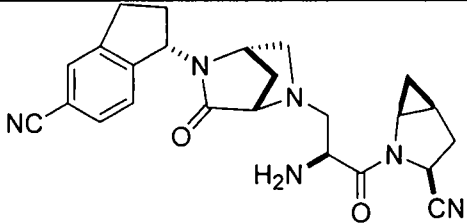
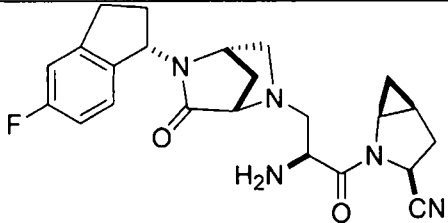
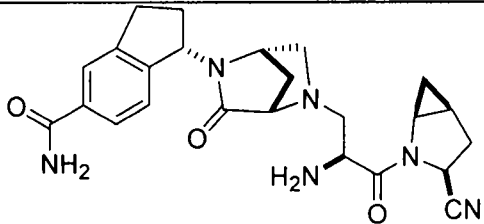
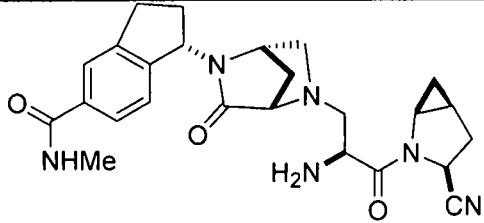
657

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1652 | 1152 |    |
| 1653 | 1153 |    |
| 1654 | 1154 |  |
| 1655 | 1155 |  |

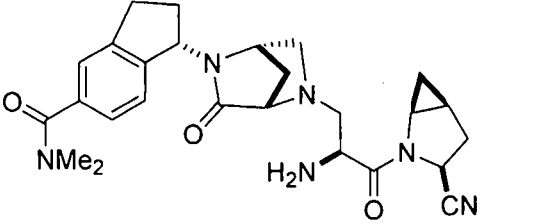
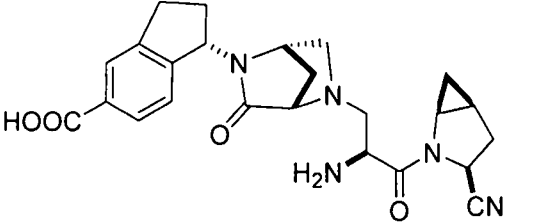
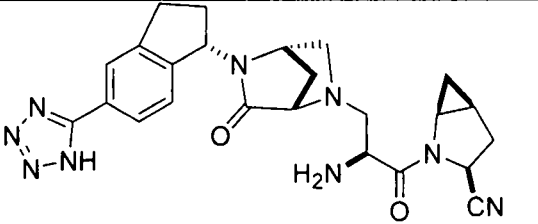
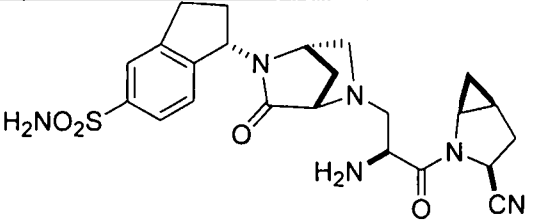
658

|      |      |                                                                                                                                                                               |
|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1656 | 1156 | <br><chem>Nc1cc2c(cc1nn[nH]2)N3C[C@H](C(=O)N3C4C[C@H](C#N)N4C(=O)N)C5=CC=CC=C5</chem>       |
| 1657 | 1157 | <br><chem>Nc1cc2c(cc1S(=O)(=O)N)N3C[C@H](C(=O)N3C4C[C@H](C#N)N4C(=O)N)C5=CC=CC=C5</chem>    |
| 1658 | 1158 | <br><chem>CNc1cc2c(cc1S(=O)(=O)N)N3C[C@H](C(=O)N3C4C[C@H](C#N)N4C(=O)N)C5=CC=CC=C5</chem> |
| 1659 | 1159 | <br><chem>CNc1cc2c(cc1S(=O)(=O)N)N3C[C@H](C(=O)N3C4C[C@H](C#N)N4C(=O)N)C5=CC=CC=C5</chem> |

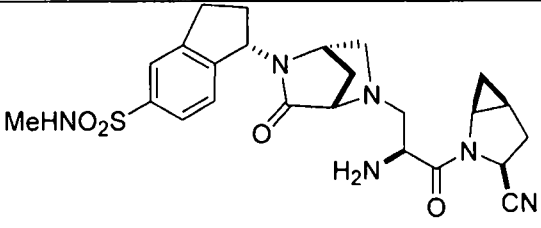
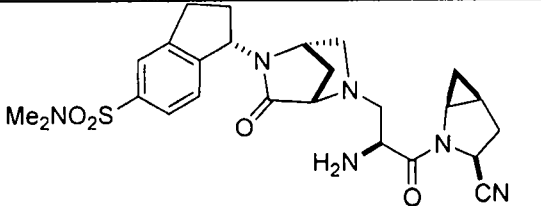
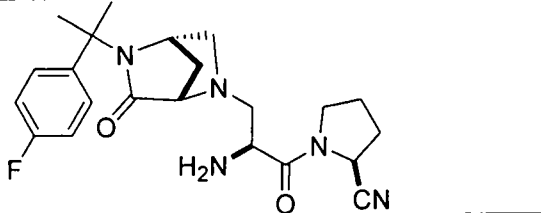
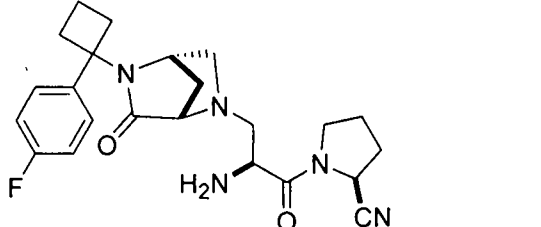
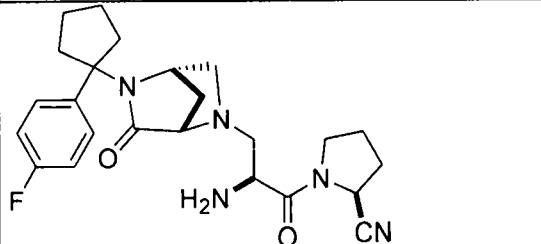


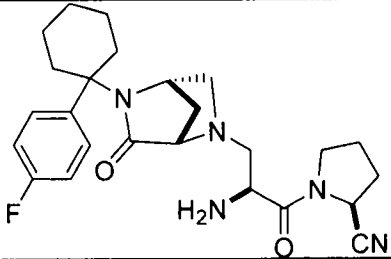
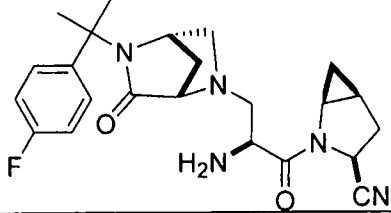
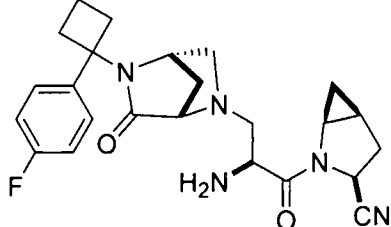
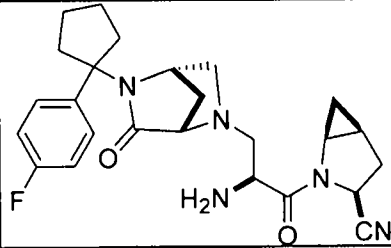
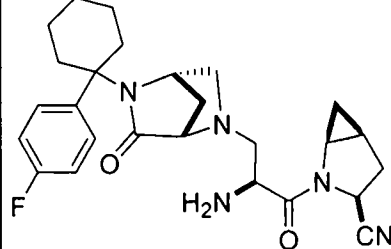
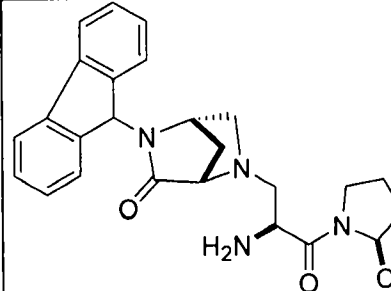
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1660 | 1160 |    |
| 1661 | 1161 |    |
| 1662 | 1162 |  |
| 1663 | 1163 |  |

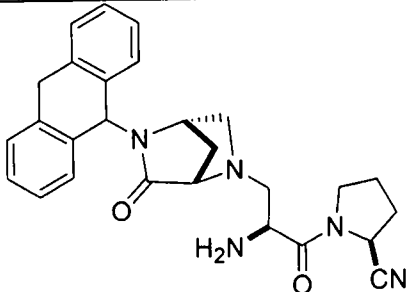
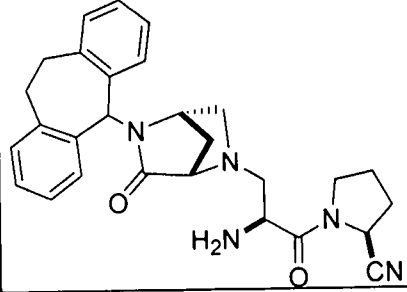
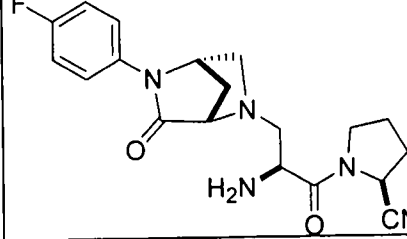
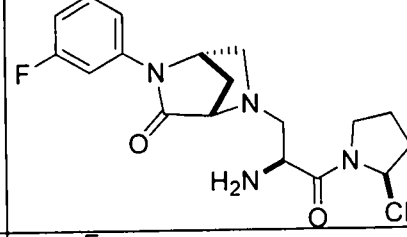
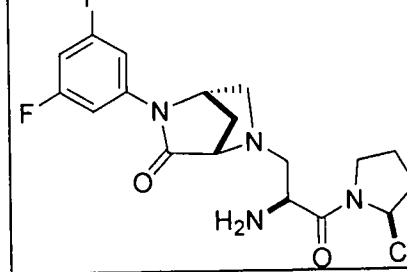
660

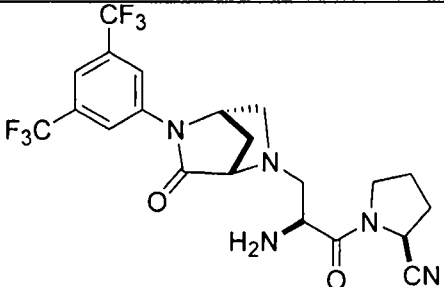
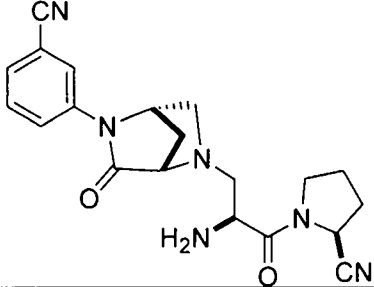
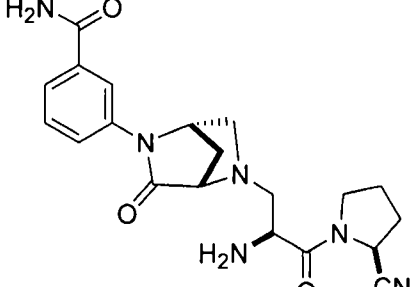
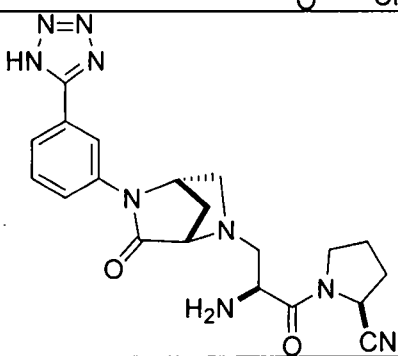
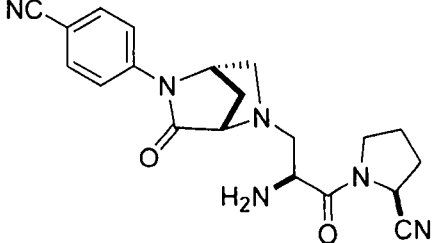
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1664 | 1164 |    |
| 1665 | 1165 |    |
| 1666 | 1166 |  |
| 1667 | 1167 |  |

661

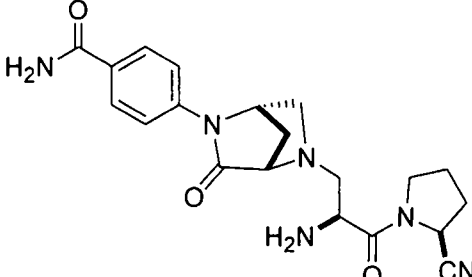
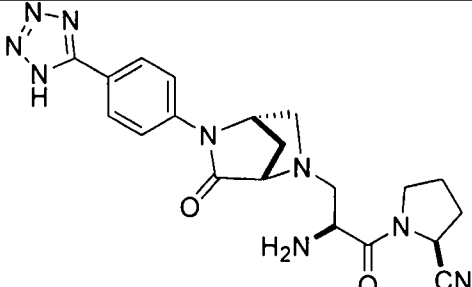
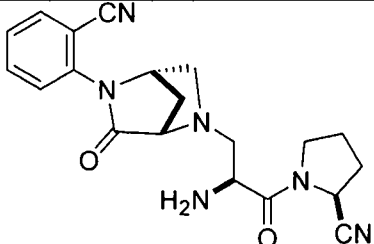
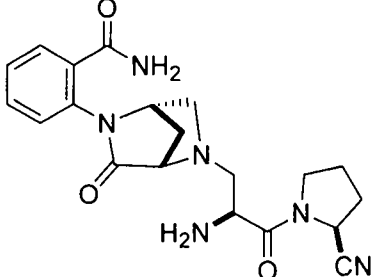
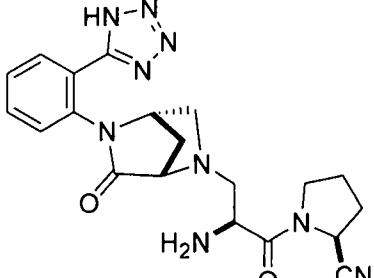
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1668 | 1168 |    |
| 1669 | 1169 |    |
| 1670 | 1170 |  |
| 1671 | 1171 |  |
| 1672 | 1172 |  |

