SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-237704- -00000-0000

Fecha: 2013-10-07 15:52:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

COMPUESTO DE GUANIDINA

54. **TITULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** ASTELLAS PHARMA INC.

DOMICILIO TOKIO, JAPÓN

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237704- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 15:52:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

AS. 125.643

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2012/056429	**Fecha**	13.03.2012
Publicación Internacional No.	WO 2012/124696	**Fecha**	20.09.2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTO DE GUANIDINA

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	ASTELLAS PHARMA INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Tokio	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	JP
PAÍS DE RESIDENCIA	JP		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	YOSHIHARA,	Kousei	JP
2.	SUZUKI	Daisuke	JP
3.	YAMAKI	Susumu	JP
4.	YAMADA	Hiroyoshi	JP
5.	MIHARA	Hisashi	JP
6.	SEKI	Norio	JP

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
2.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
3.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
4.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
5.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
6.	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO	JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492

DIRECCIÓN	Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS	CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	JP	JP	2011-056031	2011/03/15
2.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

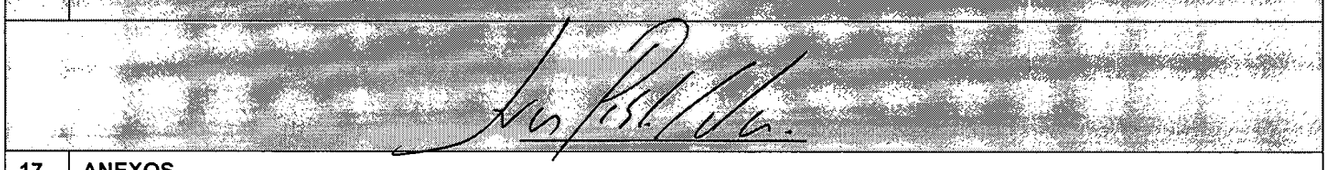
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	**No.** 13-24300, 13-58633	**Fecha:** 17.09.2013

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*



17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 5-316
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 29
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar:

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 9 月 20 日(20.09.2012)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/124696 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 205/04 (2006.01)	*C07D 217/22* (2006.01)	*C07D 213/38* (2006.01)	*C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	*C07D 237/20* (2006.01)	*C07D 213/74* (2006.01)	*C07D 487/08* (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)	*C07D 239/34* (2006.01)	*C07D 213/79* (2006.01)	*C07D 487/10* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	*C07D 239/42* (2006.01)	*C07D 213/80* (2006.01)	*C07D 495/04* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)	*C07D 239/48* (2006.01)	*C07D 213/81* (2006.01)	*C07D 513/04* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*C07D 241/04* (2006.01)	*C07D 217/06* (2006.01)	
A61K 31/505 (2006.01)	*C07D 241/20* (2006.01)		
A61K 31/506 (2006.01)	*C07D 243/08* (2006.01)		
A61K 31/5377 (2006.01)	*C07D 277/20* (2006.01)		
A61K 31/551 (2006.01)	*C07D 277/42* (2006.01)		
A61P 1/02 (2006.01)	*C07D 277/44* (2006.01)		
A61P 1/04 (2006.01)	*C07D 277/46* (2006.01)		
A61P 1/16 (2006.01)	*C07D 277/56* (2006.01)		
A61P 3/04 (2006.01)	*C07D 277/62* (2006.01)		
A61P 3/10 (2006.01)	*C07D 295/08* (2006.01)		
A61P 9/00 (2006.01)	*C07D 295/18* (2006.01)		
A61P 9/10 (2006.01)	*C07D 295/20* (2006.01)		
A61P 9/12 (2006.01)	*C07D 295/22* (2006.01)		
A61P 11/00 (2006.01)	*C07D 307/24* (2006.01)		
A61P 11/06 (2006.01)	*C07D 309/04* (2006.01)		
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 309/06* (2006.01)		
A61P 17/00 (2006.01)	*C07D 309/08* (2006.01)		
A61P 17/04 (2006.01)	*C07D 309/14* (2006.01)		
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 401/04* (2006.01)		
A61P 19/02 (2006.01)	*C07D 401/06* (2006.01)		
A61P 19/06 (2006.01)	*C07D 401/12* (2006.01)		
A61P 21/00 (2006.01)	*C07D 401/14* (2006.01)		
A61P 25/00 (2006.01)	*C07D 403/04* (2006.01)		
A61P 25/04 (2006.01)	*C07D 403/12* (2006.01)		
A61P 25/28 (2006.01)	*C07D 403/14* (2006.01)		
A61P 27/02 (2006.01)	*C07D 405/04* (2006.01)		
A61P 29/00 (2006.01)	*C07D 405/06* (2006.01)		
A61P 37/00 (2006.01)	*C07D 405/12* (2006.01)		
A61P 37/02 (2006.01)	*C07D 405/14* (2006.01)		
A61P 37/06 (2006.01)	*C07D 409/12* (2006.01)		
A61P 43/00 (2006.01)	*C07D 413/04* (2006.01)		
C07D 211/26 (2006.01)	*C07D 413/12* (2006.01)		
C07D 211/46 (2006.01)	*C07D 413/14* (2006.01)		
C07D 211/56 (2006.01)	*C07D 417/12* (2006.01)		
C07D 211/58 (2006.01)	*C07D 471/04* (2006.01)		
C07D 211/62 (2006.01)	*C07D 471/10* (2006.01)		

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/056429

(22) 国際出願日: 2012 年 3 月 13 日(13.03.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-056031 2011 年 3 月 15 日(15.03.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉原 耕生 (YOSHIHARA, Kousei) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 大輔 (SUZUKI, Daisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山木 晋 (YAMAKI, Susumu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山田 弘美 (YAMADA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 三原 久史 (MIHARA, Hisashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 関 規夫 (SEKI, Norio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１

[続葉有]

(54) **Title**: GUANIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : グアニジン化合物

(57) **Abstract**: [Problem] To provide a compound which is useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition, especially of a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of VAP-1 associated diseases. [Solution] As a result of intensive studies on a compound having VAP-1 inhibitory activity, the inventors have achieved the present invention by discovering that a compound of the present invention or a salt thereof has excellent VAP-1 inhibitory activity and is thus useful for the prophylaxis and/or treatment of VAP-1 associated diseases, especially for the prophylaxis and/or treatment of diabetic nephropathy or diabetic macular edema. The present invention also relates to a pharmaceutical composition, particularly a pharmaceutical composition for the prophylaxis and/or treatment of VAP-1 associated diseases, said pharmaceutical composition containing a compound of the present invention or a salt thereof and an excipient.

(57) 要約: 【課題】 本発明は、医薬組成物、殊に、VAP-1 関連疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。 【解決手段】 本発明者らは、VAP-1 阻害活性を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明化合物又はその塩が、優れた VAP-1 阻害活性を示し、VAP-1 関連疾患、特に糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成した。また、本発明は、本発明化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物、殊に、VAP-1 関連疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。

WO 2012/124696 A1

１号　アステラス製薬株式会社　知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

COMPUESTO DE GUANIDINA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de guanidina que es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas a la proteína-1 de adhesión vascular (más adelante abreviada como VAP-1).

Antecedentes de la Invención

VAP-1 es una amina-oxidasa (amina-oxidasa sensible a semicarbazida, SSAO) que es abundante en plasma humana (Documento no relacionado con patente 1), y muestra la expresión notablemente aumentada en el endotelio vascular y en el músculo liso vascular de regiones inflamatorias. Aunque la función fisiológica de VAP-1 no se ha aclarado hasta hace poco tiempo, el gen VAP-1 se clonó en 1998, y VAP-1 se ha reportado como una proteína de membrana que regula el movimiento y la migración de los linfocitos y de las células NK como una molécula de adhesión bajo regulación de expresión mediante citosinas inflamatorias. Aunque la amina que actúa como un sustrato es desconocida, se considera como la metilamina generada en cualquier parte de un cuerpo vivo. También se conoce que el peróxido de hidrógeno y los aldehídos producidos debido a la actividad de la amina-oxidasa en la molécula son factores importantes de la actividad de adhesión.

Un reporte reciente ha demostrado que la actividad de la enzima VAP-1 en plasma aumenta en pacientes con diabetes mellitus, si el tipo I o el tipo II, y el aumento es particularmente notable en pacientes con diabetes mellitus que sufren de complicaciones de retinopatía (Documentos no relacionados con patente 2 y 3).

Además, se ha reportado que VAP-1 está relacionado con las siguientes enfermedades:

(1) cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes mellitus, y artrosis (Documentos de Patente 1 y 2);

(2) daño del endotelio (en diabetes mellitus, arterosclerosis, e hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con diabetes mellitus y uremia, dolor relacionado a gota y artritis, y retinopatía (en pacientes con diabetes mellitus) (Documento de Patente 3);

(3) enfermedades o condiciones inflamatorias (de tejido conectivo)

(artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriática y osteoartritis o enfermedad articular degenerativa, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis reincidente, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, enfermedad del tejido conectivo mezclada, y artritis reumatoide juvenil); enfermedades o condiciones inflamatorias gastrointestinales [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable (colon espástico), condiciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis), y estomatitis aftosa recurrente]; enfermedades o condiciones inflamatorias del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia-reperfusión relacionada con accidente cerebrovascular isquémico); enfermedades o condiciones inflamatorias pulmonares (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel (crónicas) (psoriasis, lesiones alérgicas, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, y pitiriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con metabolismo de carbohidrato (diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus) que incluye enfermedades microvasculares y macrovasculares (arterosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autonómica), úlceras del pie, problemas de articulaciones, y aumento del riesgo de infección); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o función del adipocito o función de las células del músculo liso (arterosclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arterosclerosis ateromatosa, arterosclerosis nonateromatosa, enfermedad cardíaca isquémica que incluye infarto del miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad y fenómeno de Raynaud, y tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedades inflamatorias intestinales; y dermatosis de la piel (Documentos de Patente 4, 5, y 6 y Documentos no relacionados con patente 4 y 5);

(4) diabetes mellitus (Documento de Patente 7);

(5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM, por sus siglas en inglés) y diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM, por sus siglas en inglés)) y

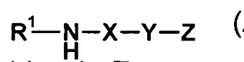
complicaciones vasculares (ataque del corazón, angina, accidentes cerebrovasculares, amputaciones, ceguera, e insuficiencia renal)], y edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético) (Documentos de Patente 8 y 9); y

(6) hepatitis, trasplante, y similares.

Por consiguiente, los compuestos que actúan en una enzima VAP-1 se pueden usar como un agente para prevenir y/o tratar las enfermedades descritas antes.

Por otra parte, en el Documento de Patente 9, se describe que un compuesto representado por la fórmula (A) tiene una actividad inhibidora de VAP-1.

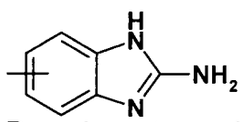
Fórmula Química 19



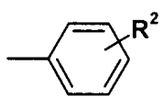
(A)

(donde Z representa

Fórmula Química 20



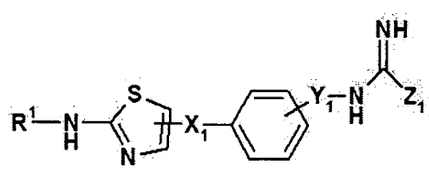
o



Para los otros símbolos en la fórmula, referirse a las publicaciones de patente correspondientes)

Además, en el Documento de Patente 10, se describe que un compuesto representado por la fórmula (B) tiene una actividad inhibidora de VAP-1.

Fórmula Química 21

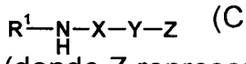


(B)

(Para los símbolos en la fórmula, referirse a las publicaciones de patente correspondientes)

En el Documento de Patente 11, se describe que un compuesto representado por la fórmula (C) tiene una actividad inhibidora de VAP-1 y es efectiva en las aplicaciones para el tratamiento de enfermedades relacionadas a VAP-1, en particular, edema macular.

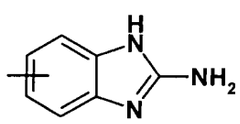
Fórmula Química 22



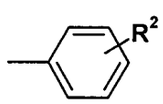
(C)

(donde Z representa

Fórmula Química 23



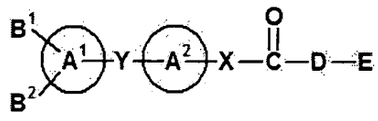
o



Para los otros símbolos en la fórmula, referirse a las publicaciones de patente correspondientes)

Además, en el Documento de Patente 12, se describe que un compuesto representado por la fórmula (D) tiene una actividad inhibidora de VAP-1.

Fórmula Química 24



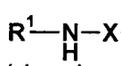
(D)

(donde

D representa $-NR^3$ y E representa amino que puede estar sustituido (opcionalmente amino sustituido), por los otros símbolos, se refieren a las publicaciones de patente correspondientes).

En el Documento de Patente 13, se describe que un compuesto representado por la fórmula (E) tiene una actividad inhibidora de VAP-1.

Fórmula Química 25



(E)

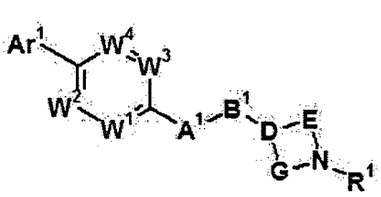
(donde

X representa un residuo bivalente derivado de tiazol que puede estar sustituido (residuo bivalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido),

Z representa A-B-D-E, A representa un residuo bivalente derivado del benceno que puede estar sustituido (residuo bivalente derivado del benceno opcionalmente sustituido) o un residuo bivalente derivado del tiofeno que puede estar sustituido (residuo bivalente derivado del tiofeno opcionalmente sustituido), B representa $-(CH_2)_l-NR^2-CO-$, D representa $-NR^3$, y E representa amino que puede estar sustituido (amino opcionalmente sustituido), por los otros símbolos, se refiere a las publicaciones de patente correspondientes).

En el Documento de Patente 14, se describe que un compuesto representado por la fórmula (F) tiene una actividad agonística de GPR119, y es así útil para, por ejemplo, el tratamiento de la diabetes mellitus o similares.

Fórmula Química 26

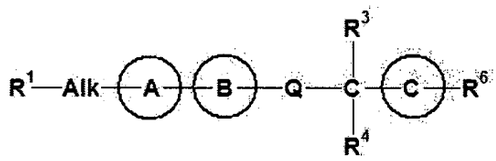


(F)

(Para los símbolos en la fórmula, referirse a las publicaciones de patente correspondientes).

En el Documento de Patente 15, se describe que un compuesto representado por la fórmula (G) tiene una actividad agonística de GPR119, y es así útil para, por ejemplo, el tratamiento de diabetes mellitus o similares.

Fórmula Química 27

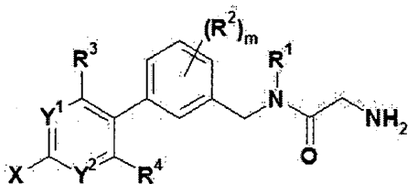


(G)

(Para los símbolos en la fórmula, referirse a las publicaciones de patente correspondientes).

En el Documento de Patente 16, que es una solicitud de patente publicada después de la fecha de presentación de la solicitud que forma la base de la prioridad de la presente solicitud, que describe un compuesto representado por la fórmula (H) tiene una actividad de VAP-1.