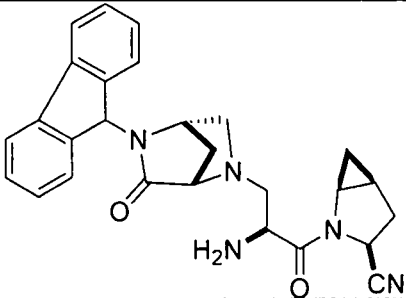
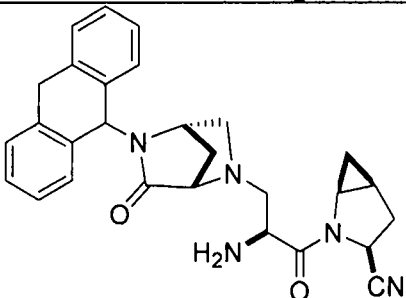
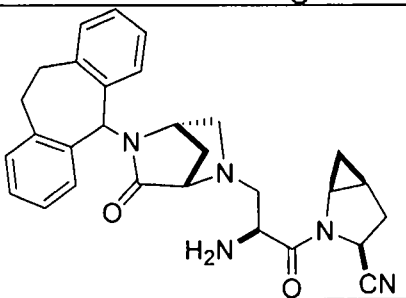
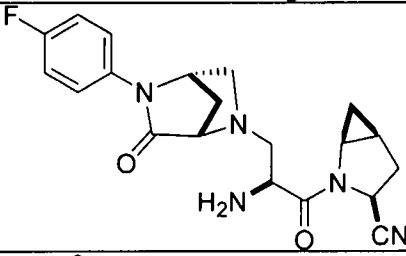
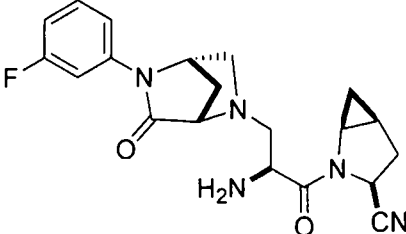
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1673 | 1173 |    |
| 1674 | 1174 |    |
| 1675 | 1175 |   |
| 1676 | 1176 |  |
| 1677 | 1177 |  |
| 1678 | 1178 |  |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1679 | 1179 |    |
| 1680 | 1180 |    |
| 1681 | 1181 |  |
| 1682 | 1182 |  |
| 1683 | 1183 |  |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1684 | 1184 |    |
| 1685 | 1185 |    |
| 1686 | 1186 |   |
| 1687 | 1187 |  |
| 1688 | 1188 |  |

665

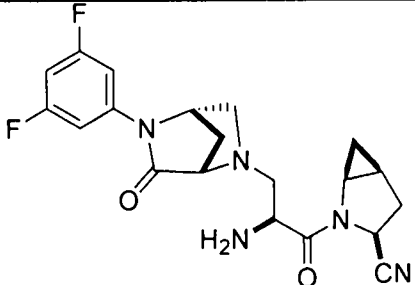
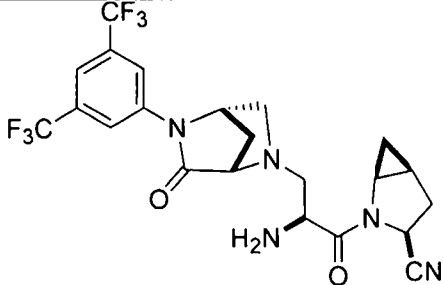
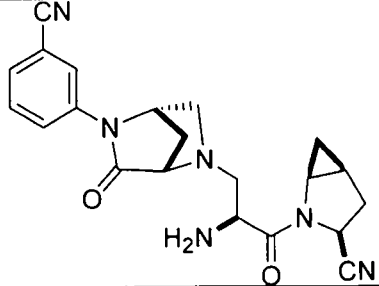
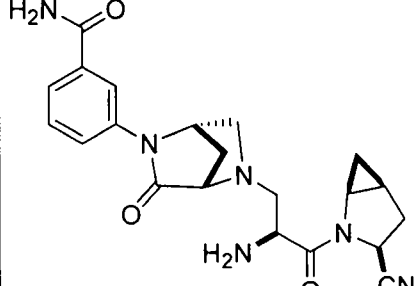
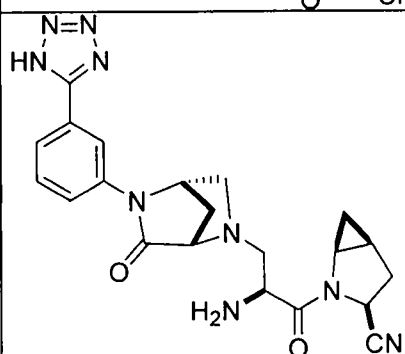
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1689 | 1189 |    |
| 1690 | 1190 |    |
| 1691 | 1191 |  |
| 1692 | 1192 |  |
| 1693 | 1193 |  |

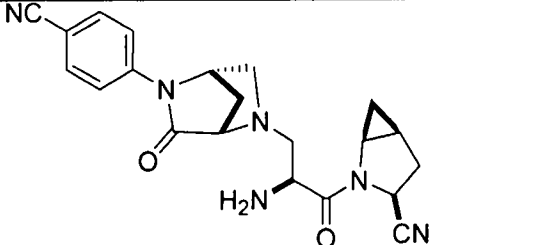
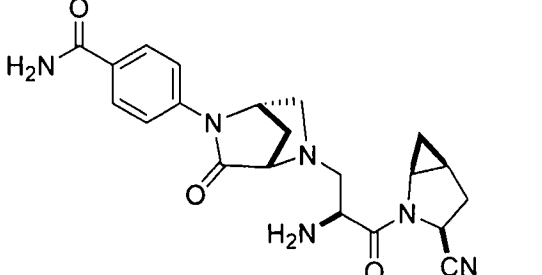
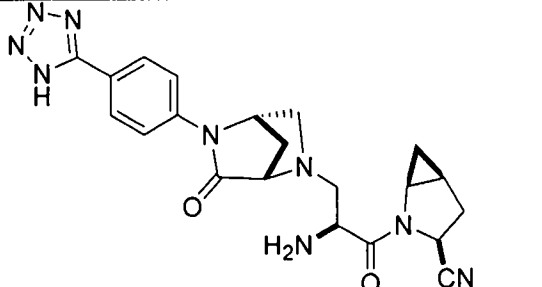
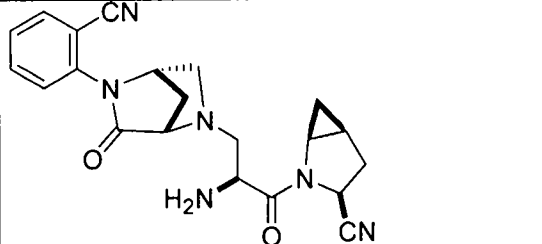
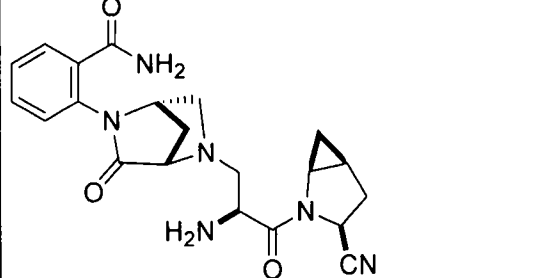
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1694 | 1194 |    |
| 1695 | 1195 |   |
| 1696 | 1196 |  |
| 1697 | 1197 |  |
| 1698 | 1198 |  |

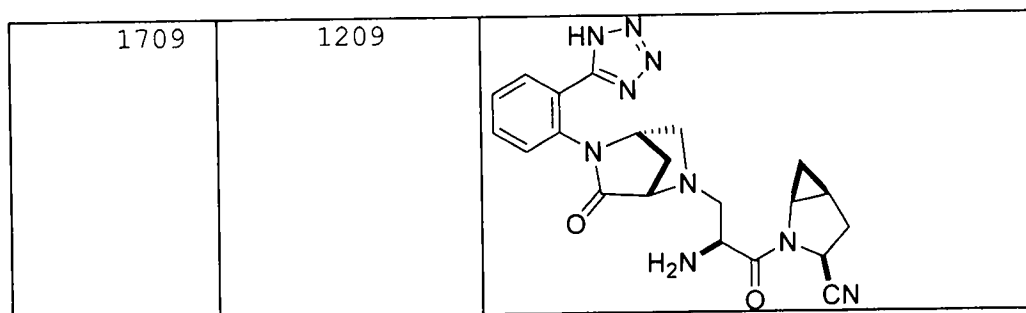


677  
670

667

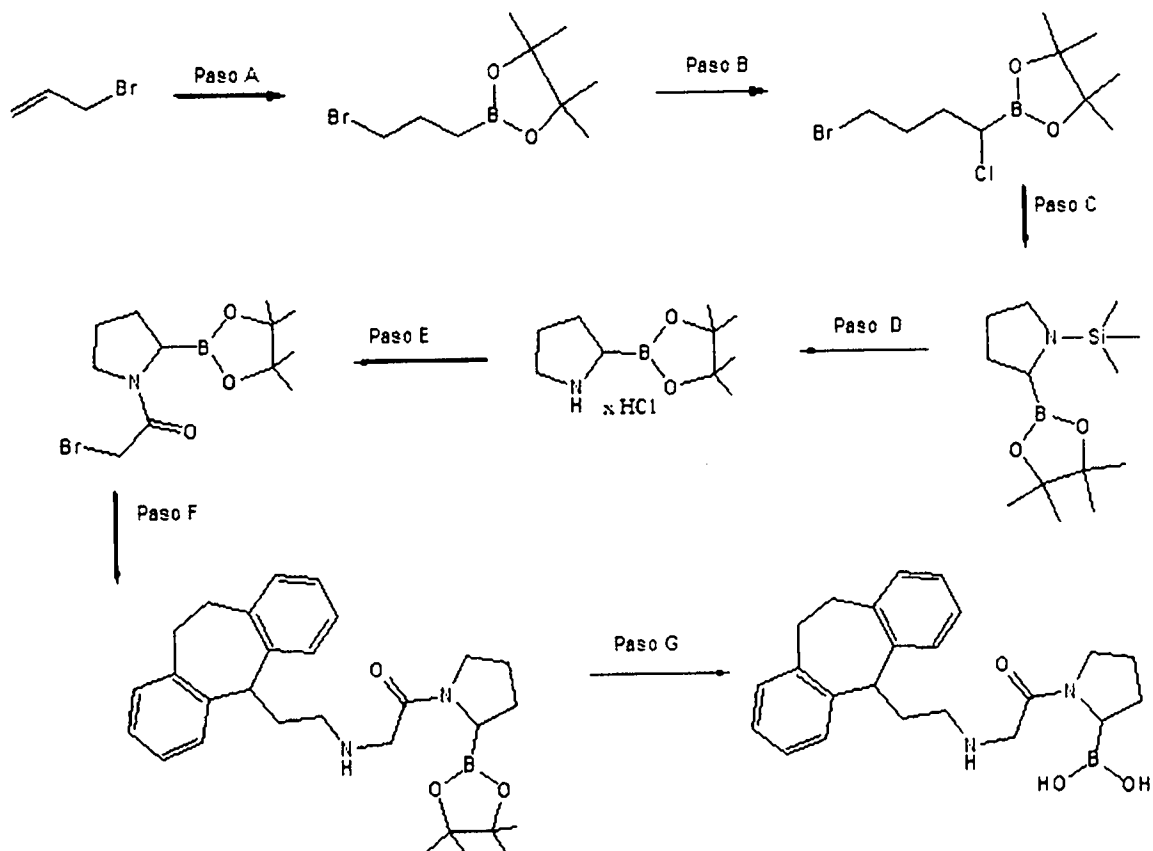
|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1699 | 1199 |    |
| 1700 | 1200 |    |
| 1701 | 1201 |   |
| 1702 | 1202 |  |
| 1703 | 1203 |  |

|      |      |                                                                                      |
|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1704 | 1204 |    |
| 1705 | 1205 |    |
| 1706 | 1206 |   |
| 1707 | 1207 |  |
| 1708 | 1208 |  |



Los Ejemplos 1710-1799 fueron excluidos intencionalmente.

EJEMPLO 1800 -----



Paso A -----

Si se tratara bromuro de alilo con 1,0 eq. catecol borano, se calentara la mezcla a 100°C, se destilara a presión reducida, se tratara el intermediario con 2,0 eq. de pinacol en THF a 0°C y temperatura ambiente, se evaporara, se disolviera en hexano y se removiera el pinacol por filtración, se destilara a presión reducida, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso B -----

Si se disolviera cloruro de metileno (1,0 eq.) en THF y luego se agregara lentamente 1,54 N <sup>n</sup>BuLi en hexano (1,1 eq.) a -100°C, luego se agregara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba (1,0 eq.), disuelto en THF, enfriado al punto de congelamiento de la solución, a la mezcla de reacción, seguido por adición de una suspensión de cloruro de zinc (0,55 eq.) en THF, enfriada a 0°C, en varias porciones a la mezcla de reacción, permitiendo subsiguientemente que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante la noche, luego, después de evaporación del solvente y redisolución del residuo en hexano y lavado con agua, descartando material insoluble, secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporación del solvente, seguido por destilación, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso C -----

Si se tratara una solución recién preparada de LiHMDS en THF con 1 eq. del compuesto del título del Paso B a -

78°C, se obtendría después de agitar durante la noche a t.a., filtración del precipitado y destilación del filtrado, el compuesto del título como un aceite. -----

**Paso D** -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso C indicado más arriba con 3 eq. de una solución 4M de HCl en dioxano a -78°C, se obtendría después de agitar durante 1 hora a t.a. y evaporación del solvente el compuesto del título como una sal HCl. -----

Paso E -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso D indicado más arriba con bromuro de bromo acetilo como se describió en el Ejemplo 1, se obtendría el compuesto del título. -----

Paso F -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso E indicado más arriba con el compuesto del título del Ejemplo de preparación 15 como se describió en el Ejemplo 1, se obtendría el compuesto del título. -----

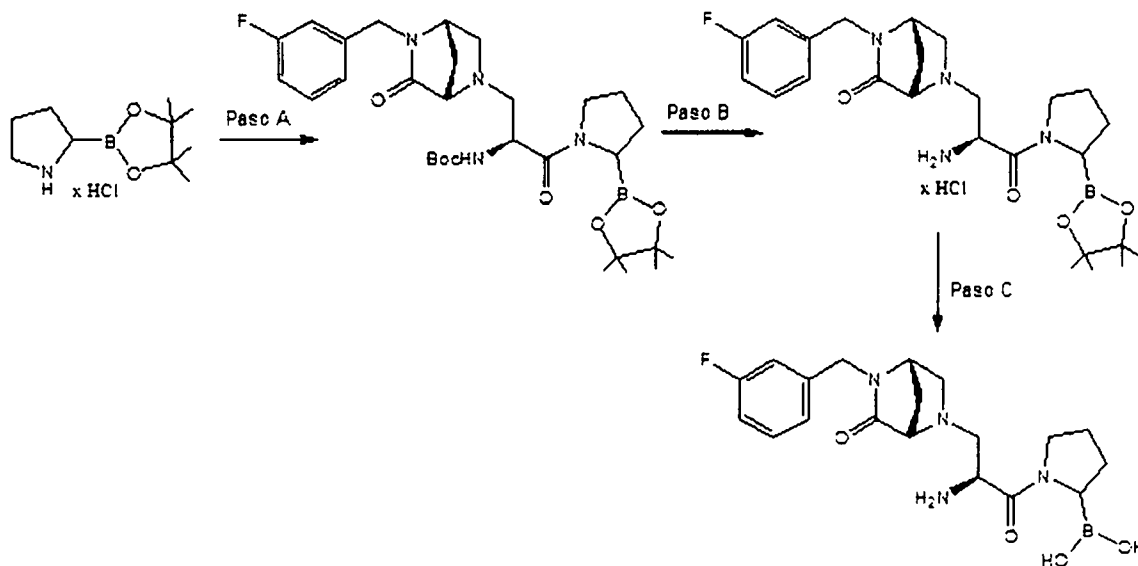
Paso G -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso F indicado más arriba con 6,0 eq. de dietanolamina en THF a temperatura ambiente, se agregara Et<sub>2</sub>O a la mezcla, se separara el precipitado por filtración, se disolviera el

sólido en un solvente apropiado y se agregara Dowex AG 50-X8, se filtrara y se evaporara el filtrado, se obtendría el compuesto del título. -----

Los Ejemplos 1801-1849 fueron excluidos intencionalmente. -----

#### EJEMPLO 1850 -----



#### Paso A -----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 92 con el compuesto del título del Ejemplo 1800, Paso D, como se describió en el Ejemplo de preparación 93, se obtendría el compuesto del título. -----

#### Paso B -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo 48, se obtendría el compuesto del título. Si se usara una

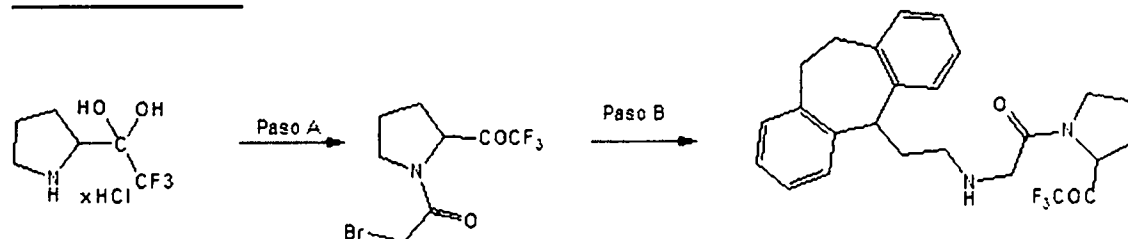
separación por HPLC de fase inversa (5-µm Nucleosil C18 columna de HPLC, acetonitrile:H<sub>2</sub>O: 0,1% TFA), se podrían obtener los diastereómeros individuales. -----

#### Paso C -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso B indicado más arriba con 6,0 eq. de dietanolamina en THF a temperatura ambiente, se agregara Et<sub>2</sub>O a la mezcla, se separara el precipitado por filtración, se disolviera el sólido en un solvente apropiado y se agregara Dowex AG 50-X8, se filtrara y se evaporara el filtrado, se obtendría el compuesto del título. -----

Los Ejemplos 1851-1899 fueron excluidos intencionalmente.

#### EJEMPLO 1900 -----



#### Paso A -----

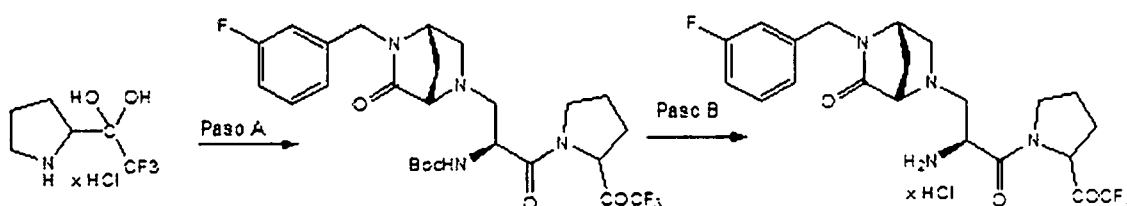
Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 130 con bromuro de bromoacetilo como se describió en el Ejemplo de preparación 1, se obtendría el compuesto del título. -----

#### Paso B -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba con el compuesto del título del Ejemplo de preparación 15 como se describió en el Ejemplo 1, se obtendría el compuesto del título. -----

Los Ejemplos 1901-1949 fueron excluidos intencionalmente. -----

#### **EJEMPLO 1950** -----



#### **Paso A** -----

Si se tratara el compuesto del título del Ejemplo de preparación 130 con el compuesto del título del Ejemplo de preparación 92 como se describió en el Ejemplo de preparación 93, se obtendría el compuesto del título. -----

#### **Paso B** -----

Si se tratara el compuesto del título del Paso A indicado más arriba como se describió en el Ejemplo 48, se obtendría el compuesto del título. -----

#### **Ensayo para determinar la inhibición de DP-IV** -----

La actividad inhibidora de los compuestos contra DPP-IV puede ser determinada por sistemas de ensayo *in vitro*,



los cuales están bien establecidos en el arte. Los resultados del ensayo dados en la Tabla 5 se obtuvieron de acuerdo con el siguiente método, empleando una versión modificada del ensayo descrito por Leiting y col., en un artículo titulado "Catalytic properties and inhibition of proline-specific dipeptidyl peptidases II, IV and VII" en *Biochem. J.* Vol. 371, páginas 525-532 (2003): -----

La actividad de la DPP-IV se determinó fluorométricamente con Gly-Pro-AMC (en donde AMC significa 7-amido-4-metilcumarina, Bachem AG, Suiza) como sustrato. La mezcla de reacción contenía 10 µl de 1 ng/µl DPP-IV (R&D Systems GmbH, Alemania) y 80 µl de 25 mM tampón Tris/HCl, pH 8,0. Los compuestos fueron suministrados como soluciones base de DMSO y se diluyeron en tampón de ensayo a una concentración máxima de DMSO de 1% en el assay. Antes de comenzar la reacción, la mezcla se incubó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inició por adición de 10 µl de una solución 100 µM de sustrato. -----

La intensidad de fluorescencia se midió a longitudes de onda de excitación y emisión de 355 y 460 nm, respectivamente, en una placa FluoStar Galaxy Multiwell Plate (BMG Labtech, Alemania). Se determinó la fluorescencia 3 y 4 minutos después del comienzo de la reacción y se usó el aumento de la fluorescencia para la determinación de la actividad enzimática. Los valores

IC(50) de los compuestos probados fueron determinados mediante la representación de la actividad enzimática versus la concentración del compuesto de prueba y determinando la concentración del compuesto de prueba que da una inhibición de 50% de la actividad enzimática. -----

Los valores K(i) fueron calculados usando la ecuación de Michaelis-Menten para inhibición competitiva: -----

$$IC(50) = K(i) (1 + [S]/K_m). \text{ -----}$$

Como se indica en la Tabla A, K(i) para cada compuesto corresponde a A es K(i) < 6 nM, B es K(i) 6-50 nM, C es K(i) de 51-500 nM y D es K(i) de 0,5-30 µM. -----

TABLA A -----

Datos de actividad para inhibición de DPP-IV -----

|     |                          |         |                          |         |                          |         |                          |
|-----|--------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|
| 19  | B                        | 39      | B                        | 59      | A                        |         |                          |
| 20  | C                        | 40      | D                        | 60      | A                        |         |                          |
| Ej. | Acti-<br>vidad<br>(K(i)) | Ejemplo | Activi-<br>dad<br>(K(i)) | Ejemplo | Activi-<br>dad<br>(K(i)) | Ejemplo | Acti-<br>vidad<br>(K(i)) |
| 1   | C                        | 21      | C                        | 41      | B                        | 61      | A                        |
| 2   | D                        | 22      | A                        | 42      | C                        | 62      | A                        |
| 3   | D                        | 23      | B                        | 43      | A                        | 63      | A                        |
| 4   | D                        | 24      | A                        | 44      | A                        | 64      | A                        |
| 5   | D                        | 25      | B                        | 45      | B                        | 65      | B                        |
| 6   | C                        | 26      | C                        | 46      | D                        | 66      | B                        |
| 7   | C                        | 27      | A                        | 47      | A                        | 67      | A                        |
| 8   | C                        | 28      | A                        | 48      | A                        | 68      | B                        |
| 9   | C                        | 29      | A                        | 49      | A                        | 69      | B                        |
| 10  | C                        | 30      | A                        | 50      | B                        | 70      | B                        |
| 11  | C                        | 31      | B                        | 51      | A                        | 71      | B                        |
| 12  | C                        | 32      | A                        | 52      | A                        | 72      | A                        |
| 13  | C                        | 33      | A                        | 53      | A                        | 73      | B                        |
| 14  | D                        | 34      | A                        | 54      | A                        | 74      | C                        |
| 15  | D                        | 35      | A                        | 55      | A                        | 75      | C                        |
| 16  | C                        | 36      | B                        | 56      | A                        | 76      | B                        |
| 17  | B                        | 37      | B                        | 57      | A                        | 77      | A                        |
| 18  | A                        | 38      | B                        | 58      | A                        | 78      | B                        |

Todas las patentes, solicitudes de patentes, y referencias publicadas mencionadas en la presente se incorporan de este modo por referencia en su totalidad. Si bien esta invención ha sido demostrada y descripta particularmente con referencias a las formas de realización preferidas de la misma, los expertos en el arte comprenderán que se podrán realizar diversos cambios de forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas. -----

**INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**

*"ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)"*

---

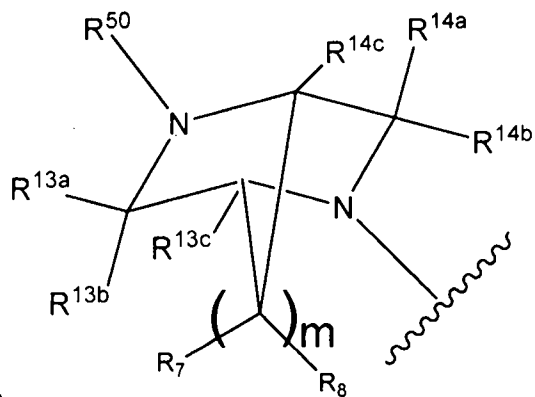
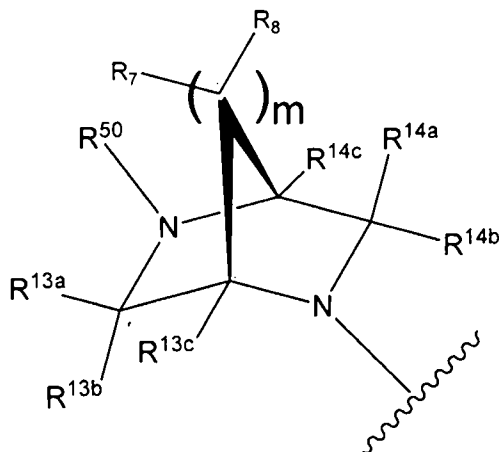
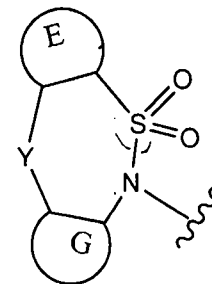
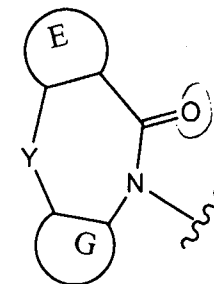
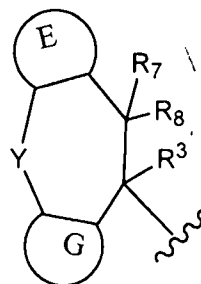
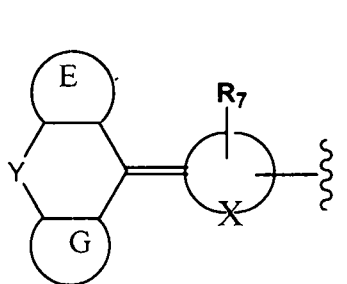
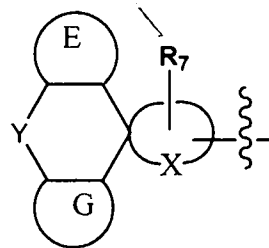
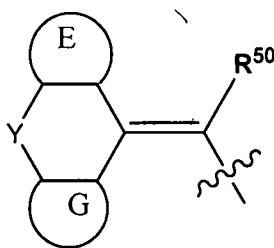
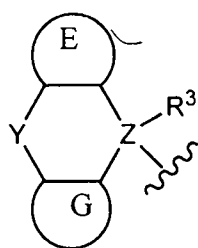
**Reivindicaciones.**