Fórmula Química 28



(H)

Técnica Relacionada

Documento de Patente

Documento de Patente 1: JP-A-61-239891

Documento de Patente 2: Número de Patente Norteamericana 4,888,283

Documento de Patente 3: Folleto de Publicación Internacional WO 93/23023

Documento de Patente 4: Folleto de Publicación Internacional WO 02/02090

Documento de Patente 5: Folleto de Publicación Internacional WO 02/02541

Documento de Patente 6: Número de Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana 2002/0173521

Documento de Patente 7: Folleto de Publicación Internacional WO 02/38152

Documento de Patente 8: Folleto de Publicación Internacional WO

02/38153

Documento de Patente 9: Folleto de Publicación Internacional WO 04/067521

Documento de Patente 10: Folleto de Publicación Internacional WO 06/011631

Documento de Patente 11: Folleto de Publicación Internacional WO 04/087138

Documento de Patente 12: Folleto de Publicación Internacional WO 09/145360

Documento de Patente 13: Folleto de Publicación Internacional WO 09/096609

Documento de Patente 14: Folleto de Publicación Internacional WO 08/025800

Documento de Patente 15: Folleto de Publicación Internacional WO 08/070692

Documento de Patente 16: Folleto de Publicación Internacional WO 11/034078

Documento no relacionado con patente

Documento no relacionado con patente 1: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 747-749, 2007

Documento no relacionado con patente 2: Diabetologia, Vol. 42, pp. 233-237, 1999

Documento no relacionado con patente 3: Diabetic Medicine, Vol. 16, pp. 514-521, 1999

Documento no relacionado con patente 4: Diabetologia, Vol. 40, pp. 1243-1250, 1997

Documento no relacionado con patente 5: J Neural Transm, Vol. 114, pp. 841-843, 2007

Breve Descripción de la Invención

Problemas a ser Solucionados por la Invención

La presente invención proporciona un compuesto que es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

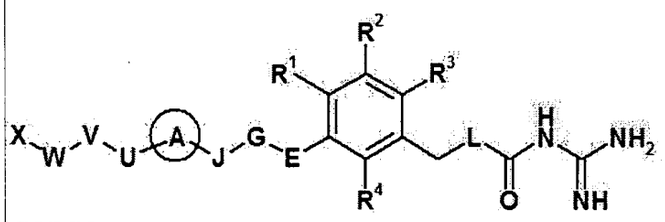
Medios para Solucionar los Problemas

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un

compuesto que tiene una actividad inhibidora de VAP-1, y como resultado, han encontrado que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo exhibe una excelente actividad inhibidora de VAP-1 y es útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, en particular, nefropatía diabética o edema macular diabético, de esta manera terminando la presente invención.

Es decir, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

Fórmula Química 29



(I)

(donde

A es arilo que puede estar sustituido, o un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido,

R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o un alquilo inferior que puede estar sustituido,

E es un enlace sencillo, o un alquileno inferior que puede estar sustituido,

G es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior que puede estar sustituido),

J es un enlace sencillo, o alquileno inferior que puede estar sustituido,

L es O, NH, o N(alquilo inferior que puede estar sustituido),

U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior que puede estar sustituido), SO_2, o alquileno inferior que puede estar sustituido,

V es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior que puede estar sustituido), o alquileno inferior que puede estar sustituido,

W es un enlace sencillo, SO, SO_2, o alquileno inferior que puede estar sustituido,

X es H, OH, NH_2, alquilo inferior que puede estar sustituido, O-(alquilo inferior que puede estar sustituido), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido), N(alquilo inferior que puede estar sustituido)$_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido), N(alquilo inferior que puede estar

sustituido)-SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido), cicloalquilo que puede estar sustituido, O-(cicloalquilo que puede estar sustituido), cicloalquenilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, O-(arilo que puede estar sustituido), un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido, u O-(grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido).

Además, a menos que se especifique lo contrario, en el caso donde los símbolos de las fórmulas químicas en la presente especificación también se usan en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

Además, la presente invención se relaciona con el uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, el uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, y un método para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Efectos de la Invención

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de VAP-1, y se puede usar como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

Además, las enfermedades relacionadas con VAP-1 se refieren a las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en:

(1) cirrosis, hipertensión estabilizada esencial, diabetes mellitus, y artrosis;

(2) daño del endotelio (en diabetes mellitus, arterosclerosis, e hipertensión), enfermedades cardiovasculares relacionadas con diabetes mellitus y uremia, dolor relacionado a gota y artritis, y retinopatía (en

pacientes con diabetes mellitus);

(3) enfermedades o condiciones inflamatorias (tejido conectivo) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriática y osteoartritis o enfermedad articular degenerativa, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis reincidente, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinofílica, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, arteritis temporal, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, enfermedad del tejido conectivo mezclada, y artritis reumatoide juvenil); enfermedades o condiciones inflamatorias gastrointestinales [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable (colon espástico), condiciones fibróticas del hígado, inflamación de la mucosa oral (estomatitis), y estomatitis aftosa recurrente]; enfermedades o condiciones inflamatorias del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia-reperfusión relacionada con accidente cerebrovascular isquémico); enfermedades o condiciones inflamatorias pulmonares (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); enfermedades o condiciones inflamatorias de la piel (crónicas) (psoriasis, lesiones alérgicas, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, y pitiriasis rubra pilaris); enfermedades relacionadas con metabolismo de carbohidrato (diabetes mellitus y complicaciones de la diabetes mellitus) que incluye enfermedades microvasculares y macrovasculares (arterosclerosis, retinopatías vasculares, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (polineuropatía, mononeuropatías y neuropatía autonómica), úlceras del pie, problemas de articulaciones, y aumento del riesgo de infección); enfermedades relacionadas con aberraciones en la diferenciación o función del adipocito o función de las células del músculo liso (arterosclerosis y obesidad); enfermedades vasculares [arterosclerosis ateromatosa, arterosclerosis nonateromatosa, enfermedad cardíaca isquémica que incluye infarto del miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad y fenómeno de Raynaud, y tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedades inflamatorias intestinales; y dermatosis de la piel;

(4) diabetes mellitus;

(5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes mellitus (diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM, por sus siglas en inglés) y diabetes

mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM, por sus siglas en inglés)) y complicaciones vasculares (ataque del corazón, angina, accidentes cerebrovasculares, amputaciones, ceguera, e insuficiencia renal)], y edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético); y

(6) hepatitis y trasplante.

Descripción Detallada de la Invención

Más adelante, la presente invención será descrita detalladamente.

En la presente especificación, "alquilo inferior" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (que más adelante se refiere simplemente como C_{1-6}), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o similares. En otra modalidad, es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y en aún otra modalidad, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

El "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, o similares. En otra modalidad, es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, y en aún otra modalidad, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono.

El "alquileno inferior" se refiere a alquileno de 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, dimetileno, trimetileno, o similares. En otra modalidad, es el alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, y en aún otra modalidad, alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo del anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 10 átomos de carbono, que puede tener un puente. Es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, o similares. En otra modalidad, es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y en aún otra modalidad, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

El "cicloalquenilo" se refiere a un grupo del anillo de hidrocarburo insaturado de 3 a 10 átomos de carbono, que no incluye un grupo del anillo de hidrocarburo aromático. Es, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, o similares. En otra modalidad, es cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, y en aún otra modalidad, cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono.

El "arilo" se refiere a un grupo del anillo de hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico, e incluye un grupo del anillo fusionado con cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono en su sitio de enlace doble. Es, por

ejemplo, fenilo, naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 4-indenilo, 1-fluorenilo, o similares. En otra modalidad, es fenilo.

El "heteroanillo" se entiende un grupo del anillo seleccionado de i) 3-8 miembros monocíclicos, y en otra modalidad, un heteroanillo de 5-7 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos hetero seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, e ii) un heteroanillo bi- a tricíclico que contiene 1 a 5 átomos hetero seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, formado por la fusión de anillo de dicho heteroanillo monocíclico con uno o dos anillos que son seleccionados del grupo que consiste en un heteroanillo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano de 5 a 8 átomos de carbono, y cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono. El átomo del anillo, azufre o nitrógeno, se puede oxidar para formar un óxido o un dióxido.

Los ejemplos del grupo del "heteroanillo" incluyen las siguientes modalidades:

(1) grupos del heteroanillo saturado monocíclico

(a) los que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azocanilo, hexametilenimino, homopiperazinilo, y similares;

(b) los que contienen 1 a 3 átomos de nitrógeno y 1 a 2 átomos de azufre y/o 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, oxazepanilo, y similares;

(c) los que contienen 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tetrahidrotiopiranilo y similares;

(d) los que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxatiolanilo y similares;

(e) los que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, dixolanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, y similares;

(2) Grupos del heteroanillo insaturado monocíclico

(a) los que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, imidazolilo, 2-imidazolinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, azepinilo, y similares;

(b) los que contienen 1 a 3 átomos de nitrógeno y 1 a 2 átomos de azufre y/o 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo,

tiadiazolilo, dihidrotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, y similares;

(c) los que contienen 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, tiepinilo, dihidroditiopiranilo, dihidroditionilo, 2H-tiopiranilo, y similares;

(d) los que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, dihidroxatiopiranilo y similares;

(e) los que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, furilo, dihidrofurilo, piranilo, 2H-piranilo, oxepinilo, dioxolilo, y similares;

(3) Grupos del heteroanillo saturado policíclico fusionado

(a) los que contienen 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, quinuclidinilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 3-azabiciclo[3.2.2]nonanilo, y similares;

(b) los que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno y 1 a 3 átomos de azufre y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, tritiadiazaindenilo, dioxoloimidazolidinilo, y similares;

(c) los que contienen 1 a 3 átomos de azufre y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, 2,6-dioxabiciclo[3.2.2]oct-7-ilo y similares;

(4) Grupos del heteroanillo insaturado policíclico fusionado

(a) los que contienen 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolidinilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, dihidroimidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo, quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, ftalazinilo, dihidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, piridopirrolidinilo, triazolopiperidinilo, 9,10-dihidroacridina, y similares;

(b) los que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno y 1 a 3 átomos de azufre y/o 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiadiazolilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxadinilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, tiazolopiperidinilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d][1,3]tiazol-2-ilo, 10H-fenotiazina, y similares;

(c) los que contienen 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo, benzoditiopiranilo, cromanilo, dibenzo[b,d]tienilo, y similares;

(d) los que contienen 1 a 3 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzoxatiopiranilo, fenoxazinilo, y similares;

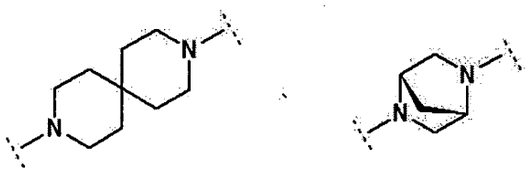
(e) los que contienen 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzodioxolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromenilo, dibenzo[b,d]furanilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, xantenilo, y similares;

etc.

Además, El grupo del "heteroanillo" en (1) a (4) anterior se describe como un grupo monovalente, pero éste puede representar un grupo divalente o mayor en algunos casos.

El "grupo de heteroanillo" incluye un grupo de heteroanillo bicíclico que tiene un enlace espiro o un grupo de heteroanillo que tiene una estructura de enlace, y puede ser, por ejemplo, un grupo del anillo como se muestra más adelante.

Fórmula Química 30



:o" se refiere a un grupo de heteroanillo que tiene una estructura del anillo que no está fusionada con otros anillos como en (1) y (2), entre los grupos del "heteroanillo" anterior.

El grupo del "heteroanillo saturado monocíclico" se refiere a un grupo de heteroanillo el cual está saturado como en (1), entre los grupos del "heteroanillo monocíclico" anterior.

El grupo del "heteroanillo que contienen nitrógeno" se refiere a uno que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, como en (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), (3)(a), (3)(b), (4)(a), (4)(b), y similares, entre los "heteroanillos" anterior.

El grupo del "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a uno que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, como en (1)(a), (1)(b), (2)(a), (2)(b), y similares, entre los grupos del "heteroanillo monocíclico" anterior.

El grupo del "heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo de heteroanillo insaturado, como en (2)(a), (2)(b), y similares, entre los grupos del "heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno" anterior.

El grupo del "heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo de heteroanillo saturado, como en (1)(a), (1)(b), y similares, entre los grupos del "heteroanillo monocíclico que contiene

nitrógeno" anterior.

El "halógeno" se entiende F, Cl, Br, I.

En la presente especificación, la expresión "puede estar sustituido" representa la no sustitución o la sustitución con 1 a 5 sustituyentes". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos del sustituyente aceptable usado en la presente especificación incluyen los grupos mostrados en (a) a (n) más adelante, que pueden ser grupos químicamente aceptables. Además, en otra modalidad, los sustituyentes pueden ser los grupos mostrados en (a) a (m) más adelante.

(a) halógeno.

(b) OH, O-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior se puede sustituir con OH, COOH, COO-(alquilo inferior), O-(alquilo inferior), arilo, grupos del heteroanillo (en los cuales El grupo de heteroanillo pueden estar sustituidos con OH, cicloalquilo, o alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)), u Oxo (=O)), O-(grupo de heteroanillo), u O-(arilo) (en el cual el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); en otra modalidad, OH, O-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH, COO-(alquilo inferior), O-(alquilo inferior), o arilo), u O-(arilo) (en el cual el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); en aún otra modalidad, OH, O-(alquilo inferior), u O-(arilo); y en además aún otra modalidad, OH, u O-(alquilo inferior).

(c) amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más oxo (=O), OH, O-(alquilo inferior), o arilo), SO_2-alquilo inferior, cicloalquilo, arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)) o grupos del heteroanillo, o nitro; en otra modalidad, amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más oxo (=O), OH, O-(alquilo inferior), o arilo), SO_2-alquilo inferior, arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con COOH) o los grupos del heteroanillo, o nitro; en otra modalidad, amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, SO_2-alquilo inferior, arilo o los grupos del heteroanillo, o nitro.

(d) CHO, CO-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), CO-(cicloalquilo) (en el cual el cicloalquilo puede estar sustituido con OH), CO-(arilo), CO-(grupo de

heteroanillo) (en el cual el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o ciano; y en otra modalidad, CHO, CO-(alquilo inferior), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo), o ciano.

(e) arilo o cicloalquilo; además, este grupo puede estar sustituido con halógeno, OH, COOH, COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo), alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con grupos del heteroanillo el cual pueden estar sustituidos con oxo (=O), OH, O-(alquilo inferior), COOH, COO-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con grupos del heteroanillo), amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más grupos oxo (=O)), $NHSO_2$-(alquilo inferior), o SO_2-(alquilo inferior); y en otra modalidad, El grupo puede estar sustituido con COOH, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con grupos del heteroanillo el cual pueden estar sustituido con oxo (=O), OH o COOH), O-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con grupos del heteroanillo), amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con uno o más grupos oxo (=O)), $NHSO_2$-(alquilo inferior), o SO_2-(alquilo inferior).

(f) grupos del heteroanillo; y en otra modalidad, grupos del heteroanillo monocíclico; además, este grupo de heteroanillo y El grupo de heteroanillo monocíclico puede estar sustituido con halógeno, OH, oxo (=O), alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)), arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con halógeno o COOH), NHCO-(alquilo inferior) o grupos del heteroanillo (en los cuales El grupo de heteroanillo puede estar sustituido con COOH u O-(alquilo inferior)); y en otra modalidad, los grupos pueden estar sustituidos con halógeno, OH, oxo (=O), alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)), O-(alquilo inferior), arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con halógeno o COOH), NHCO-(alquilo inferior) o grupos del heteroanillo (en los cuales El grupo de heteroanillo puede estar sustituido con COOH, O-(alquilo inferior)).

(g) COOH o COO-(alquilo inferior); además, el alquilo inferior en COO-(alquilo inferior) puede estar sustituido con arilo.

(h) $CONH_2$ o CONH(alquilo inferior puede estar sustituido con OH),

CON(alquilo inferior)$_2$; en otra modalidad, $CONH_2$, CONH(alquilo inferior), o CON(alquilo inferior)$_2$.

(i) O-CO-(alquilo inferior) u O-COO-(alquilo inferior).

(j) oxo (=O).

(k) SO-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), SO-(cicloalquilo), SO-(grupo de heteroanillo), SO-(arilo), SO_2-(alquilo inferior) (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), SO_2-(cicloalquilo), SO_2-(grupo de heteroanillo), SO_2-(arilo), o sulfamoílo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; en otra modalidad, SO-(alquilo inferior), SO-(cicloalquilo), SO-(heteroanillo), SO-(arilo), SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(cicloalquilo), SO_2-(grupo de heteroanillo), SO_2-(arilo), o sulfamoílo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior.

(l) SO_2-NH_2, SO_2-NH(alquilo inferior), o SO_2-N(alquilo inferior)$_2$.

(m) grupos alquilo inferior los cuales cada uno pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (k) antes, o grupos alquenilo inferior los cuales cada uno pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (k) antes; en otra modalidad, grupos alquilo inferior que puede estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (k) anteriores.

(n) grupos alquilo inferior los cuales cada uno pueden estar sustituidos uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (l) antes, o grupos alquenilo inferior los cuales cada uno pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (l) antes; en otra modalidad, grupos alquilo inferior que pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de los sustituyentes mostrados en (a) a (l) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo el cual puede estar sustituido" y el "grupo de heteroanillo puede estar sustituido" en A incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b), (c), y (m) antes, y en además aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b) y (c) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en R^1, R^2, R^3, y R^4 incluyen los grupos ejemplificados

en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) y (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquileno inferior el cual puede estar sustituido" en E y J incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (j) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en G incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, y en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en L incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, y en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquileno inferior el cual puede estar sustituido" en U, V, y W incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (j) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en U y V incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b) y (c) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalquilo el cual puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalquenilo el cual puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo el cual puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra

modalidad, los grupos ejemplificados en (b), (f), y (l) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido" en X incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, y en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q13}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q23}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q43}, R^{Q51}, R^{Q52}, R^{Q53}, y R^{Q61} incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, y en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "alquilo inferior el cual puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62}, y R^{T63} incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (b), (c), (e), (f), (g), y (j) anteriores.

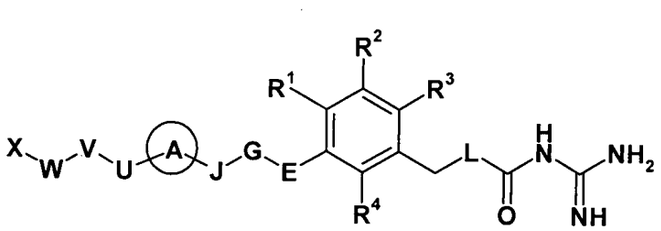
Los ejemplos del sustituyente aceptable del "cicloalquilo el cual puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62}, y R^{T63} incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (m) anterior.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "arilo al cual puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62}, y R^{T63} incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a), (g), y (m) anteriores.

Los ejemplos del sustituyente aceptable del "grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido" en R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62}, y R^{T63} incluyen los grupos ejemplificados en (a) a (n) antes, en otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a) a (m) antes, y en aún otra modalidad, los grupos ejemplificados en (a), (b), (d), (g), y (m) anteriores.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I') o una sal del mismo.

Fórmula Química 31



(I')

(donde

A es arilo el cual puede estar sustituido o un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido,

R^1, R^2, R^3, y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o alquilo inferior el cual puede estar sustituido,

E es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

G es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

J es un enlace sencillo, o un alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

L es O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), SO_2, o un alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

V es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), o un alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

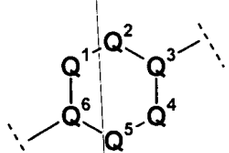
W es un enlace sencillo, SO_2, o un alquileno inferior el cual puede estar sustituido, y

X es H, OH, NH_2, un alquilo inferior el cual puede estar sustituido, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido)m, cicloalquilo el cual puede estar sustituido, O-(cicloalquilo el cual puede estar sustituido), arilo el cual puede estar sustituido, O-(arilo el cual puede estar sustituido), un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido, u O-(grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido)).

Las modalidades de los grupos de la presente invención se describen más adelante.

(1) A es

Fórmula Química 32



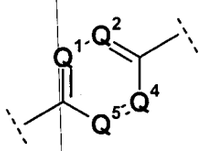
,

Q^1 es un enlace sencillo, $CR^{Q11}R^{Q12}$, o NR^{Q13}, Q^2 es $CR^{Q21}R^{Q22}$, o NR^{Q23}, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^4 es $CR^{Q41}R^{Q42}$ o NR^{Q43}, Q^5 es un enlace sencillo,

$CR^{Q51}R^{Q52}$, o NR^{Q53}, Q^6 es CR^{Q61} o N, R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q13}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q23}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q43}, R^{Q51}, R^{Q52}, R^{Q53} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior que puede estar sustituido, u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido), o R^{Q11} y R^{Q21}, R^{Q11} y R^{Q23}, R^{Q13} y R^{Q21}, R^{Q13} y R^{Q23}, R^{Q13} y R^{Q23}, R^{Q31} y R^{Q41}, R^{Q31} y R^{Q43}, R^{Q51} y R^{Q61}, o R^{Q53} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q61}, R^{Q13} y R^{Q61}, R^{Q21} y R^{Q31}, R^{Q41} y R^{Q51}, R^{Q43} y R^{Q51}, R^{Q41} y R^{Q53}, o R^{Q43} y R^{Q53} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12}, R^{Q21} y R^{Q22}, R^{Q41} y R^{Q42}, R^{Q51} y R^{Q52} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(2) A es

Fórmula Química 33

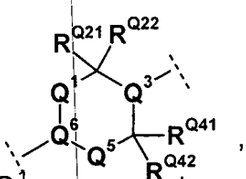


,

Q^1 es CR^{Q12} o N, Q^2 es CR^{Q22} o N, Q^4 es CR^{Q42} o N, Q^5 es CR^{Q52} o N, y R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior que puede estar sustituido, u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido).

(3) A es

Fórmula Química 34



,

Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un enlace sencillo o $CR^{Q51}R^{Q52}$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N, R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior que puede estar sustituido, u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido), o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12}, R^{Q21} y R^{Q22}, R^{Q41} y R^{Q42}, o R^{Q51} y R^{Q52} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(4) R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son H.

(5) R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre

sí para formar oxo (=O); y en otra modalidad, R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son H.

(6) Q^1 es N, Q^2 es CR^{Q22}, Q^4 es CR^{Q42}, y Q^5 es N.

(7) Q^1 es CR^{Q12}, Q^2 es CR^{Q22}, Q^4 es CR^{Q42}, y Q^5 es N.

(8) Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es CR^{Q61} o N.

(9) Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es N.

(10) Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es CR^{Q61}.

(11) Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31}, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es N.

(12) Q^1 es un enlace sencillo, Q^3 es N, Q^5 es un enlace sencillo, y Q^6 es CR^{Q61}.

(13) R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o halógeno; en otra modalidad, R^1, R^2 y R^3 son H, y R^4 es Halógeno; y en aún otra modalidad, R^1, R^2 y R^3 son H, y R^4 es F.

(14) E es un enlace sencillo.

(15) E es un alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(16) G es un enlace sencillo.

(17) G es O.

(18) G es NH.

(19) J es un enlace sencillo.

(20) J es un alquileno inferior el cual puede estar sustituido.

(21) L es O.

(22) L es NH.

(23) U es un enlace sencillo.

(24) U es O.

(25) U es NH o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido).

(26) V es un enlace sencillo.

(27) V es un alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

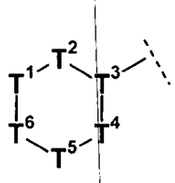
(28) W es un enlace sencillo.

(29) W es un alquileno inferior el cual puede estar sustituido.

(30) X es H, OH, o NH_2.

(31) X es

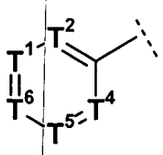
Fórmula Química 35



T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$ o NR^{T23}, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$ o NR^{T43}, T^5 es un enlace sencillo, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, o NR^{T53}, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63}, R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T23}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T43}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T53}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido, O-(alquilo inferior que puede estar sustituido), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido), N(alquilo inferior que puede estar sustituido)$_2$, NH(arilo que puede estar sustituido), N(arilo que puede estar sustituido)$_2$, SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido), o SO_2-(cicloalquilo que puede estar sustituido), o R^{T11} y R^{T61}, R^{T11} y R^{T63}, R^{T13} y R^{T61}, R^{T13} y R^{T63}, R^{T21} y R^{T31}, R^{T23} y R^{T31}, R^{T41} y R^{T51}, R^{T43} y R^{T51}, R^{T41} y R^{T53}, o R^{T43} y R^{T53} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T11} y R^{T12}, R^{T21} y R^{T22}, R^{T41} y R^{T42}, R^{T51} y R^{T52}, o R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), y m es 1 o 2.

(32) X es

Fórmula Química 36



T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido, -O-(alquilo inferior que puede estar sustituido), NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido), N(alquilo inferior que puede estar sustituido)$_2$, NH-(arilo que puede estar sustituido), N(arilo que puede estar sustituido)$_2$, SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido), o SO_2-(cicloalquilo que puede estar sustituido).

(33) R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o alquilo inferior que puede estar sustituido; y en otra modalidad, R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son H; y en aún otra modalidad, R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H u OH.

(34) R^{T13}, R^{T23}, R^{T43}, R^{T53} son H.

(35) R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido, u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido); en otra modalidad, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); en aún otra modalidad, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, metilo, metoximetilo, o 2-metoxietoxi; y en además aún otra modalidad, R^{T12}, R^{T22}, R^{T42} y R^{T52} son H.

(36) R^{T62} es H.

(37) R^{T62} es halógeno, OH, alquilo inferior que puede estar sustituido, u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido).

(38) R^{T62} es OH, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o COOH), u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)).

(39) R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido), CO-(cicloalquilo que puede estar sustituido), CO-(arilo que puede estar sustituido), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno que puede estar sustituido), CON(alquilo inferior que puede estar sustituido)$_2$, o SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido); en otra modalidad, R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o heteroanillos insaturados monocíclicos que contienes nitrógeno), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CON(alquilo inferior)$_2$, o SO_2-(alquilo inferior); en aún otra modalidad, R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CON(alquilo inferior)$_2$, o SO_2-(alquilo inferior); en además aún otra modalidad, R^{T63} es CO-(alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), CO-(cicloalquilo), o SO_2-(alquilo inferior); en además aún otra modalidad, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, 3-metoxi-2,2-dimetil-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, o etilsulfonilo; en además aún otra modalidad, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-

metoxi-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, o etilsulfonilo; y en además aún otra modalidad, R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, o metilsulfonilo.

(40) T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, o NR^{T53}, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63}, R^{T21} y R^{T31} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T11} y R^{T12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(41) T^1 es un enlace sencillo o $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo o $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es NR^{T63}.

(42) T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es NR^{T63}.

(43) T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es O.

(44) T^1 es un enlace sencillo, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es O.

T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es O.

(46) T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(47) T^1 es un enlace sencillo, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo, y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(48) T^1 es un enlace sencillo, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(49) T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es NR^{T63}.

(50) T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(51) T^1 es N, T^2 es CR^{T22}, T^4 es CR^{T42}, T^5 es N, y T^6 es CR^{T62}.

(52) T^1 es CR^{T12}, T^2 es CR^{T22}, T^4 es N, T^5 es CR^{T52}, y T^6 es CR^{T62}.

(53) T^1 es CR^{T12}, T^2 es CR^{T22}, T^4 es CR^{T42}, T^5 es N, y T^6 es CR^{T62}.

(54) T^1 es CR^{T12}, T^2 es CR^{T22}, T^4 es CR^{T42}, T^5 es CR^{T52}, y T^6 es N.

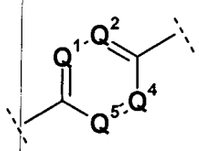
(55) m es 1.

(56) m es 2.

Otras modalidades de la presente invención son descritas más adelante.

(57) A es

Fórmula Química 37

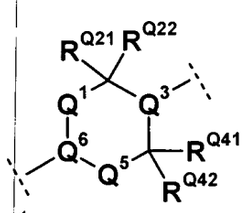


,

Q^1 es CR^{Q12} o N, Q^2 es CR^{Q22} o N, Q^4 es CR^{Q42} o N, Q^5 es CR^{Q52} o N, R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, O-(alquilo inferior), o N(alquilo inferior)$_2$, o

A es

Fórmula Química 38



,

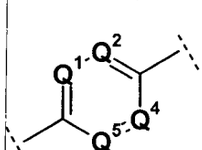
Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un enlace sencillo o $(CR^{Q51}R^{Q52})_a$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N,

R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, alquilo inferior, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), y a es 1 o 2.

(58)

(58-1) A es

Fórmula Química 39



,

Q^1 es CR^{Q12} o N, Q^2 es CR^{Q22} o N, Q^4 es CR^{Q42} o N, Q^5 es CR^{Q52} o N, y R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, O-(alquilo inferior), o N(alquilo inferior)$_2$.

(58-2) En (57) y (58-1), R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son H.

(58-3) En (57) y (58-1) a (58-2), Q^1 es N, Q^2 es CR^{Q22}, Q^4 es CR^{Q42}, y Q^5 es N.

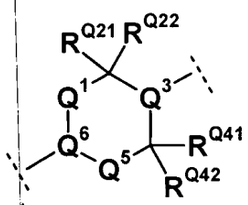
(58-4) En (57) y (58-1) a (58-2), Q^1 es CR^{Q12}, Q^2 es CR^{Q22}, Q^4 es

CR^{Q42}, y Q^5 es N.

(59)

(59-1) A es

Fórmula Química 40



,

Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un enlace sencillo o $(CR^{Q51}R^{Q52})_a$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N,

R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, o alquilo inferior, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), y a es 1 o 2.

(59-2) En (57) y (59-1), a es 1.

(59-3) En (57) y (59-1) a (59-2), R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(59-4) En (57) y (59-1) a (59-3), Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es CR^{Q61}, o N.

(59-5) En (57) y (59-1) a (59-3), Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es N.

(59-6) En (57) y (59-1) a (59-3), Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es N, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es CR^{Q61}.

(59-7) En (57) y (59-1) a (59-3), Q^1 es $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31}, Q^5 es $CR^{Q51}R^{Q52}$, y Q^6 es N.

(59-8) En (57) y (59-1) a (59-3), Q^1 es un enlace sencillo, Q^3 es N, Q^5 es un enlace sencillo, y Q^6 es CR^{Q61}.

(60)

(60-1) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA1} más adelante,

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA1} más adelante,

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA1} más adelante,

O-(arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA1} más adelante, y

El grupo G^{XA1} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, arilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(grupo de heteroanillo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo); grupos del heteroanillo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), oxo (=O), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)), o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), arilo, grupos del heteroanillo (en el cual el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$,

vii) NH-(arilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

viii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

x) grupos del heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

xi) O-(grupo de heteroanillo),

xii) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xiii) SO_2-(cicloalquilo),

xiv) SO_2-(arilo),

xv) $NHSO_2$-(alquilo inferior), o

xvi) oxo (=O).

(60-2) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo $(=O))_2$,

$NH\text{-}SO_2$-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA2} más adelante,

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA2} más adelante,

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA2} más adelante,

O-(arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA2} más adelante,

G^{XA2} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, fenilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); grupos de heteroanillo monocíclico que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), oxo (=O), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)) o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), fenilo, grupos de heteroanillo monocíclico que contienes nitrógeno (en el cual el grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$,

vii) NH-(arilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

viii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

x) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con

grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

xi) O-(grupo de heteroanillo saturado monocíclico),

xii) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xiii) SO_2-(cicloalquilo),

xiv) SO_2-(fenilo),

xv) $NHSO_2$-(alquilo inferior), o

xvi) oxo (=O).