## -----REIVINDICACIONES-----

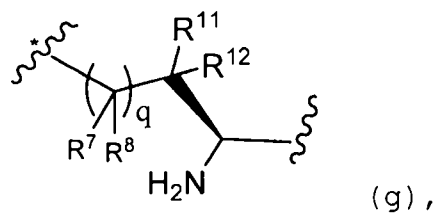
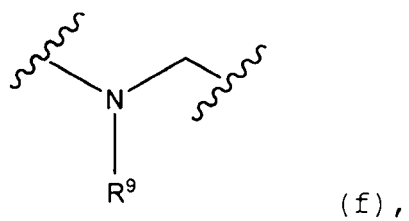
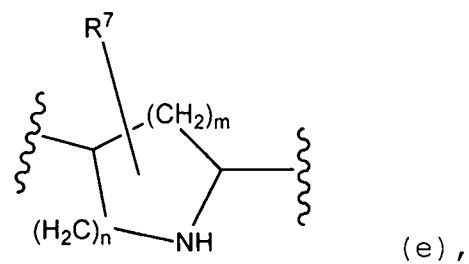
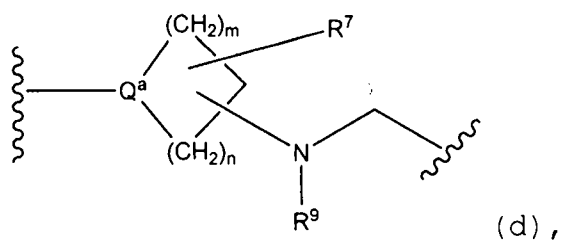
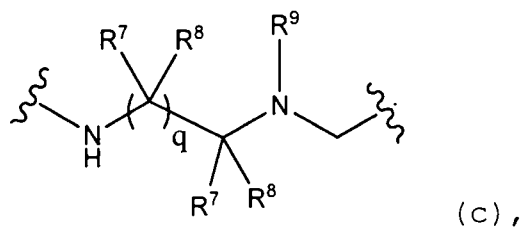
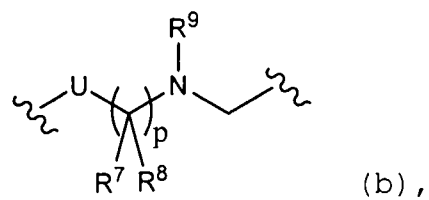
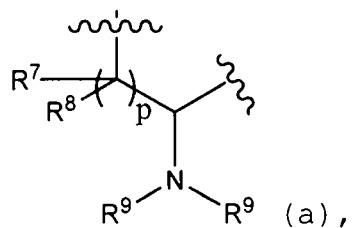
1. Un compuesto de fórmula (I): -----

A-B-D (I)

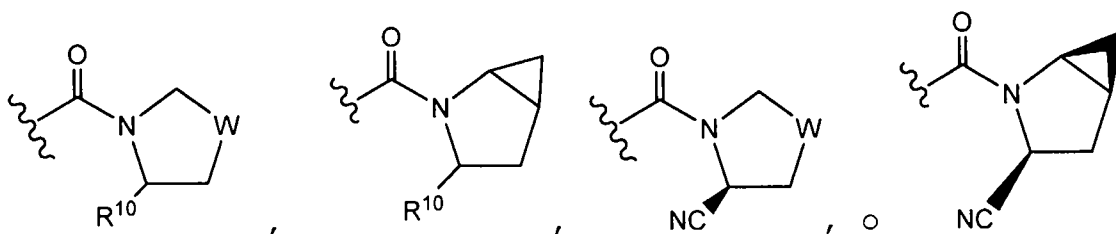
y todos los estereoisómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y todos los polimorfos; en donde A es: -----



B es: -----



y D es: -----



en donde: -----

- E y G son independientemente arilo de 6 miembros, o heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; ----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos R<sup>1</sup>; -----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos R<sup>2</sup>; -----
- X e Y son divalentes y son cada uno independientemente: un enlace, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, O, NR<sup>4</sup>, S, S=O, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O), (C=O)N(R<sup>4</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), C=N-OR<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)O-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>t</sub>-, -(C=O)O-, -(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-, -(C=NR<sup>a</sup>)-, N(C=O)NR<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>, N(C=O)R<sup>4</sup>, N(C=O)OR<sup>4</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-

CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
 alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
 - R<sup>3</sup> está ausente o es halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H,  
 OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-  
 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-



$C_6$ )-alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ ,  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterociclico,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,  
 alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
 -  $R^a$  es hidrógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  
 $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$   
 y  $R^{21}$  son en cada caso, cada uno independientemente:  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo,  
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  
 fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno,  
 alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo y aminoalquilo, son todos opcionalmente  
 sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  tomados junto con el nitrógeno al  
 cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que  
 contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente

un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $\text{NR}^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----

-  $\text{R}^{50}$  es, en cada caso,  $\text{R}^{20}$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{20})\text{NR}^{21}\text{R}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^{20})\text{R}^{21}$  o  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ; -----

-  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son en cada caso, cada uno independientemente: halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(=\text{NR}^a)\text{NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{-NH-CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y

aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo; -----

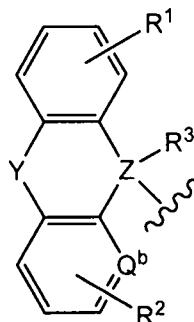
-  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,

$\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)-NH-CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----  
 -  $\text{R}^{13a}$  y  $\text{R}^{13b}$  son cada uno independientemente  $\text{R}^5$  o juntos son = O; -----  
 -  $\text{R}^{14a}$  y  $\text{R}^{14b}$  son cada uno independientemente  $\text{R}^5$  o juntos son = O; -----  
 -  $\text{R}^{13c}$  y  $\text{R}^{14c}$  son cada uno independientemente  $\text{R}^5$ ; -----  
 -  $\text{Q}^a$  es CH o N; -----  
 - U es  $\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-C(=NR}^4\text{)-}$ ,  $\text{-(CR}^4\text{R}^5\text{-)}_p$ ,  $\text{NR}^{50}$ ,  $\text{S(=O)}_2$ ,  $\text{C(=O)}$ ,

68  
697  
690

$(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  
 $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  
 $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  
 $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ,  
 o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo  
 heterocíclico opcionalmente sustituido, todos los cuales  
 pueden ser opcionalmente sustituidos; -----  
 - W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----  
 - Z es C o N; -----  
 - m es 1, o 2; -----  
 - n es 0, 1, o 2; -----  
 - p es 0 a 6; -----  
 - q es 0 a 6; y -----  
 - t es 0, 1, o 2. -----  
 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en  
 donde A es: -----



en donde: -----  
 $Q^b$  es CH o N; y -----  
 $R^1$  y  $R^2$  son independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  
 $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,

$\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a\text{)NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4\text{)NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4\text{)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)-NH-CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden ser todos opcionalmente sustituidos. --

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde: -----

- $\text{R}^1$  es  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CN}$  o  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ; -----
- $\text{R}^2$  es  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CN}$  o  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ; -----
- $\text{R}^3$  está ausente o es  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{R}^5$ , arilo,  $\text{NH(C=O)R}^4$ ,  $\text{NH(SO}_2\text{)R}^4$ , o heteroarilo; -----

- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$ , y  $R^{21}$  son en cada caso, cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----
- $R^{50}$  es, en cada caso, seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^4$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$  opcionalmente sustituidos o no sustituidos; -----
- $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso, cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-

$C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)NR^4-(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)-alquilo-NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)-alquilo-NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
 alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos; -  
 -  $R^9$  es  $-H$  o  $C_{1-6}$  alquilo; -----  
 -  $R^{10}$  es  $-H$  o  $-CN$ ; -----  
 -  $U$  es  $-CH_2$  o  $-C(O)-$ ; -----  
 -  $W$  es  $-CH_2-$ ,  $-S-$  o  $-CF_2-$ ; -----  
 -  $Y$  es  $-CH_2-CH_2-$ ; -----  
 -  $Z$  es  $C$  o  $N$ ; -----  
 -  $m$  es 1, 2; -----  
 -  $n$  es 0, 1, o 2; -----  
 -  $p$  es 0, 1 o 2; -----  
 -  $q$  es 0 a 6; y -----



- t es 0, 1, o 2. -----

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde: -----

-  $R^3$  es -H, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CN, -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>, arilo, NH(C=O)R<sup>4</sup>, NH(SO<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, y heteroarilo. -----

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde: -----

-  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno, independientemente, -F, -Cl, o -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; -----

-  $R^3$  es -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, tetrazolilo u oxadiazolonilo; -----

-  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente -H o alquilo o cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR<sup>50</sup>; y -----

- Z es C. -----

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde: -----

- B es estructura (b); -----

- Q<sup>b</sup> es CH; -----

- U es (-CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>; -----

- p es 1; -----

-  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H o alquilo; y ---

-  $R^9$  es H. -----

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en

donde: -----

- Z es C; -----

- B es estructura (b), (c) o (d); -----

- Q<sup>a</sup> es N; -----

- U es (-CH<sub>2</sub>-)<sub>p</sub>; y -----

- p es de 1 a 3 y q es 2. -----

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en

donde: -----

- Z es N; y -----

- B es estructura (b). -----

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en

donde: -----

- Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; y -----

- B es estructura (a) o (b). -----

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

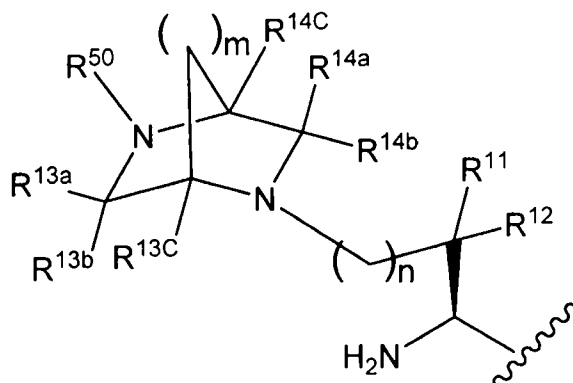
donde: -----

- R<sup>10</sup> es -CN. -----

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde: -----

- A-B es: -----



12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde: -----

- m es 1; y -----
- $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{14a}$ ,  $R^{14b}$ , y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente H. -----

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde: -----

- $R^{50}$  es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $S(O)_2NR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_2R^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}$ , o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----
- m es 1; y -----
- n es 0. -----

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde: -----

- $R^{50}$  is un  $PhCH_2$ - opcionalmente sustituido, (R)-Ph-CH(Me)- opcionalmente sustituido, (S)-Ph-CH(Me)- opcionalmente sustituido, o  $Ph-C(Me)_2$ - opcionalmente sustituido. -----

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde: -----

- m is 1; -----

-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  juntos son = 0; y -----

-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente H. -----

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde: -----

-  $R^{50}$  es un alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $S(O)_2NR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_2R^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}$ , o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----

- m es 1; y -----

- n es 0. -----

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde: -----

- m es 1; -----

-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  juntos son = 0; y -----

-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente H. -----

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde: -----

-  $R^{50}$  es arilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -----

- m es 1; y -----

- n es 0. -----

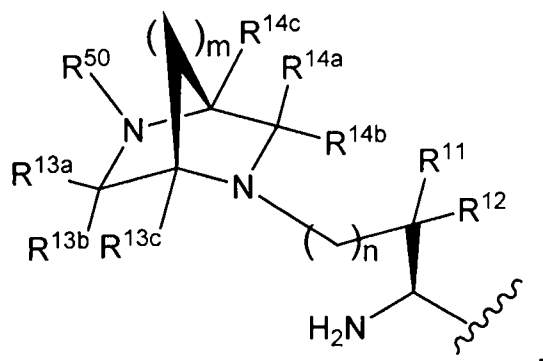
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde: -----

-  $R^{50}$  es un  $\text{PhCH}_2$ - opcionalmente sustituido,  $(R)$ - $\text{Ph-CH(Me)}$ - opcionalmente sustituido,  $(S)$ - $\text{Ph-CH(Me)}$ - opcionalmente sustituido o  $\text{Ph-C(Me)}_2$ - opcionalmente sustituido.-----

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es una parte tricíclica farmacéuticamente aceptable. -----

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde: -----

- A-B es: -----



22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde: -----

-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno H o juntos son = O; -----

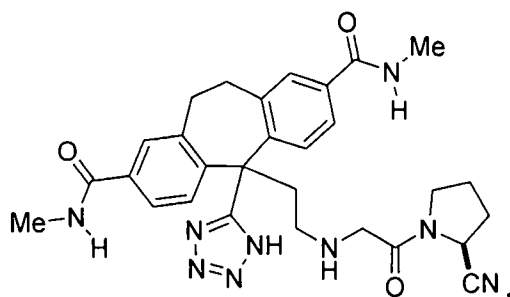
-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno H o juntos son = O; -----

-  $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente seleccionados entre H y alquilo; -----

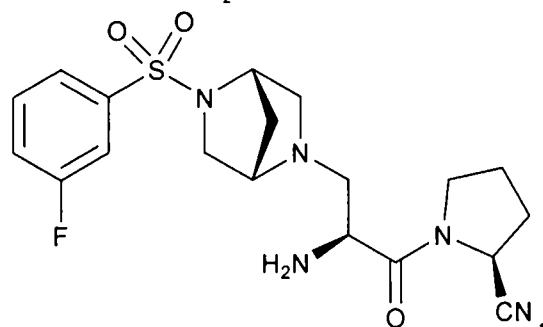
- m es 1; y -----

- R<sup>50</sup> es bencilo sustituido que incluye un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -CONH<sub>2</sub>, -F, -Cl, -CN, H, y alquilo. -----

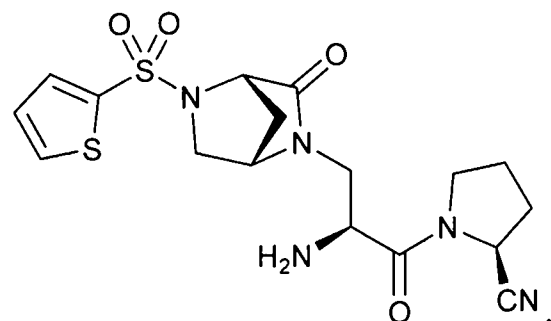
23. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



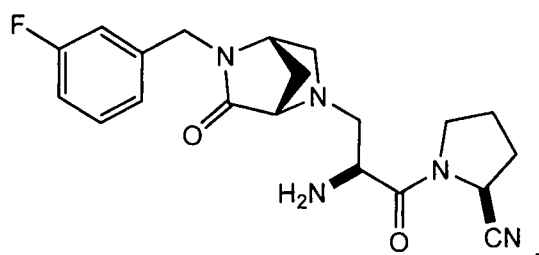
24. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: ----



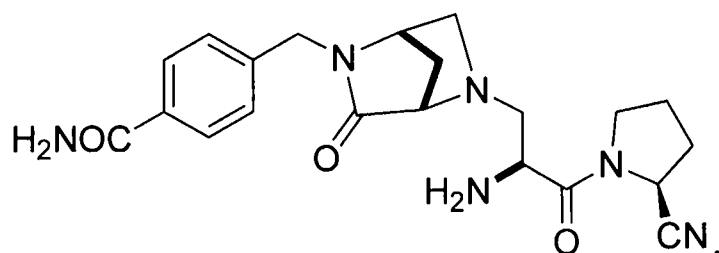
25. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



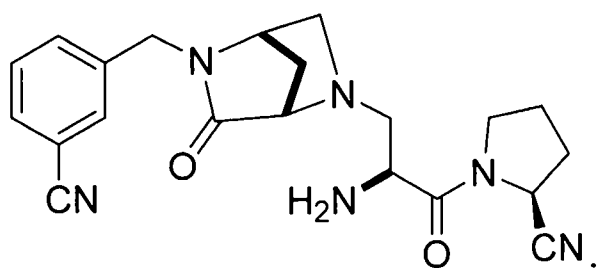
26. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



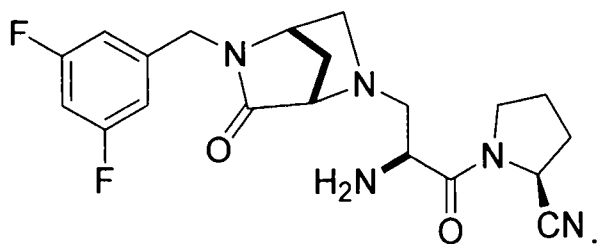
27. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



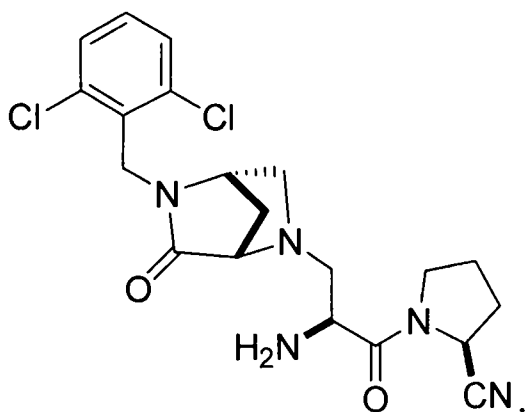
28. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



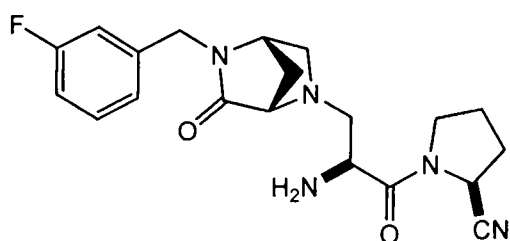
29. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



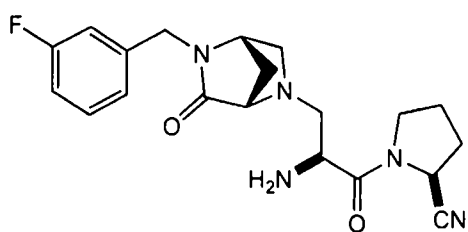
30. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



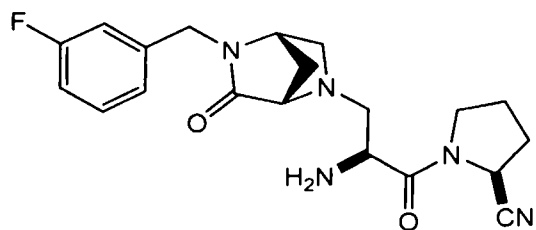
31. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



32. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----

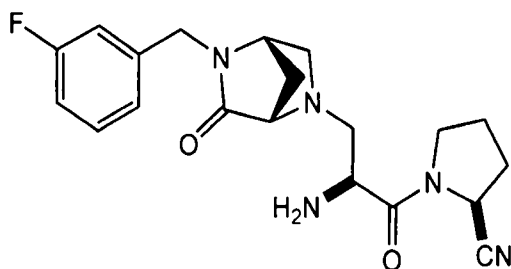


33. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----

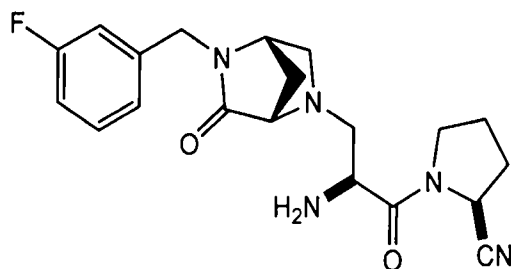


34. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----

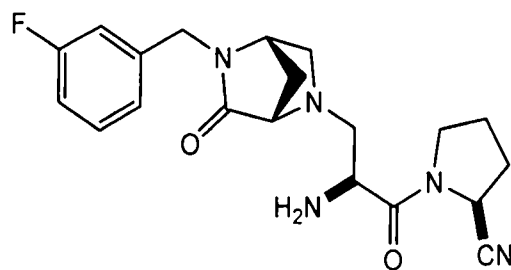




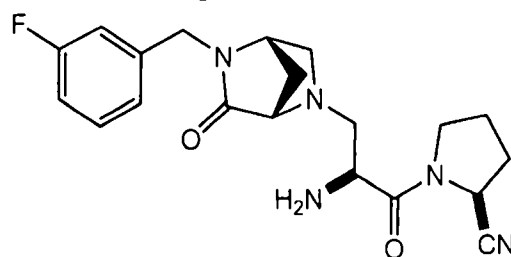
35. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



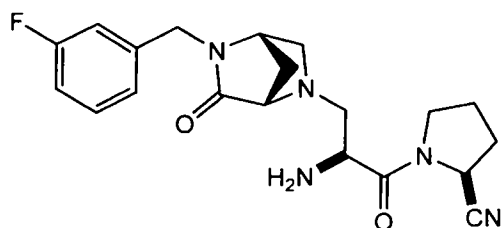
36. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



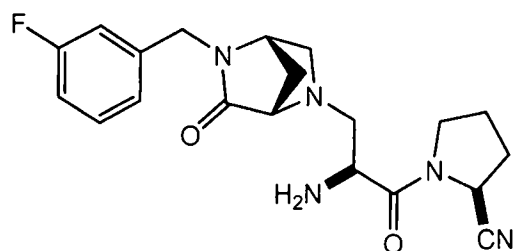
37. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



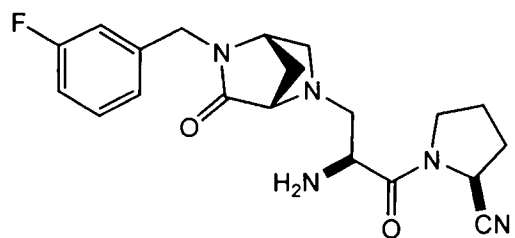
38. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



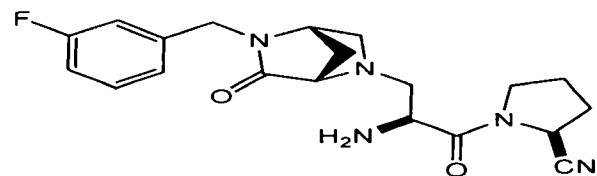
39. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



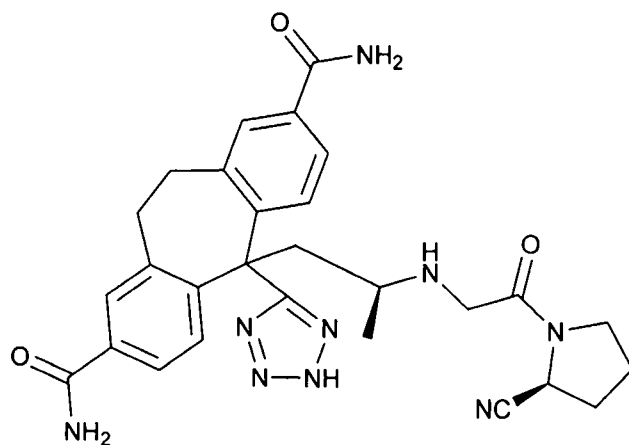
40. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



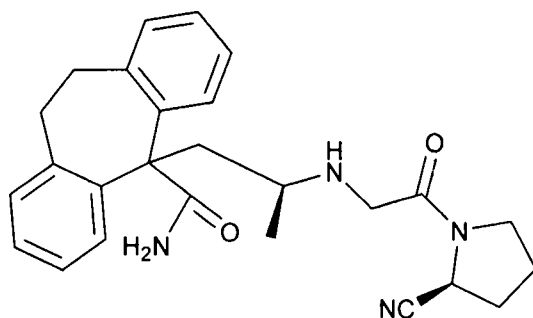
41. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



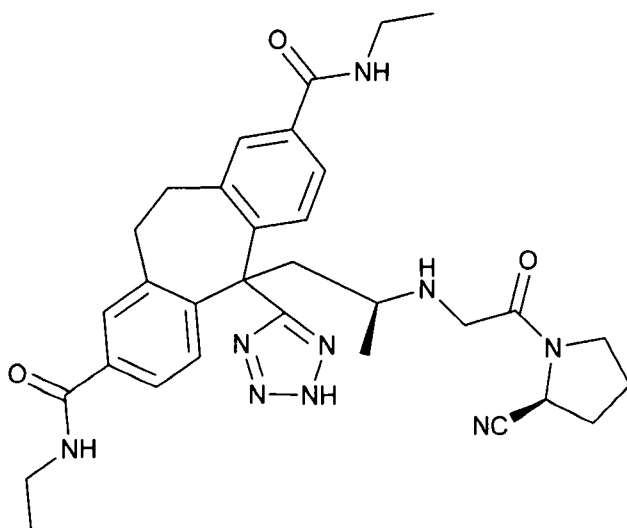
42. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



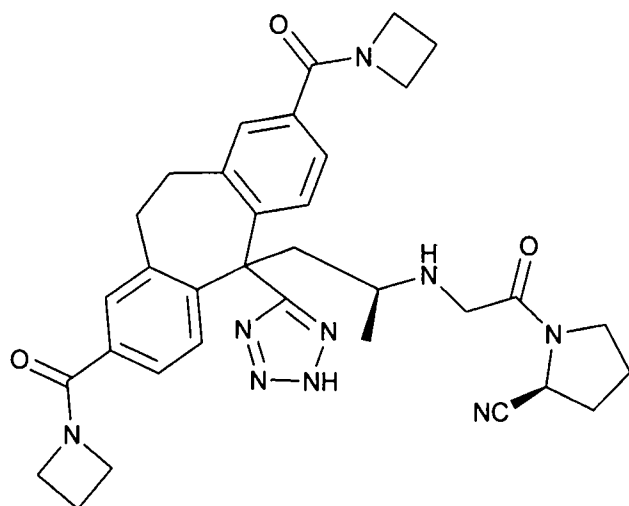
43. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



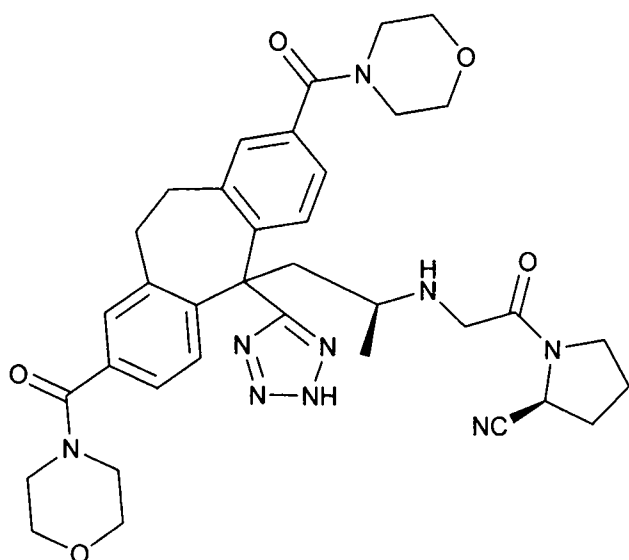
44. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



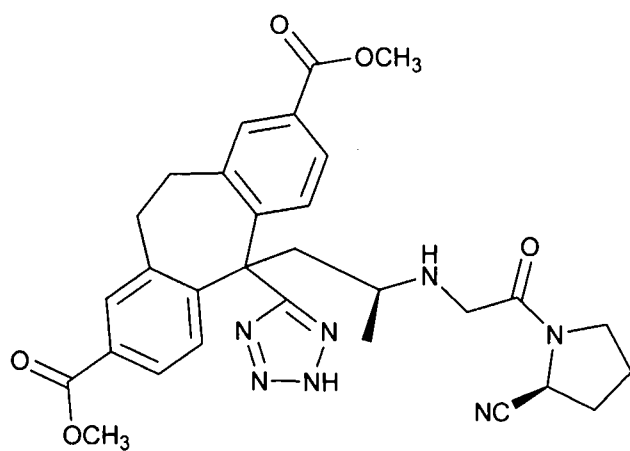
45. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