(60-3) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA3} más adelante,

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA3} más adelante,

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA3} más adelante,

O-(fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA3} más adelante, y

Grupo G^{XA3} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar

sustituido con OH, fenilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(tiazolilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); tetrahidropiranilo, furanilo, tiazolilo, morfonilo, azetidinilo, oxazolidinilo, o piridilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), oxo (=O), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)) o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo o morfonilo (en el cual el grupo piperidinilo o morfonilo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$,

vii) NH-(fenilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

viii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

x) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

xi) O-(tetrahidropiranilo)

xii) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xiii) SO_2-(cicloalquilo),

xv) SO_2-(fenilo),

xv) $NHSO_2$-(alquilo inferior), o

xvi) oxo (=O).

(60-4) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con oxo (=O)) u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos de heteroanillo); grupos de heteroanillo; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)); N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$; $NHSO_2$-(alquilo inferior); y SO_2-(alquilo inferior),

O-(arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA4} más adelante, y

Grupo G^{XA4} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, arilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(grupo de heteroanillo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior),

COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo); grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con O-(alquilo inferior), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)), o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) NH-(arilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

vii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

viii) arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

x) O-(grupo de heteroanillo),

xi) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xii) SO_2-(cicloalquilo),

xiii) SO_2-(arilo), o

xiv) oxo (=O).

(60-5) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno (en el cual el grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con oxo (=O)) u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno); grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)); N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$; $NHSO_2$-(alquilo inferior); y SO_2-(alquilo inferior),

O-(arilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA5} más adelante, y

Grupo G^{XA5} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, fenilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); grupos de heteroanillo monocíclico que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)) o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo

inferior), fenilo, grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno (en el cual el grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) NH-(arilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

vii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

viii) arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

x) O-(grupo de heteroanillo saturado monocíclico),

xi) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xii) SO_2-(cicloalquilo),

xiii) SO_2-(fenilo), o

xiv) oxo (=O).

(60-6) X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo $(=O))_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), oxazolidinilo (en el cual el grupo oxazolidinilo puede estar sustituido con oxo (=O)) u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con morfonilo); piridilo; morfonilo; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)); N(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$; $NHSO_2$-(alquilo inferior); y SO_2-(alquilo inferior),

O-(fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XA6} más adelante, y

El grupo G^{XA6} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, fenilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(tiazolilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); tetrahidropiranilo, furanilo, tiazolilo, morfonilo, azetidinilo, o piridilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), NH(alquilo inferior que puede estar sustituido con oxo (=O)) o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo o morfonilo (en el cual el piperidinilo o morfonilo grupo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) NH-(fenilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

vii) cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior que puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

viii) fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

x) O-(tetrahidropiranilo)

xi) SO_2-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xii) SO_2-(cicloalquilo),

xiii) SO_2-(fenilo), o

xiv) oxo (=O).

(61)

(61-1) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB1} más adelante,

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB1} más adelante,

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB1} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB1} más adelante, y

El grupo G^{XB1} es

i) OH,

ii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con arilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; arilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior),

arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales El grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)) u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-2) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB2} más adelante,

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB2} más adelante,

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB2} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB2} más adelante, y

El grupo G^{XB2} es

i) OH,

ii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo; grupos de heteroanillo monocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, grupos de heteroanillo saturados monocíclicos que contienen nitrógeno (en los cuales El grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior que puede estar sustituido

con cicloalquilo u oxo (=O)) u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) grupos de heteroanillo monocíclico que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo saturado monocíclico),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-3) En (61-2), vi) es

vi) grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O).

(61-4) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB3} más adelante,

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB3} más adelante,

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB3} más adelante, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo G^{XB3} más adelante, y

El grupo G^{XB3} es

i) OH,

ii) alquilo inferior que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo);

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)) u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-5) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} más adelante,

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} más adelante,

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} más adelante, o

azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} más adelante, y

El grupo G^{XB4} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$;

NH(cicloalquilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo; piridilo que puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O)

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-6) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} antes,

cicloalquenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} antes,

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} antes, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB4} anterior.

(61-7) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y grupos de heteroanillo, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB5} más adelante, y

El grupo G^{XB5} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); NH(alquilo inferior); $N(alquilo\ inferior)_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; arilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iv) NH- (un alquilo inferior el cual puede estar sustituido con o (un alquilo inferior) u oxo (el =O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-8) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

arilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y grupos de heteroanillo insaturados monocíclicos que contienen nitrógeno, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB6} más adelante,

El grupo G^{XB6} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); $N(alquilo\ inferior)_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo que puede estar sustituido con OH; fenilo; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo saturados monocíclicos que contienen nitrógeno (en los cuales el grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo que puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo saturado monocíclico),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-9) En (61-8), vi) es

vi) grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno que

pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O).

(61-10) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo que puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y piridilo, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo G^{XB7} más adelante, y

El grupo G^{XB7} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; fenilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que

consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-11) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y piridilo, o

azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB8} más adelante, y

El grupo G^{XB8} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; fenilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales puede estar

sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O)

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(61-12) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y piridilo, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB8} anterior.

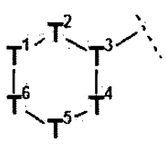
(62)

(62-1) X es OH, NH_2, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo $(=O))_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo), u O-(arilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

X es

Estructura Química 41



,

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, O, o NR^{T13}, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, O, o NR^{T23}, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$ u O, T^5 es un enlace sencillo,

$(CR^{T51}R^{T52})_m$, o NR^{T53}, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, S, SO_2, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H, OH, alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior), o grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno,

R^{T13}, R^{T23} y R^{T53} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

R^{T61} es H, OH, o halógeno,

R^{T62} es H, OH, halógeno, alquilo inferior (en los cuales el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, halógeno, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), arilo, u oxo (=O)), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), NH(arilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)), SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(arilo), o un grupo de heteroanillo (en el cual el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O), u oxo (=O)),

R^{T63} es H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior); arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); NH_2; NH(alquilo inferior); $N(alquilo\ inferior)_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)); NH(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno); y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con alquilo inferior,

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH;

COOH; y COO-(alquilo inferior),

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

SO_2-(cicloalquilo), o

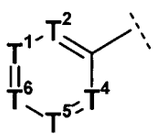
R^{T21} y R^{T31} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T11} y R^{T12}, R^{T21} y R^{T22}, R^{T41} y R^{T42}, R^{T51} y R^{T52}, o R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), y

m es 1 o 2, o

X es

Estructura Química 42



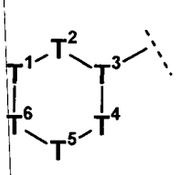
T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, y

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxazolidinilo (en el cual el grupo oxazolidinilo puede estar sustituido con oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo $(=O))_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(alquilo inferior), o un grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno.

(62-2) X es OH, NH_2, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con halógeno, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo $(=O))_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo), u O-(fenilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

X es

Estructura Química 43



T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, O, o NR^{T13}, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, O, o NR^{T23}, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$ u O, T^5 es un enlace sencillo, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, o NR^{T53}, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, S, SO_2, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H, OH, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior), o morfolinilo,

R^{T13}, R^{T23} y R^{T53} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

R^{T61} es H, OH, o halógeno,

R^{T62} es H, OH, halógeno, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior es OH, halógeno, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), azetidinilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), morfolinilo, u oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), fenilo, u oxo (=O)), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), NH(fenilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)), SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(fenilo), o tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, dihidrobenzoimidazolinilo, o dihidroimidazopiridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)) u oxo (=O),

R^{T63} es H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior); fenilo (en el cual el fenilo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); NH_2; NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; tetrahidropiranilo, tiazolilo, piridilo, o furanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)); NH(tiazolilo); y oxo (=O),

piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior,

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

SO_2-(cicloalquilo), o

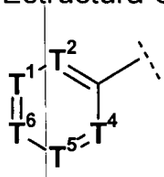
R^{T21} y R^{T31} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T11} y R^{T12}, R^{T21} y R^{T22}, R^{T41} y R^{T42}, R^{T51} y R^{T52}, o R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

m es 1 o 2, o

X es

Estructura Química 44



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, y

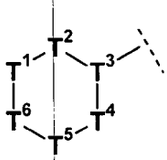
R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, u oxazolidinilo (en el cual el grupo oxazolidinilo puede estar sustituido con oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con morfolinilo), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O))$_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(alquilo inferior), o morfolinilo.

(63)

(63-1) X es alquilo inferior, O-(alquilo inferior), u O-(cicloalquilo), o

X es

Estructura Química 45



,

T^1 es un enlace sencillo o $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, O, o NR^{T23}, T^3 es

CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo o $(CR^{T51}R^{T52})_m$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, u OH,

R^{T23} es H, o CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

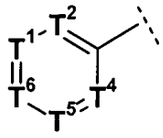
R^{T61} es H,

R^{T62} es H,

R^{T63} es cicloalquilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior), CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono el cual puede estar sustituido con OH, oxo (=O), O-(alquilo inferior) o heteroanillos insaturados monocíclicos que contienes nitrógeno), CO-(cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CO-O-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), CONH (alquilo inferior), $CON(alquilo\ inferior)_2$, CONH (cicloalquilo), SO_2-(alquilo inferior), o SO_2-(cicloalquilo), y m es 1 o 2, o

X es

Estructura Química 46



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, y

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, u O-(alquilo inferior).

(63-2)

(63-2-1) En (63-1),

R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o heteroanillos insaturados monocíclicos que contienes nitrógeno), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), $CON(alquilo\ inferior)_2$, o SO_2-(alquilo inferior).

(63-2-2) En (63-1), R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), $CON(alquilo\ inferior)_2$, o SO_2-(alquilo inferior).

(63-2-3) En (63-1), R^{T63} es CO-(alquilo inferior de 1 a 5 átomos de

carbono el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), CO-(cicloalquilo), o SO_2-(alquilo inferior).

(63-2-4) En (63-1), R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, 3-metoxi-2,2-dimetil-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, o etilsulfonilo.

(63-2-5) En (63-1), R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, o etilsulfonilo.

(63-2-6) En (63-1), R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, o metilsulfonilo.

(63-3)

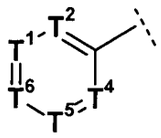
(63-3-1) En (63-1) a (63-2), R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H u OH.

(63-3-2) En (63-1) a (63-2), R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son H.

(63-4) En (63-1) a (63-3), R^{T23} es H.

(63-5) En (63-1) a (63-4), X es

Estructura Química 47



,

T^1 es CR^{T12}, T^2 es CH, T^4 es CH, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CH, y

R^{T12} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H u O-(alquilo inferior).

(63-6)

(63-6-1) En (63-1) a (63-5), T^1 es un enlace sencillo o $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo o $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es NR^{T63}.

(63-6-2) En (63-1) a (63-5), T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, y T^6 es NR^{T63}.

(63-7) En (63-1) a (63-6), m es 1.

(64)

(64-1) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante,

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante, y

El grupo G^{XC1} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo,

vi) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(64-2) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC2} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC2} más adelante,

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC2} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC2} más adelante, y

El grupo G^{XC2} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno (en los cuales el grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo,

vi) grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(64-3) En (64-2), vi) del Grupo G^{XC2} es

vi) grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O).

(64-4) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC3} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC3} más adelante

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC3} más adelante, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC3} más adelante, y

G^{XC3} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); $N(alquilo\ inferior)_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo,

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(64-5) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC4} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC4}

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC4}, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, piperidinilo, piridilo, pirimidinilo, o imidazo[1,2-a]piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC4}, y

G^{XC4} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), fenilo, piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo,

vi) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(tetrahidropiranilo),

viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

(64-6) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el

cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y grupos de heteroanillo, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC5} más adelante, y

G^{XC5} es

i) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

ii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iii) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

iv) cicloalquilo,

v) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vi) O-(grupo de heteroanillo),

vii) SO_2-(alquilo inferior),

viii) SO_2-(cicloalquilo), o

ix) oxo (=O).

(64-7) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y grupos de heteroanillo insaturado monocíclico que contienen nitrógeno, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC6} más adelante, y

G^{XC6} es

i) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

ii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno (en los cuales el grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iii) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

iv) cicloalquilo,

v) grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vi) O-(tetrahidropiranilo),

vii) SO_2-(alquilo inferior),

viii) SO_2-(cicloalquilo), o

ix) oxo (=O).

(64-8) En (64-7), v) del Grupo G^{XC6} es

v) grupos de heteroanillo monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O).

(64-9) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y piridilo, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, tiazolilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC7} más adelante, y

G^{XC7} es

i) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); $N(\text{alquilo inferior})_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

ii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iii) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

iv) cicloalquilo,

v) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazepanilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vi) O-(tetrahidropiranilo),

vii) SO_2-(alquilo inferior),

viii) SO_2-(cicloalquilo), o

ix) oxo (=O).

(64-10) X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el

cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con OH u O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

fenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior); y piridilo, o

tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2-dihidropiridilo, azetidinilo, piperidinilo, piridilo, pirimidinilo, o imidazo[1,2-a]piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC8} más adelante, y

G^{XC8} es

i) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

ii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

iii) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

iv) cicloalquilo,

v) 1,2-dihidropiridilo, piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vi) O-(tetrahidropiranilo),

vii) SO_2-(alquilo inferior),

viii) SO_2-(cicloalquilo), o

ix) oxo (=O).

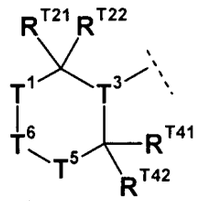
(65)

(65-1) X es

H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 48



T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

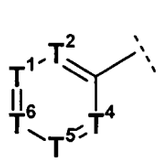
SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

X es

Estructura Química 49



T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), u

O-(grupo de heteroanillo), o

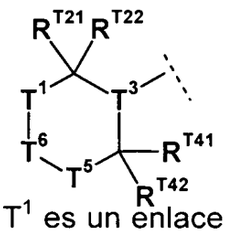
X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

(65-2) X es

H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 50



T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); $N(alquilo\ inferior)_2$; cicloalquilo, grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

un grupo de heteroanillo monocíclico el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede

estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

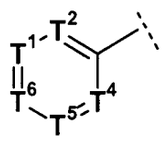
SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

X es

Estructura Química 51



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno (en los cuales el grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

un grupo de heteroanillo monocíclico el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), u

O-(grupo de heteroanillo monocíclico), o

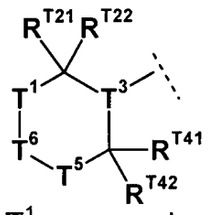
X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

(65-3) X es

H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 52



T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

un grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

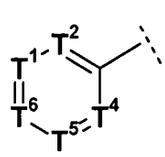
SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

X es

Estructura Química 53



T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior),

u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno (en los cuales el grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

un grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), u

O-(grupo de heteroanillo saturado monocíclico), o

X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

(65-4) X es

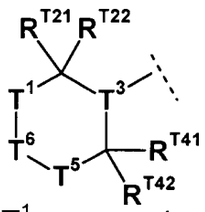
H,

alquilo inferior, u

O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 54



,

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con

fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

1,2-dihidropiridilo, piridilo, o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo), o

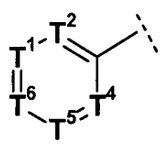
R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

o,

X es

Estructura Química 55



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

O-(tetrahidropiranilo), o

X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

(65-5) X es

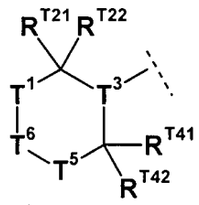
H,

alquilo inferior, o

O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 56



,

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

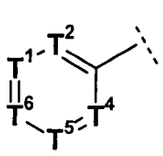
SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

X es

Estructura Química 57



T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o piperidinilo (en el cual el grupo piperidinilo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

piridilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, u oxazepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), u

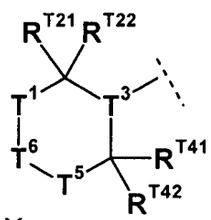
O-(tetrahidropiranilo), o

X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

(66)

(66-1) En (65-1) a (65-5), X es

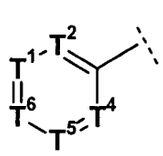
Estructura Química 58



, o

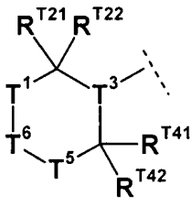
X es

Estructura Química 59



(66-2) En (65-1) a (65-5), X es

Estructura Química 60



(66-3) En (66-1) a (66-2),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

un grupo de heteroanillo monocíclico el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(66-4) En (66-1) a (66-2),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)),

1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

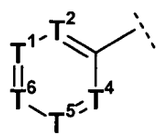
SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

(66-5) En (65-1) a (65-5), X es

Estructura Química 61



(67)

(67-1) En (66-1) a (66-4),

T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$ o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31}, T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H, o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo monocíclico el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace.