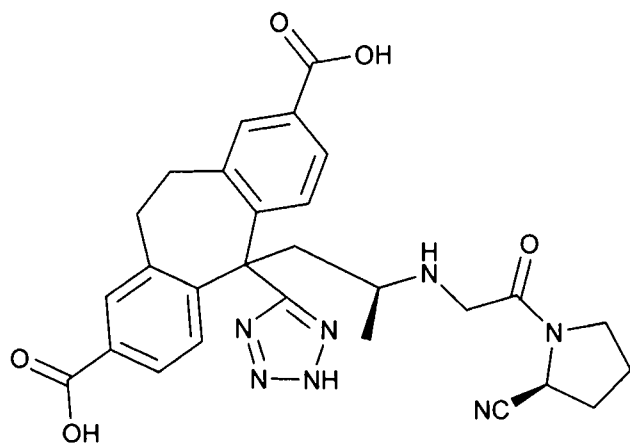
46. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



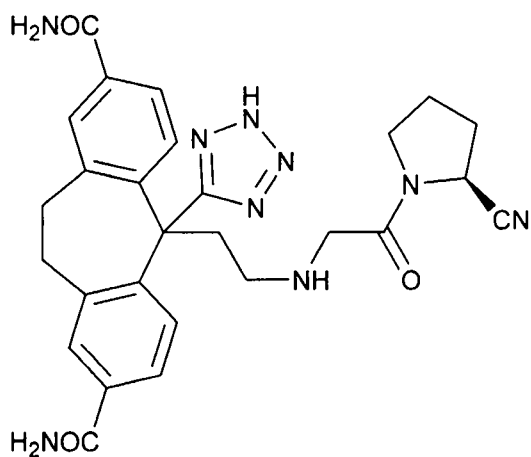
47. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



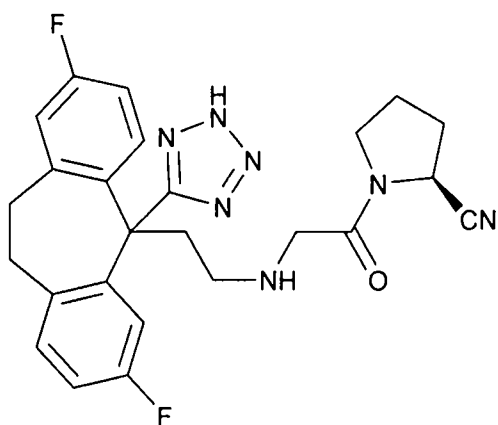
48. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



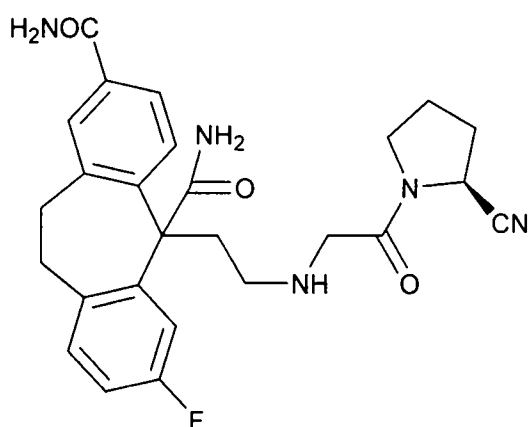
49. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



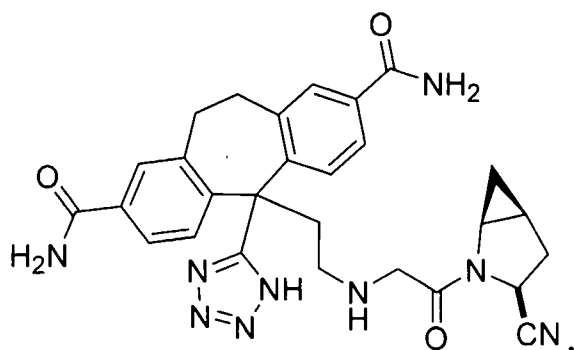
50. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



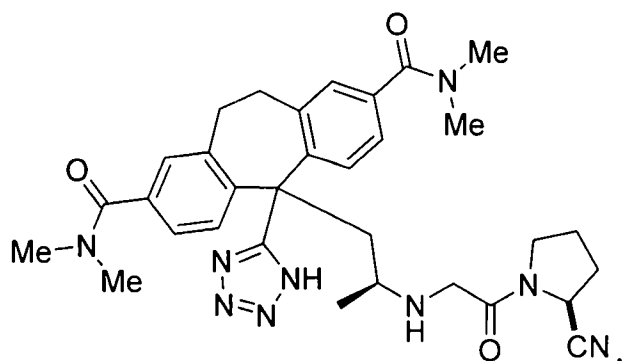
51. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



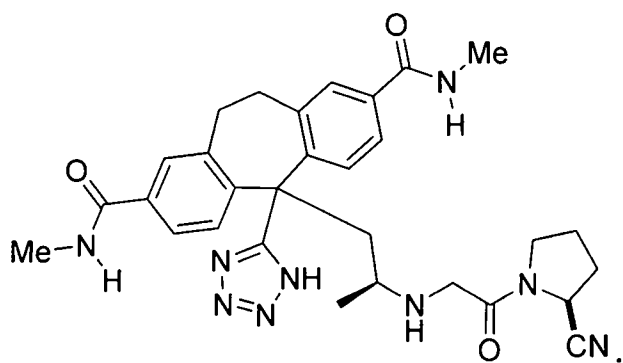
52. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



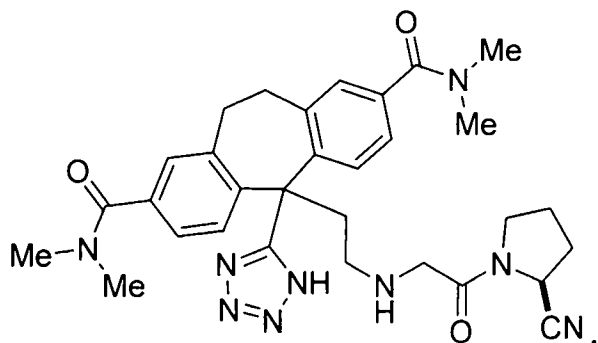
53. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



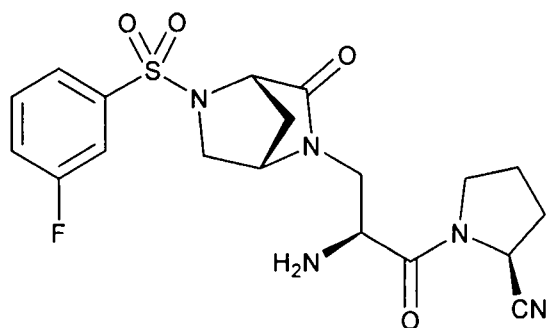
54. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



55. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----



56. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula: -----

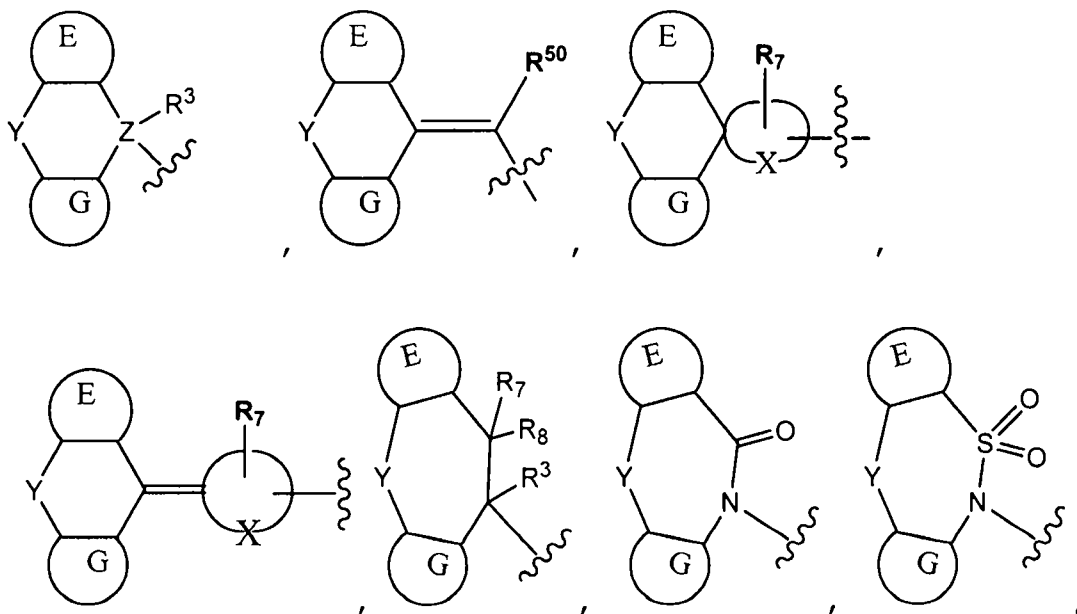


57. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I): -----

A-B-D (I)

y todos los estereoisómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y todos los polimorfos; -----

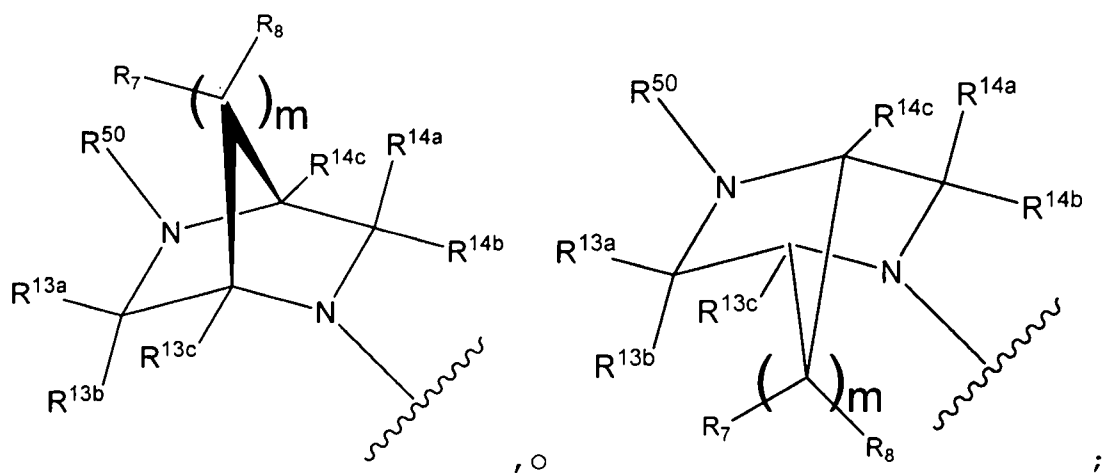
en donde A es: -----



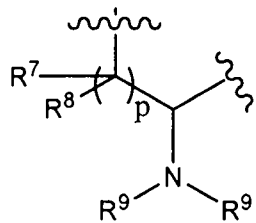


717  
710

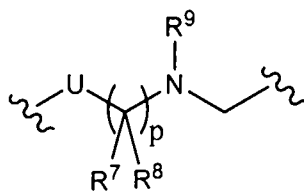
706



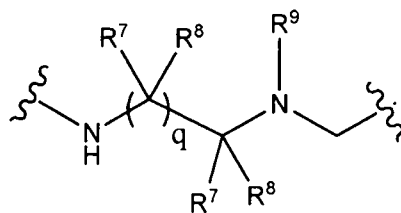
B es: -----



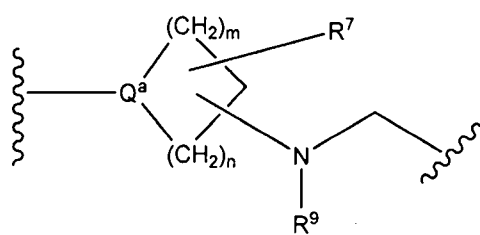
(a),



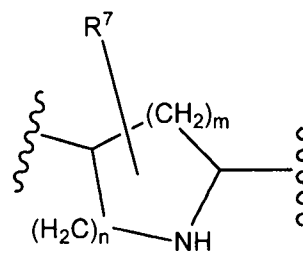
(b),



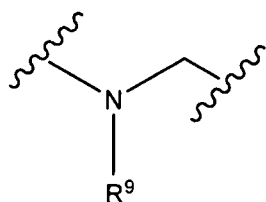
(c),



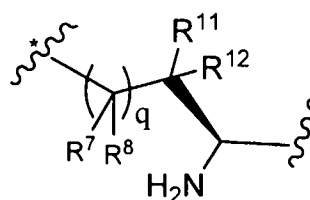
(d),



(e),

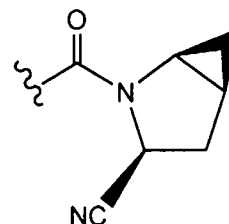
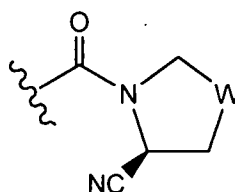
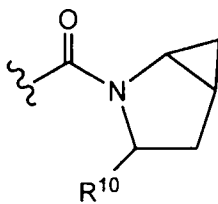
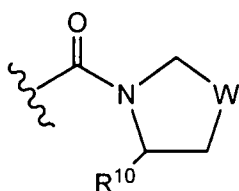


(f),      o



(g),

y Des: -----



en donde: -----

- E y G son independientemente arilo de 6 miembros, o heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; ----

- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ;-----

- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ; -----

- X e Y son divalentes y son cada uno independientemente:

un enlace,  $\text{CR}^4\text{R}^5$ , O,  $\text{NR}^4$ , S, S=O, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O), (C=O)N(R<sup>4</sup>),

$$S(=O)_2N(R^4), \quad C=N-OR^4, \quad -C(R^4R^5)C(R^4R^5)-, \quad -C(R^4R^5)$$
$$C(R^4R^5)C(R^4R^5)-, \quad -C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)C(R^4R^5)-, \quad -C(R^4)=C(R^5)-,$$
$$-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{NR}^4-, \quad -\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{O}-, \quad -\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{S}(=\text{O})_{\text{t}}-, \quad -(\text{C}=\text{O})\text{O}-,$$
$$-(\text{C}=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^4)-, \quad -(\text{C}=\text{NR}^a)-, \quad \text{N}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^4 \quad \text{NR}^5, \quad \text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}^4,$$

$\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NS}(=\text{O})_2\text{NR}^4$   $\text{NR}^5$ ,  $\text{NS}(=\text{O})_2\text{R}^4$ ; o arilo, heteroarilo,

cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales

pueden ser opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^3$  está ausente o es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-

$C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ ,  
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterociclico,  
heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,  
alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
aminoalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente  
sustituidos; -----  
-  $R^a$  es hidrógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  
 $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$   
y  $R^{21}$  son en cada caso cada uno independientemente:  
hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----

-  $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----

-  $R^7$  y  $R^8$  son en cada caso cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo; -----

-  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde

alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----  
 -  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y

aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----  
-  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----  
-  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----  
-  $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----  
-  $Q^a$  es CH o N; -----  
- U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ , o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o un anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----  
- W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----  
- Z es C o N; -----  
- m es 1, o 2; -----  
- n es 0, 1, o 2; -----  
- p es 0 a 6; -----  
- q es 0 a 6; y -----  
- t es 0, 1, o 2. -----  
58. La composición de acuerdo con la reivindicación 57, que comprende además uno o más compuestos de drogas adicionales. -----



9. La composición de acuerdo con la reivindicación 57 que comprende además un compuesto de droga seleccionado entre el grupo que consiste en vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, ~~ty~~oglitazona, pioglitazona, edaglitazona, rosiglitazona, muraglitazar, tesaglitazar, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, metformina, fenformina, exenatida, pramlintida acetato, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, meglitinida, repaglinida, acarbose, miglitol, lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina, colestiramina, colestipol, alcohol nicotínico, ácido nicotínico, beta-sitosterol, ezetimiba, avasimiba, probucol, GW-501516, fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina, orlistat, aspirina, azalfidina, enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, neprilisina, tegaserod, cisaprida, norcisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, bupiriona, cilansetrón, ramosetrón, azasetrón, ondansetrón, EPO, rimonabant SLV-319, MCC-555 y KRP-297. -----

60. Un método para tratar enfermedades mediadas por DPP-IV, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. -----

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, en donde el compuesto se usa para inhibir la enzima de división post-prolina DPP-IV para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes tipo II (tipo 2), hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del colon irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, condiciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, trastornos renales, enfermedad neurodegenerativa, ansiedad, neurosis de ansiedad, trastorno depresivo grave, abuso de drogas, adicción al alcohol, diabetes tipo 1, retinopatía, nefropatía, neuropatía, cataratas, glaucoma, glomeruloesclerosis, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, síndrome X, motilidad gastrointestinal alterada, anorexia nerviosa, hiperandrogenismo ovárico, síndrome del ovario poliquístico, deficiencia de la hormona del crecimiento, fragilidad de la vejez, neutropenia, trastornos neuronales, invasión tumoral y metástasis, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, hipertensión, osteoporosis, lesión intestinal, inmunosupresión, infección por HIV,

727  
770

hematopoyesis, hipertrofia prostática benigna y motilidad espermática/anticoncepción masculina. -----

62. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en una enfermedad cardíaca temprana, enfermedades o daños cardiovasculares tempranos, enfermedades o daños renales, insuficiencia cardíaca, y enfermedades asociadas con insuficiencia cardíaca que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha condición es seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades o daños cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, remodelación cardíaca después de un infarto del miocardio, congestión pulmonar, fibrosis cardíaca en cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, cardiomiopatía, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, hipertrofia mesanglial, cardiomiopatía diabética, hipertrofia ventricular izquierda o derecha, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina pectoris, reoclusión del bypass cardíaco, claudicación intermitente, disfunción diastólica, disfunción sistólica, miopatía diabética, prevención de accidente cerebrovascular en insuficiencia cardíaca congestiva, engrosamiento medial hipertrófico en arterias y/o grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, arterioesclerosis,

arterioesclerosis en pacientes mamíferos con hipertensión de diabetes, y combinaciones de los mismos. -----

64. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha condición es seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades o daños renales, hiperfiltración renal, proteinuria en enfermedad renal crónica, arteriopatía renal como consecuencia de hipertensión, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensa, hipertrofia mesanglial, y combinaciones de los mismos. -----

65. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha condición es insuficiencia cardíaca a ser tratada como secundaria a una cardiomiopatía dilatada idiopática y/o enfermedad isquémica coronaria. -----

66. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos y para mejorar la memoria (tanto de corto plazo como de largo plazo) y la capacidad de aprendizaje que comprende la administración de la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en donde el trastorno neurodegenerativo es seleccionado entre el grupo que consiste en demencia, demencia senil, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, demencia relacionada con Alzheimer, corea de Huntington, disquinesia

tardía, hiperquinesias, manía, enfermedad de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, trauma neurológico y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedrich, trastornos de confusión aguda, trastornos de confusión aguda con necrocitosis apoptótica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad de Alzheimer 1, y combinaciones de los mismos. - 68. El método de acuerdo con la reivindicación 66 en donde dichos trastornos cognitivos son seleccionados entre el grupo que consiste en déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, deterioro de la memoria inducido por la edad, déficits cognitivos asociados con psicosis, deterioro cognitivo asociado con diabetes, déficits cognitivos asociados con post-accidente cerebrovascular, defectos de la memoria asociados con hipoxia, déficits cognitivos y de la atención asociados con demencia senil, trastornos de déficit de atención, problemas de la memoria asociados con deterioro cognitivo leve, función cognitiva deteriorada asociada con demencia vascular, problemas cognitivos asociados con tumores cerebrales, enfermedad de Pick, déficits cognitivos debido a autismo, déficits cognitivos post-terapia electroconvulsiva, déficits cognitivos asociados con lesión cerebral traumática, trastornos amnésicos, delirios, deficiencia vitamínica, demencias,

función cognitiva deteriorada asociada con enfermedad de Parkinson, trastornos de déficit de atención y combinaciones de los mismos. -----

69. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la prevención del deterioro de la memoria es como resultado de una condición seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, SIDA, lesión cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, accidente cerebrovascular, exposición a tóxicos, retraso mental en niños, enfermedad de Huntington, y combinaciones de los mismos. -----

70. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en donde dicha mejora de la memoria comprende mejorar la rapidez y el potencial de aprendizaje en contextos educativos y de rehabilitación. -----

71. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en estimular una respuesta inmunológica en un sujeto que tiene o que corre el riesgo de tener cáncer, en donde los cánceres son seleccionados entre el grupo que consiste en carcinomas de las células basales incluyendo cáncer del tracto biliar, vejiga, sistema urinario, óseo, cerebral, de mama, cervical, endometrial, ovárico, uterino, coriocarcinoma, del sistema nervioso central, cáncer de colon y rectal,

cáncer del tejido conectivo, cáncer del sistema digestivo, cáncer esofágico, gástrico, estomacal, de la laringe, hepático, pancreático, colorrectal, renal; cáncer del sistema urinario; cáncer del ojo, la cabeza y el cuello, de la cavidad oral, de la piel, de la próstata; cáncer del tracto biliar, testicular, tiroideo; neoplasma intraepitelial, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoide crónica; y otros cánceres del sistema respiratorio, del pulmón, de las células pequeñas del pulmón, de las células no pequeñas del pulmón; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrosarcoma (sarcoma óseo o del tejido conectivo), rabdomiosarcoma; y otros cánceres incluyendo condiciones neoplásicas, tumores de las células adiposas, carcinomas de las células adiposas, liposarcoma, carcinomas de las células basales, y combinaciones de los mismos que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

72. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias crónicas seleccionadas entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, alergias, asma,

y combinaciones de los mismos que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

73. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en el tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor reumatoide, dolor de osteoartritis, adjunto a la anestesia en pacientes mamíferos que son sometidos a cirugía, dolor crónico en cáncer avanzado, tratamiento de diarrea refractaria, dolor biliar causado por cálculos biliares, y combinaciones de las mismas que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

74. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en el tratamiento de pacientes mamíferos que son sometidos a transplante de islotes/páncreas, para la prevención o el retraso del rechazo al transplante, o rechazo del aloinjerto en transplantes, para mejorar la función pancreática aumentando el número y el tamaño de las células beta pancreáticas en el tratamiento de los pacientes con diabetes del tipo 1, para mejorar la función pancreática aumentando el número y el tamaño de las células beta pancreáticas, y combinaciones de los mismos, que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

75. Un método para prevenir o tratar una condición

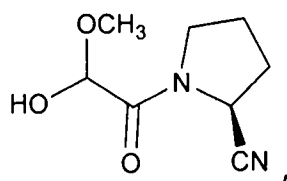


seleccionada entre el grupo que consiste en el tratamiento de pacientes mamíferos con acné, trastornos de la piel, esclerodermia, micosis, ansiedad, neurosis de ansiedad, trastorno depresivo grave, abuso de drogas, adicción al alcohol, insomnio, fatiga crónica, apnea del sueño; anorexia nerviosa; epilepsia; migraña; encefalomielitis, osteoartritis, osteoporosis, osteoporosis inducida por calcitonina, disfunción sexual masculina y femenina, infertilidad, diabetes tipo 1, inmunosupresión, infección por HIV, hematopoyesis, anemia, para la reducción de peso, y combinaciones de los mismos que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

76. Un método para prevenir o tratar una condición seleccionada entre el grupo que consiste en (i) infecciones bacterianas seleccionadas entre el grupo que consiste en infección por *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Clostridium difficile*, infección por *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campylobacter*, *Spirochaeta*, *Proteus*, *Bacteriodes*, *Helicobacter pylori* y ántrax; (ii) infección micobacteriana seleccionada entre el grupo que consiste en tuberculosis y

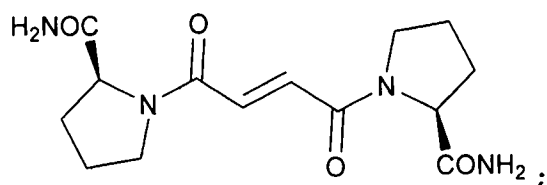
lepra; (iii) infecciones virales seleccionadas entre el grupo que consiste en HIV, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus de Epstein Barr, rotavirus, adenovirus, virus de la influenza A, virus respiratorio sincitial, virus de varicela-zoster, de la viruela, de la viruela de los monos y SARS; (iv) infecciones fúngicas seleccionadas entre el grupo que consiste en candidiasis, tiña, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, criptococosis, aspergilosis, cromomycosis, infecciones por micetoma, pseudallescheriasis, infección por *Tinea versicolor*; (v) infecciones parasitarias seleccionadas entre el grupo que consiste en amebiasis, *Trypanosoma cruzi*, fascioliasis, leishmaniasis, *Plasmodium*, oncocerciasis, paragonimiasis, *Trypanosoma brucei*, *Pneumocystis*, *Trichomonas vaginalis*, *Taenia*, *Hymenolepsis*, *Echinococcus*, esquistosomiasis, neurocisticercosis, *Necator americanus*, y *Trichuris trichuria*; y combinaciones de los mismos que comprende administrar la composición de acuerdo con la reivindicación 1. -----

77. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula: -----

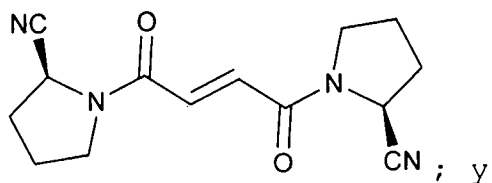


que comprende: -----

(a) acoplar prolinamida con cloruro de fumarilo para  
proveer un compuesto de la siguiente fórmula: -----



(b) deshidratar las carboxamidas del compuesto del paso  
(a) a ciano para proveer un compuesto de fórmula: -----



(c) dividir el enlace C=C con un agente oxidante -----  
o bien: -----

(1) en presencia de metanol, y agregando luego un agente  
reductor a la mezcla de reacción, -----  
o (2) y hacer reaccionar los productos de la división con  
un agente reductor y agregar subsiguientemente metanol a la  
mezcla de productos de la división. -----

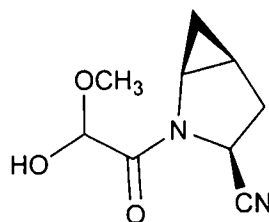
78. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde

el paso de reducción (b) se realiza usando cloruro de oxalilo y piridina en DMF, o (2) con TFAA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . -----

79. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el paso de división (c) se realiza con ozono. -----

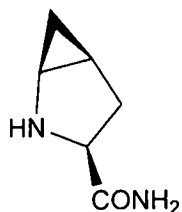
80. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el agente reductor en el paso (c)(1) o (c)(2) es dimetilsulfuro. -----

81. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula: -----

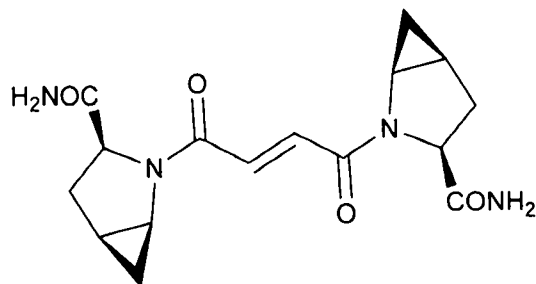


que comprende: -----

(a) acoplar un compuesto de fórmula: -----

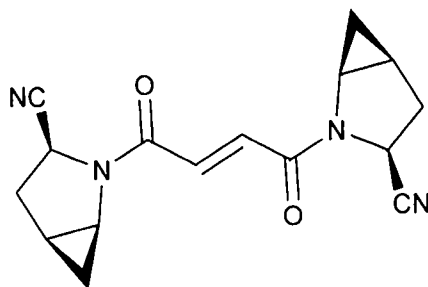


con cloruro de fumarilo para proveer un compuesto de fórmula: -----



737  
730

(b) deshidratar la carboxamida en el compuesto del paso (a) para proveer un compuesto de fórmula: -----