(67-2) En (67-1),

R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo insaturado monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; grupos monocíclicos saturados de heteroanillo; y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno el cual

puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo).

(67-3) En (67-1) a (67-2),

R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; ciclopropilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(ciclopropilo).

(67-4)

(67-4-1) En (66-1) a (66-4), y (67-1) a (67-3),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41} y R^{T42} son H,

R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior),

R^{T61} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)), o un grupo de heteroanillo monocíclico,

R^{T13} es H o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace.

(67-4-2) En (66-1) a (66-4), y (67-1) a (67-3),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41} y R^{T42} son H,

R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior),

R^{T61} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)), o un grupo de heteroanillo saturado monocíclico,

R^{T13} es H o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un

nuevo enlace.

(67-4-3) En (66-1) a (66-4), y (67-1) a (67-3),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41} y R^{T42} son H,

R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior),

R^{T61} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con fenilo u oxo (=O)), o tetrahidropiranilo,

R^{T13} es H o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace.

(67-5) En (67-1) a (67-3),

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61} y R^{T62} son H,

R^{T13} es H o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace.

(67-6) En (67-1) a (67-5),

T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^3 es CR^{T31}, T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, y T^6 es NR^{T63}.

(67-7) En (67-1) a (67-5),

T^1 es NR^{T13}, T^3 es CR^{T31}, T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, y T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$.

(68) E es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(69)

(69-1) G es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior).

(69-2) G es un enlace sencillo, O, o NH.

(70) J es un enlace sencillo o alquileno inferior.

(71)

(71-1) L es O, NH, o N(alquilo inferior).

(71-2) L es U O NH.

(72)

(72-1) U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), SO_2, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(72-2) U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior), SO_2, o

alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(72-3) U es un enlace sencillo, O, o alquileno inferior.

(72-4) U es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)).

(72-5) U es un enlace sencillo u O.

(73)

(73-1) V es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior), o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O).

(73-2) V es un enlace sencillo, O, N(alquilo inferior), o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(73-3) V es un enlace sencillo, O, o alquileno inferior.

(73-4) V es un enlace sencillo o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O).

(73-5) V es un enlace sencillo, O, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(73-6) V es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O).

(74)

(74-1) W es un enlace sencillo, SO, SO_2, o alquileno inferior.

(74-2) W es un enlace sencillo, SO, o SO_2.

(74-3) W es un enlace sencillo o alquileno inferior.

(74-4) W es un enlace sencillo.

(75) R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o alquilo inferior.

(76) R^{T61} es H.

Además, otras modalidades del compuesto (I) de la presente invención incluyen compuestos o las sales de los mismos que incluyen una combinación constante de dos o más grupos entre los grupos descritos en (1) a (56) antes, y específicamente, los siguientes compuestos o sales de los mismos.

(77) El compuesto de la fórmula (I), donde A es como se describe en (1).

(78) El compuesto de la fórmula (I), donde A es como se describe en (2).

(79) El compuesto como se describe en (77) a (78), donde R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son como se describe en (4).

(80) El compuesto como se describe en (77) a (79), donde Q^1, Q^2, Q^4 y

Q^5 son como se describe en (6).

(81) El compuesto como se describe en (77) a (80), donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se describe en (13).

(82) El compuesto como se describe en (77) a (81), donde E es como se describe en (14).

(83) El compuesto como se describe en (77) a (82), donde G es como se describe en (16).

(84) El compuesto como se describe en (77) a (83), donde J es como se describe en (19).

(85) El compuesto como se describe en (77) a (84), donde L es como se describe en (21).

(86) El compuesto como se describe en (77) a (85), donde U es como se describe en (24).

(87) El compuesto como se describe en (77) a (86), donde V es como se describe en (27).

(88) El compuesto como se describe en (77) a (87), donde W es como se describe en (28).

(89) El compuesto como se describe en (77) a (88), donde X es como se describe en (31).

(90) El compuesto como se describe en (89), donde R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son como se describe en (33).

(91) El compuesto como se describe en (89) a (90), donde R^{T63} es como se describe en (39).

(92) El compuesto como se describe en (89) a (91), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (40).

(93) El compuesto como se describe en (89) a (91), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (41).

(94) El compuesto como se describe en (89) a (91), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (42).

(95) El compuesto como se describe en (89) a (91), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (43).

(96) El compuesto como se describe en (89) a (95), donde m es como se describe en (55).

(97) El compuesto como se describe en (89) a (95), donde m es como se describe en (56).

(98) El compuesto de la fórmula (I), donde A es como se describe en

(3).

(99) El compuesto como se describe en (77) o (98), donde R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q13}, R^{Q31}, R^{Q51}, R^{Q52}, R^{Q53} y R^{Q61} son como se describe en (5).

(100) El compuesto como se describe en (77), o (98) a (99), donde Q^1, Q^3, Q^5 y Q^6 son como se describe en (9).

(101) El compuesto como se describe en (77), o (98) a (99), donde Q^1, Q^3, Q^5 y Q^6 son como se describe en (12).

(102) El compuesto como se describe en (98) a (101), donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se describe en (13).

(103) El compuesto como se describe en (98) a (102), donde E es como se describe en (14).

(104) El compuesto como se describe en (98) a (103), donde G es como se describe en (16).

(105) El compuesto como se describe en (98) a (104), donde J es como se describe en (19).

(106) El compuesto como se describe en (98) a (105), donde L es como se describe en (21).

(107) El compuesto como se describe en (98) a (106), donde U es como se describe en (23).

(108) El compuesto como se describe en (98) a (107), donde V es como se describe en (26).

(109) El compuesto como se describe en (98) a (108), donde W es como se describe en (28).

(110) El compuesto como se describe en (98) a (109), donde X es como se describe en (31).

(111) El compuesto como se describe en (110), donde R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son como se describe en (33).

(112) El compuesto como se describe en (110) a (111), donde R^{T63} es como se describe en (39).

(113) El compuesto como se describe en (110) a (112), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (40).

(114) El compuesto como se describe en (110) a (112), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (41).

(115) El compuesto como se describe en (110) a (112), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (42).

(116) El compuesto como se describe en (110) a (115), donde m es

como se describe en (55).

(117) El compuesto como se describe en (110) a (115), donde m es como se describe en (56).

Además, aún otras modalidades del compuesto (I) de la presente invención incluyen compuestos o sales de los mismos que incluyen una combinación consistente de dos o más grupos, entre los grupos descritos en (1) a (76) antes, y específicamente, los siguientes compuestos o sales de los mismos.

(120) El compuesto de la fórmula (I), donde A es como se describe en (1) o (57).

(121) El compuesto de la fórmula (I), donde A es como se describe en (2) o (58).

(122) El compuesto como se describe en (120) a (121), donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se describe en (13) o (75).

(123) El compuesto como se describe en (120) a (122), donde E es como se describe en (14), (15), o (68).

(124) El compuesto como se describe en (120) a (123), donde G es como se describe en (16), (17), (18), o (69).

(125) El compuesto como se describe en (120) a (124), donde J es como se describe en (19), (20), o (70).

(126) El compuesto como se describe en (120) a (125), donde L es como se describe en (21), (22), o (71).

(127) El compuesto como se describe en (120) a (126), donde U es como se describe en (23), (24), (25), o (72).

(128) El compuesto como se describe en (120) a (127), donde V es como se describe en (26), (27), o (73).

(129) El compuesto como se describe en (120) a (128), donde W es como se describe en (28), (29), o (74).

(130) El compuesto como se describe en (120) a (129), donde X es como se describe en (60) o (61).

(131) El compuesto como se describe en (120) a (129), donde X es como se describe en (31), o (62) a (63).

(132) El compuesto como se describe en (131), donde R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son como se describe en (33).

(133) El compuesto como se describe en (131) a (132), donde R^{T61} es como se describe en (76).

(134) El compuesto como se describe en (131) a (133), donde R^{T62} es como se describe en (36) a (38).

(135) El compuesto como se describe en (131) a (134), donde R^{T63} es como se describe en (39).

(136) El compuesto como se describe en (131) a (135), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (40).

(137) El compuesto como se describe en (131) a (135), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (41).

(138) El compuesto como se describe en (131) a (135), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (42).

(139) El compuesto como se describe en (131) a (135), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (43).

(140) El compuesto como se describe en (131) a (139), donde m es como se describe en (55).

(141 El compuesto como se describe en (131) a (139), donde m es como se describe en (56).

(142) El compuesto como se describe en (I), donde A es como se describe en (3) o (59).

(143) El compuesto como se describe en (120), o (142), donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se describe en (13) o (75).

(144) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (143), donde E es como se describe en (14), (15), o (68).

(145) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (144), donde G es como se describe en (16), (17), (18), o (69).

(146) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (145), donde J es como se describe en (19), (20), o (70).

(147) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (146), donde L es como se describe en (21), (22), o (71).

(148) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (147), donde U es como se describe en (23), (24), (25), o (72).

(149) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (148), donde V es como se describe en (26), (27), o (73).

(150) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (149), donde W es como se describe en (28), (29), o (74).

(151) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (150), donde X es como se describe en (60), (61), o (64).

(152) El compuesto como se describe en (120), o (142) a (150), donde X es como se describe en (31), (65) a (67).

(153) El compuesto como se describe en (152), donde R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son como se describe en (33).

(154) El compuesto como se describe en (152) a (153), donde R^{T61} es como se describe en (76).

(155) El compuesto como se describe en (152) a (154), donde R^{T62} es como se describe en (36) a (38).

(156) El compuesto como se describe en (152) a (155), donde R^{T63} es como se describe en (39).

(157) El compuesto como se describe en (152) a (156), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (40).

(158) El compuesto como se describe en (152) a (156), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (41).

(159) El compuesto como se describe en (152) a (156), donde T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 y T^6 son como se describe en (42).

(160) El compuesto como se describe en (152) a (159), donde m es como se describe en (55).

(161) El compuesto como se describe en (152) a (159), donde m es como se describe en (56).

Los ejemplos específicos del compuesto comprendido por la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

1-carbamimidoil-3-{3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencil}urea,

2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

N-{4-[2-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

2-fluoro-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

ácido 3-(4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}fenil)propanoico,

2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(4-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}piperazin-1-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

3-(2-{[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]metoxi}pirimidin-5-il)-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(2-{[1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]metoxi}pirimidin-5-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbonil]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilacetil)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

1-(3-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}-2-fluorobencil)-3-carbamimidoilurea,

2-fluoro-3-[4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(6-metilpiridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[3-oxo-4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(3-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}azetidin-1-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]azetidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[6-(metoximetil)piridin-3-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[5-(metoximetil)piridin-3-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[3-(1-propionilpiperidin-4-il)azetidin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato, o

2-fluoro-3-{4-[2-(metoximetil)piridin-4-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en la forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente especificación, el compuesto de la fórmula (I) será descrito en solamente una forma de isómero, con todo la presente invención incluye otros isómeros, una forma aislada de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y correspondientemente, puede existir en la forma de isómeros ópticos basados en el mismo. La presente invención incluye una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Por otra parte, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede ser convertido en un grupo amino, un grupo hidroxi, un

grupo carboxilo, o similares a través de la solvólisis o bajo condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Drug Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base que depende de la clase de sustituyentes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares o bases orgánicas como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con varios aminoácidos o derivados de aminoácidos como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención también incluye varios hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y sales de las mismas. Además, la presente invención también incluye compuestos etiquetados con varios isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Métodos de Preparación)

El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo se pueden preparar al usar las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes del mismo y al aplicar varios métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que pueda ser convertido fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa de la materia prima a un intermediariamente puede ser efectivo dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en " Greene's Protective Grupos in Organic Synthesis (4ª edición,

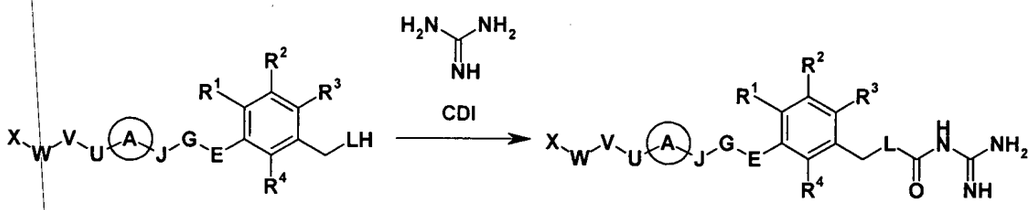
2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, y uno de éstos pueden ser seleccionados y usados cuanto sea necesario dependiendo de las condiciones de la reacción. En esta clase de método, un compuesto deseado puede ser obtenido al introducir el grupo protector, mediante realizar la reacción y al eliminar el grupo protector cuanto sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede ser preparado al introducir un grupo específico en la etapa de una materia prima a un intermediariamente, como en el caso del grupo protector anteriormente mencionado, o mediante la realización de la reacción al usar el compuesto obtenido de la fórmula (I). La reacción se puede realizar al usar los métodos conocidos por los expertos en la técnica, como esterificación, amidación, deshidratación ordinaria, y similares.

Posteriormente, serán descritos los métodos de preparación representativos para el compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción se puede también realizar con referencia a las Referencias anexas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestra más adelante. Además, dependiendo de los compuestos, el método de preparación puede ser realizado mientras que cambia la secuencia de los procesos de producción.

(Proceso de producción 1)

Fórmula Química 62



(29) (I)

El compuesto (I) de la presente invención se puede obtener mediante la condensación del compuesto (29) con guanidina en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, por sus siglas en inglés).

En esta reacción, se usan el compuesto (29) y la guanidina en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, y una mezcla de los mismos se agitaron en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 60°C, generalmente para aproximadamente 0.1 horas a 5 días, en un solvente el cual es inerte a la reacción, en presencia de CDI. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los

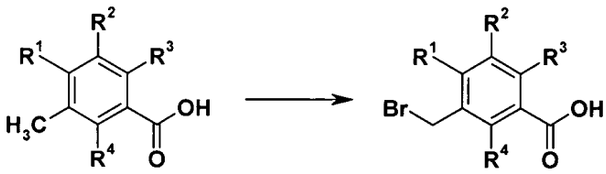
ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo, o agua, y una mezcla de los mismos. Puede ser en algunos casos ventajoso para el progreso de reacción sin obstáculos realizar la reacción en presencia de bases orgánicas como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, DBU, y similares, o bases inorgánicas como hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

[Documento]

Synthesis 2006, 4, 629-632

(Síntesis de la Materia Prima 1)

Fórmula Química 63



(1) (2)

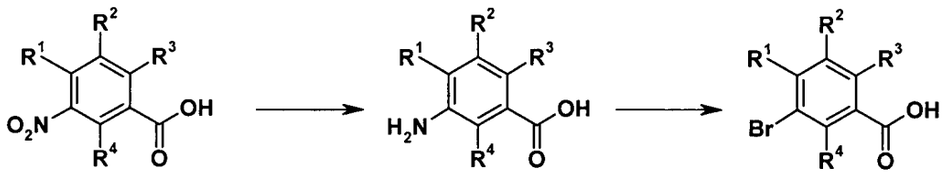
El compuesto (2) se puede obtener mediante la reacción de bromación del compuesto (1).