; y

(c) dividir el enlace C=C con un agente oxidante -----  
o bien: -----

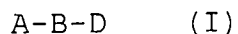
(1) en presencia de metanol, y luego agregar un agente reductor a la mezcla de reacción, -----  
o (2) y hacer reaccionar los productos de la división con un agente reductor y agregar subsiguientemente metanol a la mezcla de productos de la división. -----

82. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el paso de reducción (b) se realiza usando cloruro de oxalilo y piridina en DMF, o con TFAA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. -----

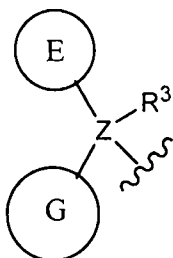
83. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el paso de división (c) se realiza con ozono. -----

84. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el agente reductor en el paso (c)(1) o (c)(2) es dimetilsulfuro. -----

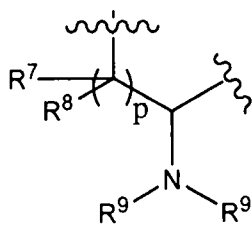
85. Un compuesto de fórmula (I): -----



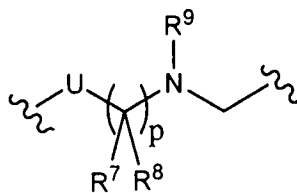
en donde A es: -----



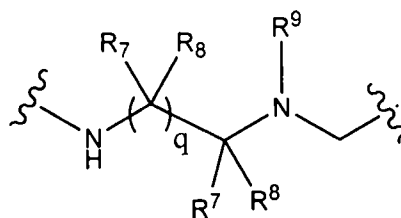
B es: -----



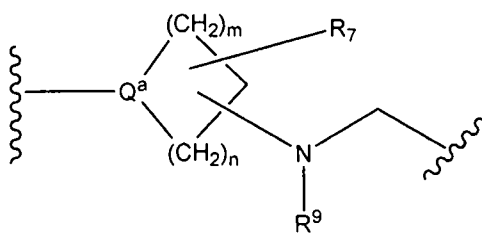
(a),



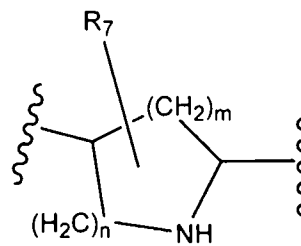
(b),



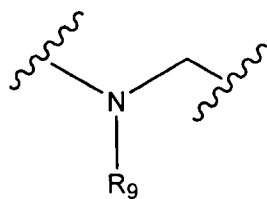
(c),



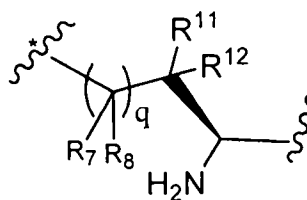
(d),



(e),



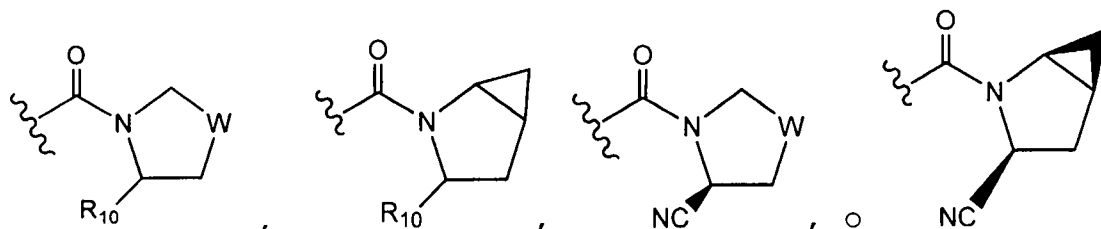
(f),



(g),

y -----

D es: -----



en donde: -----

- E y G son seleccionados independientemente entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados o parcialmente saturados de 5-6 miembros; -----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos R<sup>1</sup>; -----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos R<sup>2</sup>; -----
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)-NH-CN, O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-C(O)NR<sup>4</sup>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo-NR<sup>4</sup>-

$\text{SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,  
 alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y  
 aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----  
 -  $\text{R}^3$  está ausente o es halógeno,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  
 $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  
 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{NR}^4\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{-NH-CN}$ ,  $\text{O-}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{-}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{-}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-}$   
 $\text{alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{NR}^4\text{-}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-}$   
 $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-}$   
 $\text{C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-}$   
 $\text{C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ ,  
 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo,  
 heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo



o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^a$  es hidrógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,  $S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ; -----

-  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  en cada caso son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, S, o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser opcionalmente sustituido; -----

-  $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----

-  $R^7$  y  $R^8$  en cada caso son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -

-  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo;-----

-  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,

$(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-$   
 $C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo,  
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,  
fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo,  
alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
-  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  
 $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  
 $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-$   
 $CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-

$C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,  
 alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y  
 aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -

-----  
 -  $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son  
 = O; -----  
 -  $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son  
 = O; -----  
 -  $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----  
 -  $Q^a$  es CH o N; -----  
 - U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  
 $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  
 $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  
 $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  
 $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ ,

o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----

- W es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CHF}-$  o  $-\text{CF}_2-$ ; -----

- Z es C o N; -----

- m es 1, o 2; -----

- n es 0, 1, o 2; -----

- p es 0 a 6; -----

- q es 0 a 6; y -----

- t es 0, 1, o 2 -----

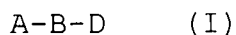
en donde: cuando E y G son ambos fenilo, o bien: -----

(1) por lo menos uno de  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  está presente y es:-----

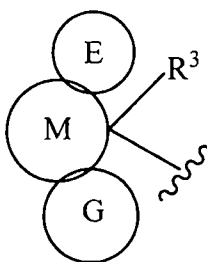
-  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^a)\text{NHR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(=NR}^4)\text{NHR}^a$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{C(=NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)-NH-CN}$ ,  $\text{O-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)OR}^4$ ,  $\text{S(O)}_t\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-C(O)NR}^4\text{-(C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)OR}^4$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-C(O)-NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^4\text{-SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno,  $(\text{C}_5\text{-20})\text{alquilo}$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; y en donde  $OR^4$  es alcoxi,  $OR^4$  es  $(C_{5-20})$  alcoxi;----- o (2) y cuando B es (b)  $R^7$  y  $R^8$  no son seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo y fenilo; o (3) y cuando B es (b) o (f),  $R^9$  es:  $C_{1-6}$  alquilo. -----

86. Un compuesto de fórmula (I): -----



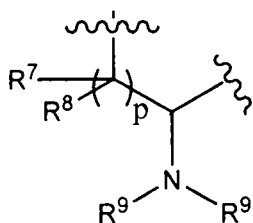
en donde A es: -----



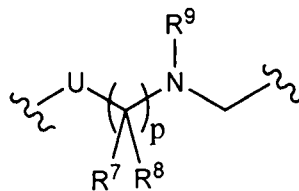
B es: -----

747  
740

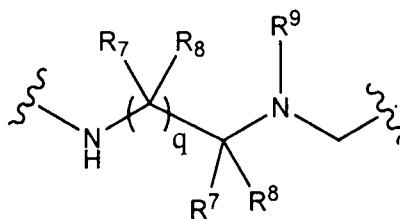
736



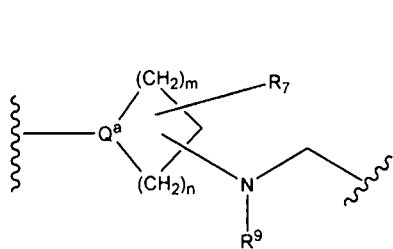
(a),



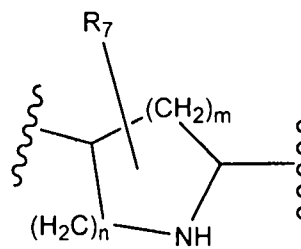
(b),



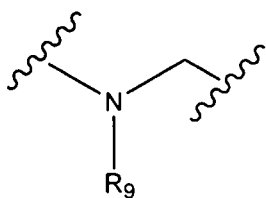
(c),



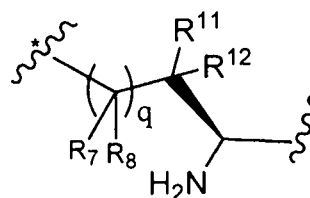
(d),



(e),

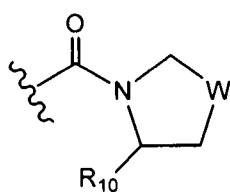


(f),

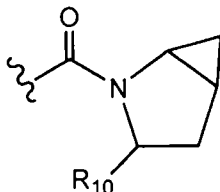


(g),

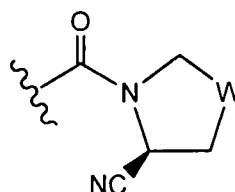
y Des: -----



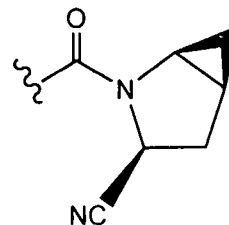
,



,



,



, o

en donde: -----

- E, G, y M incluyen un sistema de tres anillos en donde M comparte dos átomos de carbono con cada uno de E y G; -----
- E, G y M son seleccionados independientemente entre anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados o parcialmente saturados de 5 a 7 miembros o anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 6 miembros; -----
- E puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^1$ ; -----
- G puede ser sustituido con uno o más grupos  $R^2$ ; -----
- $R^1$  y  $R^2$  son independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,



heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^3$  está ausente o es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; -----

-  $R^a$  es hidrógeno,  $CN$ ,  $NO_2$ , alquilo, haloalquilo,

$S(O)_tNR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$ , o  $C(O)NR^4R^5$ ; -----  
 -  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  en cada caso son cada uno  
 independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo son todos  
 opcionalmente sustituidos, o  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman junto  
 con el nitrógeno al cual están unidos completan un anillo  
 de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede  
 contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O,  
 S o  $NR^{50}$  y el anillo de 3 a 8 miembros puede ser  
 opcionalmente sustituido; -----  
 -  $R^{50}$  es, en cada caso,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  
 $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NR^{20})R^{21}$  o  
 $C(O)NR^{20}R^{21}$ ; -----  
 -  $R^7$  y  $R^8$  en cada caso son cada uno independientemente:  
 halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  
 $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  
 $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
 alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-

$C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)NR^4-(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)-alquilo-NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-$   
 $C_6)-alquilo-NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,  
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,  
 alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
 heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
 alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
 aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -  
 -  $R^9$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo; -----  
 -  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  
 $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  
 $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-C(=NR^a)NHR^4$ ,  
 $(C_0-C_6)-alquilo-C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)-alquilo-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-$   
 $C_6)-alquilo-C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)-alquilo-C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-$   
 $alquilo-C(O)NR^4-(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4R^5$ ,  
 $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)-alquilo-NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-$

$C_6$ )-alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ ,  $CHO$ ,  $C(O)CF_3$ ,  
 alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo, todos pueden ser opcionalmente sustituidos;  
 -  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alqueno,

alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, pueden ser todos opcionalmente sustituidos; -

- $R^{13a}$  y  $R^{13b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----
- $R^{14a}$  y  $R^{14b}$  son cada uno independientemente  $R^5$  o juntos son = O; -----
- $R^{13c}$  y  $R^{14c}$  son cada uno independientemente  $R^5$ ; -----
- $Q^a$  es CH o N; -----
- U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}-$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p-$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ , o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos; -----
- W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ; -----
- Z es C o N; -----
- m es 1, o 2; -----
- n es 0, 1, o 2; -----

- p es 0 a 6; -----  
 - q es 0 a 6; y -----  
 - t es 0, 1, o 2 -----

en donde: cuando E y G son ambos fenilo, o bien: -----

(1) por lo menos uno de  $R^1$  o  $R^2$  está presente y es: -----

-  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  
 $NR^4CO_2R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(=NR^a)NHR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(=NR^4)NHR^a$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)-NH-$   
 $CN$ ,  $O-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t-(C_0-C_6)$ -alquilo- $C(O)NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo-  
 $C(O)NR^4-(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-C(O)OR^4$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -alquilo- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ ,  $(C_0-C_6)$ -  
alquilo- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $(C_5-20)$ alquilo, cicloalquilo,  
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
heterocicloalquilalquilo, haloalquilo, alquenilo,  
alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo,  
heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde  
alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquil-  
alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,  
arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y  
aminoalquilo son todos opcionalmente sustituidos; y en

donde  $OR^4$  es alcoxi,  $OR^4$  es  $(C_{5-20})$  alcoxi;-----  
o (2) y cuando B es (b)  $R^7$  y  $R^8$  no son seleccionados entre  
hidrógeno, hidroxí, hidroximetilo y fenilo; o (3) y cuando  
B es (b) o (f),  $R^9$  es:  $C_{1-6}$  alquilo.-----

780

## **INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**

*"ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)"*

---

**Resumen.**



## -----RESUMEN DE LA PRESENTACIÓN

## -----INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV -----

La presente invención se refiere en general a compuestos inhibidores de la DPP-IV de pirrolidina y tiazolidina. La presente invención también provee métodos de síntesis para la preparación de tales compuestos, métodos para inhibir la DPP-IV usando tales compuestos y formulaciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de enfermedades mediadas por DPP-IV, en particular, la diabetes tipo 2. -----

**INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV**

*"ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC. (US/US)"*

---

**Recibo - Tasa Oficial.**

75  
752.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110223- -00000-0000

Fecha: 2007-10-19 14:46:09 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 759

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 85,922  
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| ALEXANDER BARRETO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 47350837 | 19/10/2007 | 21,514,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 482,000.00  |

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_





No. 07-110223- -00000-0000

Fecha: 2007-10-19 14:46:09 Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 759

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**  
**PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

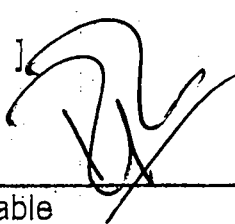
- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐Firma Responsable 

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40