Para la reacción de bromación, se usan el compuesto (1) y un agente de bromación en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, y una mezcla de los mismos se agitaron en un intervalo de enfriamiento a la calentamiento y se sometieron a reflujo, preferiblemente a ° -20°C a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura de -10°C a 150°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 5 días, sin un solvente o en un solvente que sea inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está en particular limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes como metanol, etanol, terc-butanol, y similares, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Puede ser en algunos casos ventajoso que el progreso de reacción sin obstáculos realice la reacción en presencia de un ácido de Lewis como cloruro de aluminio ($AlCl_3$), trifluoruro de boro (BF_3), y similares, o un iniciador radical

como α,α-azobisisobutironitrilo (AIBN, por sus siglas en inglés) y similares. Los ejemplos del reactivo de bromación incluyen N-bromosuccinimida, además de bromo (Br_2).

(Síntesis de la Materia Prima 2)

Fórmula Química 64



(3) (4) (42)

El compuesto (4) se puede obtener mediante la reacción de reducción de un compuesto (3).

En esta reacción, el compuesto (3) es tratado al usar un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, o un catalizador metálico en una cantidad catalítica o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 80°C, generalmente durante aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, alcoholes como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos. Como el agente reductor, los agentes reductores de metal, como zinc, hierro, estaño, y similares, y los agentes reductores descritos en los documentos más adelante son adecuados. Alternativamente, en la reacción al usar un catalizador de metal como paladio, platino, y similares, se usa una atmósfera del gas de hidrógeno o formiato de amonio como una fuente se hidrógeno.

Documentos

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2ª Ed. (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª Ed., VCH Publishers, Inc., 1999

T. J. Donohoe, "Oxidation y Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science Publications, 2000

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª

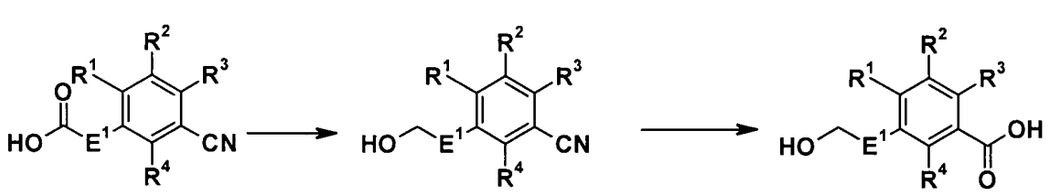
Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

El compuesto (42) puede ser obtenido al someter el compuesto (4) a la reacción de Sandmeyer.

En esta reacción, el compuesto (4) es convertido en una sal de diazonio mediante la reacción del compuesto (4) en presencia del haluro de hidrógeno y nitrito de sodio en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 80°C, generalmente durante aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, alcoholes como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos. Después, el compuesto (42) se puede obtener mediante la reacción de la sal de diazonio obtenida del compuesto (4) en presencia del haluro de cobre (I) en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, en un intervalo de la temperatura ambiente a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 80°C, generalmente durante aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, alcoholes como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, y una mezcla de los mismos. Además, los ejemplos del haluro de cobre (I) como se usa en la presente incluyen cloruro de cobre (I) y bromuro de cobre (I).

(Síntesis de la Materia Prima 3)

Fórmula Química 65



(donde E^1 representa un alquileno inferior el cual puede estar sustituido

que tiene un número de átomos de carbono uno menor que el de los átomos de carbono en un alquileno inferior el cual puede estar sustituido en E).

El compuesto (6) se puede obtener mediante la reacción de reducción del compuesto (5).

En esta reacción de reducción, el compuesto (5) se convierte en un éster o es tratado con CDI, y después es tratado con un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -78°C a 120°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, y una mezcla de los mismos. Como el agente reductor, se usan borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, o similares adecuadamente.

Un compuesto (7) se puede obtener mediante la reacción de hidrólisis de un compuesto (6).

En esta reacción de hidrólisis, el compuesto (6) es tratado con un ácido o una base en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de 25°C a 120°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, y una mezcla de los mismos. Como el ácido, por ejemplo, se usan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o similares adecuadamente. Como la base, se usan hidroxi de sodio, hidroxi de litio, o similares adecuadamente, y la reacción se realiza en presencia de peróxido de hidrógeno, puede ser ventajoso en la reacción para proceder suavemente.

Documentos

B. M. Trost, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, 1991

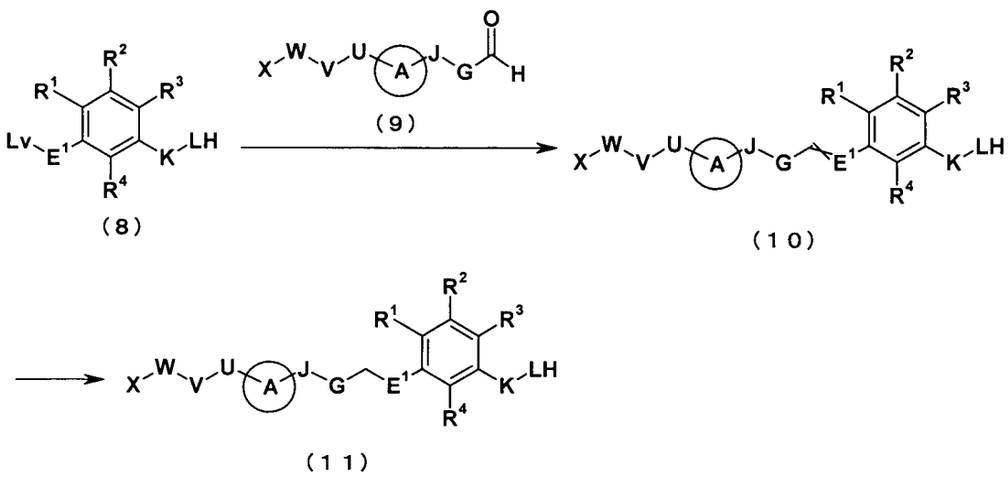
M. Hudlicky, "Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)", ACS, 1990

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 17 (2005)

(Maruzen)

(Síntesis de la Materia Prima 4)

Fórmula Química 66



(donde Lv representa un grupo saliente, K representa CH_2 o C(=O), y cuando K es C(=O), L representa O).

Un compuesto (10) puede ser sintetizado al someter el compuesto (8) a una reacción de Wittig. Aquí, los ejemplos del grupo saliente, Lv, incluyen halógeno, un grupo metansulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi, y similares.

En esta reacción, el compuesto (8) se convierte en una sal de fosfonio en presencia de un compuesto fosforoso en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 150°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como el compuesto fosforoso, por ejemplo, una sal de alquiltrifenilfosfonio se usa adecuadamente, y los ejemplos específicos del mismo incluyen cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, cloruro de (metiltiometil)trifenilfosfonio, y similares. Después de esto, la sal de fosfonio del compuesto (8) y el compuesto (9) se convierten en el compuesto (10) tratándolos en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 80°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la

presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen teres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Puede ser en algunos casos ventajoso que el progreso sin obstáculos de la reacción realice la reacción en presencia de una base como bis(trimetilsilil)amida de sodio, n-butillitio, terc-butóxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, y similares.

El compuesto (11) se puede obtener mediante la reacción de hidrogenación del compuesto (10).

En esta reacción, se agitó el compuesto (10) bajo una atmósfera de hidrógeno, preferiblemente a presión normal a 3 atmósferas, en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente a 50°C, generalmente mediante aproximadamente 1 hora a 5 días, en presencia de un catalizador metálico, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes como metanol, etanol, 2-propanol, y similares, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como el catalizador de metal, catalizadores de paladio como carbono de paladio, negro de paladio, hidróxido de paladio, y similares, catalizadores como una placa de platino, óxido de platino, y similares, catalizadores de níquel como níquel reducido, níquel de Raney, y similares, catalizadores de rodio como clororodio de tetraquistrifenilfosfina, y similares, o catalizadores de hierro como hierro reducido y similares se usan adecuadamente. En vez del gas de hidrógeno, ácido fórmico o formiato de amonio en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva se puede también usar como la fuente de hidrógeno, con relación al compuesto (10).

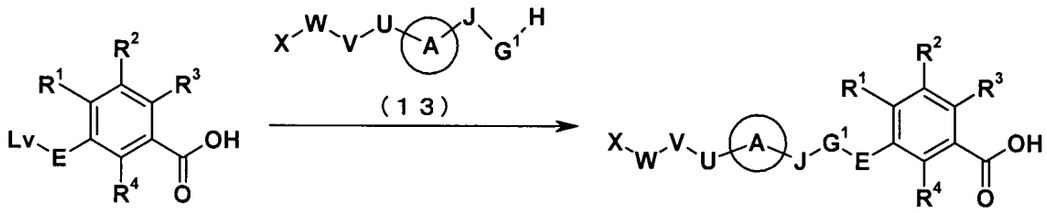
Documentos

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen)

(Síntesis de la Materia Prima 5)

Fórmula Química 67



(donde G^1 representa O, NH, N(alquilo inferior el cual puede ser sustituido)).

El compuesto (14) se puede obtener mediante la reacción de sustitución del compuesto (12) y del compuesto (13).

En esta reacción, se usan el compuestos (12) y el compuesto (13) en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva, se agitó una mezcla de los mismos en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y se sometió a reflujo, preferiblemente de 0°C a 200°C, y preferiblemente de 60°C a 150°C, generalmente durante 0.1 horas a 5 días en un solvente que es inerte a la reacción o sin un solvente. Esto es en algunos casos ventajoso que el progreso sin obstáculos de la reacción lleve a cabo la reacción bajo irradiación con microondas. El solvente usado en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen alcoholes como metanol, etanol, terc-butanol, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso en algunos casos que el progreso sin obstáculos de la reacción lleve a cabo la reacción en presencia de una base orgánica como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, o una base inorgánica como terc-butóxido de sodio, carbonato de potasio, bis(metilsilil)amida de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares.

Además, la reacción se puede llevar a cabo al usar un catalizador que no está en particular limitado, pero incluye catalizadores usados para la reacción de Ullmann, una reacción de Buchwald-Hartwig, o similares. El catalizador como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero

puede ser usada una combinación adecuada de tris(dibencilidenacetona)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, o similares con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (Xantfos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SFos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XFos), y similares.

Documentos

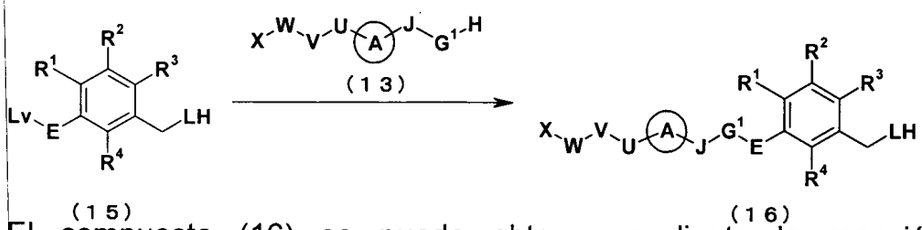
S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Grupo Preparations", 2ª Ed., Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

Síntesis 2006, 4, 629 a 632

(Síntesis de la Materia Prima 6)

Fórmula Química 68

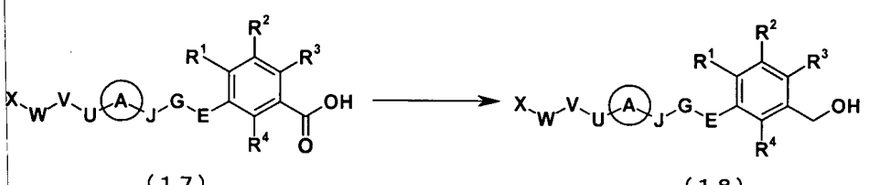


(15) (13) (16)

El compuesto (16) se puede obtener mediante la reacción de sustitución del compuesto (15) y del compuesto (13). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones como para la reacción de sustitución en la Síntesis de la Materia Prima 5.

(Síntesis de la Materia Prima 7)

Fórmula Química 69]

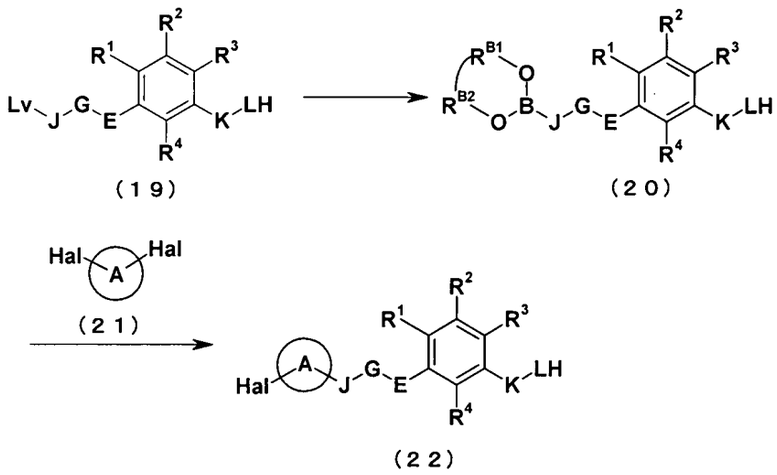


(17) (18)

El compuesto (18) se puede obtener mediante la reacción de reducción del compuesto (17). La presente reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones de la reacción en la Síntesis de la Materia Prima 3. Como el agente reductor en la presente reacción, pueden ser usados hidruro de aluminio y litio, borano, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, o similares.

(Síntesis de la Materia Prima 8)

Fórmula Química 70



(19) (20)

(21) (22)

(R^{B1} y R^{B2} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior, o R^{B1} y R^{B2} se combinan entre sí para representar un alquileno inferior).

El compuesto (20) se puede obtener mediante la reacción de formación del éster de boronato del compuesto (19).

Para la reacción, se agitó una mezcla del compuesto (19) y el reactivo para la formación del éster de boronato en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20°C a 60°C, generalmente por aproximadamente 0.1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un compuesto orgánico de metal. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, teres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, DMF, DMSO, EtOAc, acetonitrilo, agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del reactivo para la formación del éster de boronato incluyen borato de triisopropilo, borato de tributilo, y similares. Los ejemplos del compuesto de metal orgánico como se usa en la presente reacción incluyen compuestos de litio orgánico como de n-butillitio y similares.

Además, el compuesto (22) se puede obtener mediante la reacción de combinación del compuesto (20) y del compuesto (21).

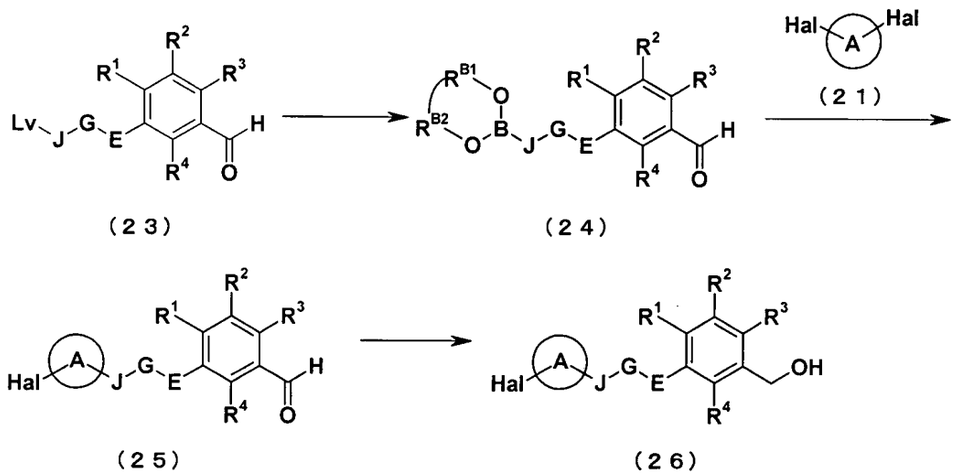
En esta reacción, se agitó una mezcla del compuesto (20) y el compuesto (21) en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y se sometió a reflujo, y preferiblemente 0°C a 80°C, en un solvente que es inerte a la reacción o sin

un solvente, generalmente durante 0.1 horas a 5 días. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres como dimetiléter, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de los mismos. Puede ser en algunos casos ventajoso que el progreso de reacción sin obstáculos realice la reacción en presencia de bases orgánicas como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, o bases inorgánicas como carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio, hidroxi de potasio, y similares.

Además, la reacción se puede también llevar a cabo al usar, por ejemplo, un catalizador usado para la reacción de combinación de Suzuki-Miyaura, pero no está limitado al mismo. El catalizador como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero pueden ser usados tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfenilfosfino)ferroceno]paladio (II), cloruro de bistrifenilfosfina-paladio (II), o similares. Además, la reacción de combinación se puede también llevar a cabo usar el paladio del metal (0).

(Síntesis de la Materia Prima 9)

Fórmula Química 71



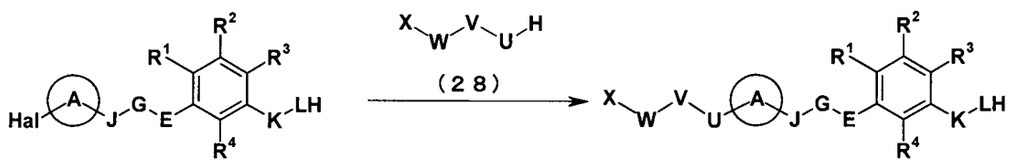
El compuesto (24) se puede preparar mediante la reacción de formación del éster de boronato del compuesto (23). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones de reacción como en la Síntesis de la Materia Prima 8 como se describe anteriormente.

El compuesto (25) se puede obtener mediante la reacción de combinación del compuesto (24) y del compuesto (21). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones de reacción como en la Síntesis de la Materia Prima 8 como se describe anteriormente.

Además, un compuesto (26) se puede obtener mediante la reacción de reducción del compuesto (25). En esta reacción de reducción, el compuesto (25) es tratado con un agente reductor en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -78°C a 120°C, generalmente mediante aproximadamente 0.1 horas a 3 días, en un solvente que es inerte a la reacción. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, y una mezcla de los mismos. Como el agente reductor, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, o similares se usan adecuadamente.

(Síntesis de la Materia Prima 10)

Fórmula Química 72

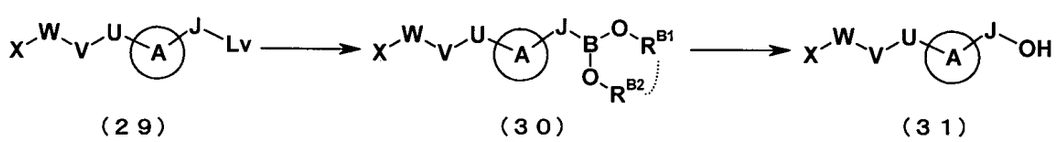


(27) (28) (29)

El compuesto (29) se puede obtener mediante la reacción de sustitución del compuesto (27) y del compuesto (28). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones de la reacción en la Síntesis de la Materia Prima 5.

(Síntesis de la Materia Prima 11)

Fórmula Química 73



(29) (30) (31)

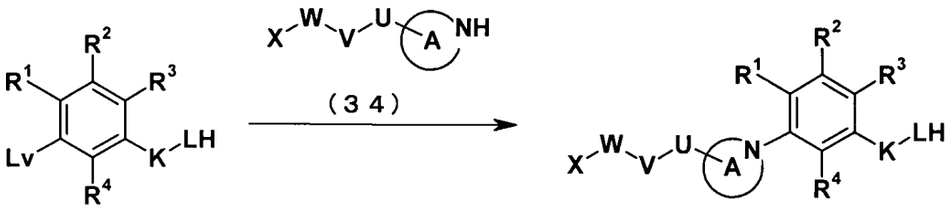
El compuesto (30) se puede preparar mediante la reacción de esterificación del ácido borónico del compuesto (29). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones de reacción como en la Síntesis de la Materia Prima 8 como se describe anteriormente.

El compuesto (31) se puede obtener mediante la reacción de hidrólisis del compuesto (30).

En esta reacción, se agitó una mezcla del compuesto (30) y agua en una cantidad equivalente o una cantidad excesiva en un intervalo de enfriamiento a calentamiento y se sometió a reflujo, preferiblemente de 0°C a 80°C, generalmente mediante aproximadamente 0.1 horas a 5 horas, en un solvente que es inerte a la reacción o sin un solvente. El solvente como se usa en la presente no está particularmente limitado, pero los ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, y similares, éteres como dimetiléter, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del oxidante incluyen perborato•hexahidrato de sodio, peróxido de hidrógeno acuoso, y similares.

(Síntesis de la Materia Prima 12)

Fórmula Química 74



(donde

Fórmula Química 75

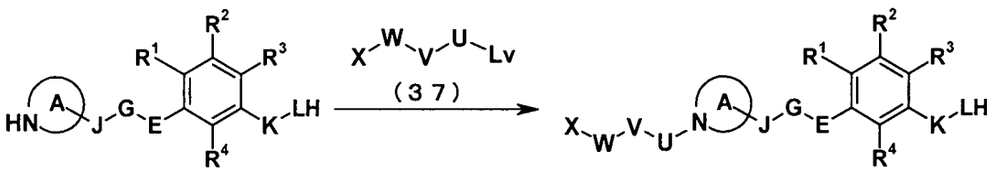


representa un grupo de heteroanillo que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido, y el sustituyente representa un sustituyente aceptable en el grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido en A).

El compuesto (35) se puede obtener mediante la reacción de sustitución del compuesto (33) y del compuesto (34). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones como para la reacción de sustitución en la Síntesis de la Materia Prima 5.

(Síntesis de la Materia Prima 13)

Fórmula Química 76

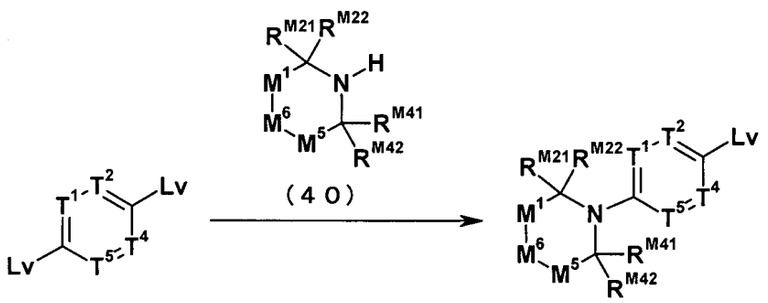


(36) (38)

El compuesto (38) se puede obtener mediante la reacción de sustitución del compuesto (36) y del compuesto (37). Esta reacción se puede llevar a cabo usar las mismas condiciones como para la reacción de sustitución en la Síntesis de la Materia Prima 5.

(Síntesis de la Materia Prima 14)

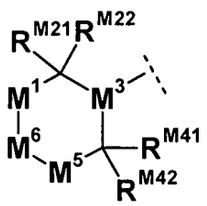
Fórmula Química 77



(39) (40) (41)

(donde en la fórmula:

Fórmula Química 78



,

M^1 es un enlace sencillo o $CR^{M11}R^{M12}$, M^3 es CR^{M31} o N, M^5 es un enlace sencillo o $(CR^{M51}R^{M52})_n$, M^6 es $CR^{M61}R^{M62}$, O, o NR^{M63}, donde o bien uno de M^3 y M^6 es N, R^{M11}, R^{M12}, R^{M21}, R^{M22}, R^{M31}, R^{M41}, R^{M42}, R^{M51}, R^{M52}, R^{M61}, R^{M62} y R^{M63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, halógeno, alquilo inferior el cual puede estar sustituido, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), o SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), o R^{M21} y R^{M31} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{M11} y R^{M12}, R^{M21} y R^{M22}, R^{M41} y R^{M42}, R^{M51} y R^{M52}, o R^{M61} y R^{M62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), y n es 1 o 2).

El compuesto (41) entre los compuestos (37) se puede obtener

mediante la reacción de sustitución del compuesto (39) y del compuesto (40). Esta reacción se puede llevar a cabo al usar las mismas condiciones como para la reacción de sustitución en la Síntesis de la Materia Prima 5.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden aislar y purificar como sus compuestos, sales, hidratos, solvatos libres, o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de la fórmula (I) pueden ser preparadas mediante realizar el tratamiento de una reacción formadora de sal convencional.

El aislamiento y la purificación son realizadas al emplear las operaciones químicas ordinarias como extracción, cristalización fraccionaria, varios tipos de cromatografía fraccionaria, y similares.

Varios isómeros pueden ser preparados al seleccionar un compuesto de inicio apropiado o ser separados al usar la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden obtener por medio de un método general para diseñar la resolución óptica de los productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionaria para inducir sales de diastereómero con bases o ácidos ópticamente activos, la cromatografía que usa una columna quiral o similares, y otras), y además, los isómeros se pueden también preparar a partir de un compuesto de inicio ópticamente activo apropiado.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmado mediante las pruebas mostradas más adelante.

Ejemplo de Prueba 1: Efecto inhibidor sobre la Actividad de Enzimática de la VAP-1 Humana (SSAO, por sus siglas en inglés)

Se midió una actividad enzimática de la VAP-1 humana (SSAO, por sus siglas en inglés) (referencia: J Exp Med. 6 de julio de 1998; 188(1): 17 a 27) mediante un ensayo enzimático de radioquímica que usa la ^{14}C-bencilamina como un sustrato artificial. Después de homogeneizar las células de CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresa establemente una enzima de la VAP-1 humana (SSAO, por sus siglas en inglés) en 50 mM de amortiguador de fosfato que contenía 1% de NP-40, una suspensión de enzima es obtenida tomando el sobrenadante obtenido mediante centrifugación. Se preincubó la suspensión de enzima con el compuesto de la presente invención en una microplaca de 96 pozos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se incubó la suspensión de enzima con ^{14}C-bencilamina (una concentración final de 1×10^{-5} moles/l) a un volumen final de 50 ml a 37°C

durante 1 hora. Se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de 2 moles/l (50 µl) de ácido cítrico. Se extrajeron los productos de oxidación directamente en 200 µl de un contador de centelleo de tolueno, y se midió la radiactividad con un espectrómetro de centelleo.

Ejemplo de Prueba 2: Efecto Inhibidor sobre la Actividad Enzimática de la VAP-1 de Rata (SSAO, por sus siglas en inglés)

Se midió una actividad enzimática de la VAP-1 de rata (SSAO, por sus siglas en inglés) (referencia: Biol Pharm Bull. marzo de 2005; 28(3): 413-8) mediante un ensayo enzimático de radioquímica que usa ^{14}C-bencilamina como un sustrato artificial. Después de homogeneizar las células de CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresan establemente una enzima de la VAP-1 de rata (SSAO, por sus siglas en inglés) en 50 mM de amortiguador de fosfato que contenía 1% de NP-40, una suspensión de enzima es obtenida tomando el sobrenadante obtenido mediante centrifugación. Se preincubó la suspensión de enzima con el compuesto de la presente invención en una microplaca de 96 pozos a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se incubó la suspensión de enzima con ^{14}C-bencilamina (una concentración final de 1×10^{-5} moles/l) a un volumen final de 50 ml a 37°C durante 1 hora. Se detuvo la reacción enzimática mediante la adición de 2 moles/l (50 µl) de ácido cítrico. Los productos de oxidación se extrajeron directamente en 200 µl de un contador de centelleo de tolueno, y se midió la radiactividad con un espectrómetro de centelleo.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Además, la actividad inhibidora se expresó como el valor CI_{50} (nmoles/l). Además, Ex en las tablas representa Ejemplo No.

Tabla 1

Ex	humano (nM)	rata (nM)
11	5.2	2.2
29	7.2	1.9
52	23	1.7
63	3.4	1.1
74	5.3	1.8
81	9.7	3.9
83	25	1.9

Ex	humano (nM)	rata (nM)
322	51	22
335	11	2
551	14	1.8
552	25	5.5
553	20	3
554	21	0.97
555	20	3.5

Ex	humano (nM)	rata (nM)
105	14	2.6
110	32	1.4
118	29	1.7
126	15	0.53
157	49	2.1
178	33	4.4
220	25	1
273	19	0.95
293	19	0.97
300	19	1.7
304	34	6.6
316	11	0.9

Ex	humano (nM)	rata (nM)
556	2.7	1.3
557	11	1.6
558	23	1.2
559	4.3	0.81
560	9	1.4
561	9.6	1.6
562	14	1.4
563	20	1.5
564	19	1.5
565	19	2.5
566	6.3	1.2
567	4.3	0.81

A partir de estas prueba, se confirmado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora extremadamente alta en la VAP-1 humana y de rata.

Ejemplo de Prueba 3: Efecto Inhibidor sobre la Actividad Enzimática de la VAP-1 de rata (SSAO, por sus siglas en inglés) en Plasma de Rata

Se sometieron a ayuno las ratas macho Wistar de ocho semanas a doce semanas durante 20 horas, y se administraron oralmente con un fármaco de prueba (0.3 mg/1 kg). La colección de sangre de heparina de la vena de la cola se realizó inmediatamente antes de la administración, y a 1 h, 3 h, 6 h, 12 h, o 24 h después de la administración. Se sometió la sangre resultante a centrifugación a 14000 rpm durante 5 minutos para separar el plasma, y se midió la actividad enzimática de VAP-1 en el plasma resultante mediante un método de ensayo de radio-enzima.

Para el método de ensayo de radio-enzima, se hizo reaccionar la ^{14}C-bencilamina que es un sustrato sintético (10 μM) con el plasma resultante a 37°C, y se extrajo el metabolito resultante con una mezcla de tolueno/acetato de etilo. Se midió la radiactividad y se tomó como una actividad enzimática

de VAP-1 en el plasma. Se calculó el efecto del fármaco de prueba de la relación inhibidora (%) de la actividad de VAP-1 después de la administración del fármaco de prueba con relación a la actividad de VAP-1 en el plasma inmediatamente antes de la administración. Además, Ex en las tablas representa Ejemplo No.

Documento de Referencia: Diabetology (1997) 40 1243-1250

Tabla 2

Ex	Relación de Inhibición (%)				
	1h	3h	6h	12h	24h
11	64	70	63		12
29	46	60	58		22
52	90	68	52	37	
63	83	87	80	68	
74	79	74	81		40
81	78	78	78	53	

Ex	Relación de Inhibición (%)				
	1h	3h	6h	12h	24h
83	34	66	86	53	
105	22	38	31		6
110	96	96	95		75
118	87	86	88		59
126	98	97	97		69
157	95	91	80		39
178	63	73	67	80	
220	80	80	84		27
273	55	74	54		19
293	59	83	72		60
300	92	93	88		85
304	52	56	56		18
316	91	99	98	91	
322	40	55	50	38	
335	82	84	86	83	
551	68	59	51		5
552	93	81	75		24
553	67	57	50		40
554	99	100	87		72
555	67	69	54		27
556	55	70	46		19
557	53	71	56		22
558	84	87	81		62
559	86	89	82		59
560	89	91	84		58
561	91	92	85		64
562	79	81	78		37
563	69	77	70		43
564	89	90	85		59
565	77	83	71		47
566	75	74	70		38
567	86	89	82		59

Ejemplo de Prueba 4: Efecto sobre albuminuria en Ratas con Diabetes Mellitus

Ratas SD de siete a ocho semanas (que tienen pesos de hasta 200 a 250 g durante el ayuno) se usaron y se ayunaron durante 20 horas, y después se administraron intraperitonealmente con 60 mg/ml/kg de estreptozotocina (STZ, por sus siglas en inglés) preparada con 2 mmol/l de un amortiguador del ácido cítrico (pH 4.5). Al mismo tiempo, las ratas de control se inyectaron con la misma cantidad de 2 mmol/l de un amortiguador del ácido cítrico (pH 4.5). Se midió el valor de glucosa en sangre al usar un método colorimétrico, y las ratas que habían mostrado un valor de 350 mg/dl de niveles de glucosa en sangre el día 3 después del tratamiento con STZ se diagnosticaron con diabetes mellitus.

La sustancia de prueba se dio diariamente durante 4 semanas después del tratamiento con STZ. Después de 4 semanas del tratamiento con la sustancia de prueba, se realizó la recolección de orina de 24 horas al usar jaulas metabólicas.

Las cantidades de excreción de albúmina urinaria después de 4 semanas fueron 67 (mg/gCr) y 236 (mg/gCr) con el grupo de control y el grupo tratado con STZ, respectivamente, y la cantidad de excreción de albúmina urinaria del grupo tratado con STZ aumentó 3.5 veces que la del grupo de control. Por una parte, como un resultado de la administración oral del compuesto del Ejemplo 11 en la cantidad de 0.3 mg/kg una vez diariamente, una cantidad de excreción de albúmina urinaria fue 103 (mg/gCr), la cual disminuyó a 1.5 veces que la del grupo de control.

Además, en la prueba con el compuesto del Ejemplo 557, la cantidad de excreción de albúmina urinaria después de 4 semanas fue 45 (mg/gCr) y 234 (mg/gCr) con el grupo de control y el grupo tratado con STZ, respectivamente, y la cantidad de excreción de albúmina urinaria del grupo tratado con STZ se aumentó a 5.2 veces que la del grupo de control. Por una parte, como un resultado de la administración oral del compuesto del Ejemplo 557 en la cantidad de 0.3 mg/kg una vez diariamente, la cantidad de excreción de albúmina urinaria fue 105 (mg/gCr), la cual se disminuyó a 2.3 veces que la del grupo de control.

Ejemplo de Prueba 5: Efecto sobre la Permeabilidad de los Ojos en Ratas con Diabetes Mellitus

Ratas Largo-Evans de siete semanas (que tienen pesos de hasta 200 a

250 g durante ayuno) se usaron y ayunaron durante 20 horas, y después se administraron intraperitonealmente con 60 mg/ml/kg de estreptozotocina (STZ, por sus siglas en inglés) preparada con 2 mmol/l de un amortiguador del ácido cítrico (pH 4.5). Al mismo tiempo, las ratas de control se inyectaron con la misma cantidad de 2 mmol/l de un amortiguador del ácido cítrico (pH 4.5). El valor de glucosa en sangre se midió al usar un método colorimétrico, y las ratas que habían mostrado un valor de 350 mg/dl de niveles de glucosa en sangre el día 3 después del tratamiento con STZ se diagnosticaron con diabetes mellitus.

La sustancia de prueba se dio diariamente durante 2 semanas después del tratamiento con STZ. Después de 2 semanas del tratamiento con la sustancia de prueba, la permeabilidad vascular retiniana se examinó después de 24 horas a partir de la fecha de la administración final. La permeabilidad retiniana se examinó en base de la salida de tinte en la retina después de 2 h de la administración de la vena de la cola de 40 mg/ml/kg de la solución de Colorante Azul de Evans. La permeabilidad como un índice de la evaluación se expresó en la relación de la concentración retiniana/concentración en plasma del Colorante Azul de Evans. La medición de la concentración del Colorante Azul de Evans se realizó al medir la absorbencia al usar un lector de placa.

Después del resultado de las pruebas anteriores, se confirmado que algunos de los compuestos de la fórmula (I) constantemente exhibieron una actividad e VAP-1 en sangre en la prueba de administración oral con las ratas. Por lo tanto, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con VAP-1 o similares.

En la presente especificación, se realizó la medición del análisis térmico en el siguiente orden.

(Calorimetría de Barrido Diferencial (Análisis de DSC))

El análisis de DSC se realizó al usar un Q1000 manufacturado por TA Instruments. Aproximadamente se cargaron 2 mg de una muestra en una bandeja de muestra hecha de aluminio exclusivamente usada, y el cambio en la cantidad de calor generada entre la muestra y una referencia (una bandeja de muestra de aluminio vacía), con un intervalo de medición de la temperatura ambiente a 300°C bajo una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) y temperatura que elevaba el índice de 10°C/min se midió y registró continuamente. Además, los dispositivos que incluyen el procesamiento de

datos se manejaron de acuerdo con los métodos y los procedimientos como las instrucciones de cada dispositivo.

Además, el término "alrededor" como se usa en los valores de la temperatura de inicio endotérmico en DSC se entiende en gran parte los valores de la temperatura del inicio endotérmico (iniciación de extrapolación), preferiblemente, se entiende que los valores no son más o menos que los valores por 2°C, y preferiblemente, se entiende que los valores no son más o menos que los valores por 1°C.

Una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como un ingrediente activo se puede preparar al usar los excipientes que se usan generalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores para preparaciones farmacéuticas, y similares de acuerdo con los métodos usados generalmente.

La administración se puede lograda ya sea mediante la administración oral a través de tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o la administración parenteral, como inyecciones como inyecciones intraarticulares, intravenosas, e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas para los ojos, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores, y similares.

La composición sólida para el uso en la administración oral se usa en la forma de tabletas, polvos, gránulos, o similares. En tal composición sólida, uno o más ingredientes activos se mezclan con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, como un lubricante, un agente desintegrante, un estabilizador, o un agente asistente de solubilidad. Si es necesario, las tabletas o las píldoras se pueden recubrir con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para la administración oral contiene emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y también contiene generalmente diluyentes inertes usados, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede también contener agentes auxiliares, como un agente asistente de solubilidad, un agente humectante, y un agente de suspensión, dulcificantes, sabores, aromáticos, o antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. El solvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del solvente no acuoso incluyen alcoholes como etanol. Tal composición puede además contener un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente de dispersión, un estabilizador, o un auxiliar solubilizante. Éstos son esterilizados, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, al mezclar un bactericida, o irradiación. Además, éstos pueden también ser usados al preparar una composición sólida estéril, y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o un solvente estéril para inyección antes de su uso.

El agente para uso externo incluye pomadas, yesos, cremas, jaleas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, pomadas para los ojos, y similares. Los agentes contienen generalmente bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones usadas, y similares.

Como los agentes transmucosales como un inhalador, se usa un agente transnasal, y similares, éstos en la forma de estado sólido, líquido, o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y también un agente ajustador de pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un agente espesante, o similares se pueden agregar apropiadamente al mismo. Para su administración, puede ser usado un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o como un polvo de la mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, al usar un dispositivo o un pulverizador conocido, como un dispositivo de inhalación de administración medido, y similares. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para el uso de administración única o múltiple, y un polvo seco o puede ser usada una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma como un aerosol presurizado el cual usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado como clorofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

En la administración oral, la dosis diaria es generalmente de

aproximadamente 0.001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0.1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0.1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0.0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces un día. Además, se administra un agente transmucosal en una dosis de aproximadamente 0.001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces un día. La dosis es decidida apropiadamente en respuesta al caso individual tomando los síntomas, la edad, y el género, y similares en consideración.

El compuesto de la fórmula (I) se puede usar en combinación con varios agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades para las cuales el compuesto de la fórmula (I) se considera ser efectivo, como se describe anteriormente. La preparación combinada se puede administrar simultáneamente, o por separado y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administrarán simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden preparar individualmente.

Ejemplos

Posteriormente, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) serán descritos más detalladamente con referencia a los Ejemplos. Además, la presente invención no se limita solamente a los métodos de preparación de los Ejemplos específicos y los Ejemplos de Preparación se muestran más adelante, pero el compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes a un experto en la técnica.

Además, las siguientes abreviaturas se pueden usar en algunos casos en los Ejemplos, los Ejemplos de Preparación, y las Tablas más adelante.

Rf: No. de Ejemplo de Preparación,

Ex: No. de Ejemplo,

Datos: Datos fisicoquímicos,

ESI+: representa los valores m/z en ESI-MS (iones positivos), y que representan los picos de $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario,

APCI/ESI+: representa los valores m/z en APCI-MS (iones positivos) y ESI-MS (iones positivos), y que representan los picos de $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario,

FAB+: representa los valores m/z en FAB-MS (iones positivos), y que

representan los máximos de $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario,

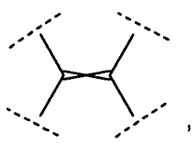
E-I: representa los valores m/z en EI-MS (iones positivos), y que representan los máximos [M] a menos que se especifique lo contrario,

RMN-DMSO-d_6: δ (ppm) en ^{1}H-RMN en DMSO-d_6,

RMN-$CDCl_3$: δ (ppm) en ^{1}H-RMN en $CDCl_3$,

en la presente especificación, en la fórmula:

Fórmula Química 79



,

el enlace doble indica que existe una mezcla de isómeros de isómeros E e isómeros Z,

Estructura: Fórmula estructural (Un cado donde HCl, PA, o L-TA se describe en la fórmula estructural se entiende que el compuesto forma una sal con el ácido. Además, un caso donde está presente un número antes de que el ácido signifique que el compuesto forma una sal que tiene una valencia con este número, por ejemplo, 2HCl se entiende la formación del diclorhidrato).

cis: indican que una estructura estérica en la fórmula estructural está en la configuración cis,

trans: indica que una estructura estérica en la fórmula estructural está en la configuración trans,

Syn: método de preparación (en el cuál el número solo muestra que el compuesto está preparado por el mismo método de preparación como el compuesto que tiene el No. de Ejemplo y R prefijado antes de que el número de muestra que el compuesto se preparó mediante el mismo método de preparación como el compuesto que tiene el compuesto que tiene No. de Ejemplo de Preparación),

L-TA: ácido L-tartárico,

HCl: ácido clorhídrico,

PA: ácido fosfórico,

Boc: grupo terc-butoxicarbonilo,

CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

DMSO: dimetilsulfóxido,

THF: tetrahidrofurano,

EtOAc: acetato de etilo,

$MgSO_4$: sulfato de magnesio anhidro,

DMF: N,N-dimetilformamida,

Na_2SO_4: sulfato de sodio anhidro,

MeOH: metanol,

EtOH: etanol

$CHCl_3$: cloroformo,

NMP: N-metil-2-pirrolidona,

WSC: 1 (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida,

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol,

TEA: trietilamina,

DIPEA: diisopropiletilamina,

MeCN: acetonitrilo,

TFA: ácido trifluoroacético,

DME: 1,2-dimetoxietano,

DBU: diazabicicloundeceno,

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio,

BINAP: 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfina),

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibencilidenacetona)dipaladio,

NaBH4: borohidruro de sodio,

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo,

DCE: 1,2-dicloroetano,

MsCl: cloruro de metansulfonilo,

TBSCl: terc-butildimetilclorosilano,

Boc_2O: di-terc-butildicarbonato,

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina,

$iPrNH_2$: isopropilamina,

NaH: hidruro de sodio (55% suspendido en aceite),

NaOH: hidroxi de sodio,

IPA: alcohol isopropílico,

$NaHCO_3$: hidrógeno carbonato de sodio,

CH_2Cl_2: diclorometano,

NH_3: amoníaco,

M: moles/l.

Ejemplo de Preparación 12

Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (36 mg) y carbonato de sodio (330 mg) a una mezcla de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoboran-2-il)fenil]morfolina (300 mg), (3-bromofenilo)metanol (233 mg), DME (6 ml), y

agua (3 ml), seguido por agitación a 80°C durante la noche, y a continuación, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se agregaron agua y $CHCl_3$ al residuo obtenido, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano/$CHCl_3$) para obtener [4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il]metanol (242 mg).

Ejemplo de Preparación 32

Bajo una atmósfera de argón, se agregaron carbonato de sodio (1000 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (170 mg) a una mezcla de ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (700 mg), 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg), tolueno (15 ml), y EtOH (5 ml), seguido por agitación a 80°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH, y se agregó $NaBH_4$ (120 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y a continuación se agregaron EtOAc y agua a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (637 mg).

Ejemplo de Preparación 33

Se mezcló (3-bromofenil)metanol (10 g) con dioxano (100 ml), y se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (15 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1.2 g), y acetato de potasio (15.8 g) al mismo, seguido por agitación a 80°C durante 1 día. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil]metanol (12.5 g).

Ejemplo de Preparación 38

Se agitó una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (2 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2.5 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (180 mg), acetato de potasio (2.5 g), y dioxano (20 ml) a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (10 ml) y agua (10 ml), y se agregó perborato de sodio•trihidrato (3.5 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después, se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado al mismo. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ol (610 mg).

Ejemplo de Preparación 39

Se agregó carbonato de calcio (11 g) a una mezcla de [3-(bromometil)fenil]acetato de etilo (4.56 g), dioxano (70 ml) y agua (10 ml), seguido por agitación a 80°C durante 6 hours. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (50 ml), y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (35 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1 M (35 ml) a la mezcla de reacción, seguido por concentración bajo presión reducida. Se agregaron MeOH y Na_2SO_4 al residuo obtenido, y se eliminó la materia insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener ácido [3-(hidroximetil)fenil]acético (1.9 g).

Ejemplo de Preparación 14

Al usar [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (6.5 g) como un materia prima y carbonato de cesio como una base bajo las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo de Preparación 228, se preparó benzoato de 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidin-4-ilo (4.5 g).

Ejemplo de Preparación 42

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (2 g) y piperidina-4-carboxilato de etilo (16 g) con tolueno (30 ml), y se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (150 mg), BINAP (300 mg), y carbonato de cesio (3.2 g) a los mismos, seguido por agitación a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc a la misma, seguido por filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, el residuo después de mezcló con THF (30 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (12 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla de reacción EtOAc y agua, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidina-4-carboxilato de etilo (1.02 g).

Ejemplo de Preparación 44

Se mezcló [(3-etinil-2-fluorobencil)oxi]dimetilsilano de terc-butilo (1 g) con THF (20 ml), y se agregó una solución de n-butillitio/hexano 1.65 M (2.5 ml) gota a gota al mismo a -78°C, seguido por agitación a -78°C durante 30 minutos. Se agregó cloroformiato de bencilo (774 mg) gota a gota al mismo a la misma temperatura, seguido por agitación durante la noche mientras se eleva la temperatura a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado al mismo a 0°C, seguido por extracción con $CHCl_3$. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]prop-2-ionato de bencilo (1.41 g).

Ejemplo de Preparación 45

Se mezcló {2-[(cloroacetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etil}carbamato de terc-butilo (6.86 g) con THF (70 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (1.4 g) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, seguido por extracción con $CHCl_3$. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna

de gel de sílice (EtOAc/hexano/MeOH) para obtener 3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5.25 g).

Ejemplo de Preparación 48

Al usar yoduro de ({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}metil)(trifenil)fosfonio (6.0 g) como un materia prima y bis(trimetilsilil)amida de litio como una base bajo las mismas condiciones como en el Ejemplo de Preparación 581, se preparó 4,4'-(Z)-eteno-1,2-diildipiperidina-1-carboxilato de bencil-terc-butilo (2.5 g).

Ejemplo de Preparación 50

Se mezcló bromuro de 1-bencil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridinio (1.9 g) con MeOH (35 ml), y se agregó $NaBH_4$ (850 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetona (6 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agregó carbono activado (1 g) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregaron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio al residuo obtenido, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con MeOH (35 ml), y se agregaron formiato de amonio (3 g) y 10% de carbono de paladio (400 mg) al mismo, seguido por agitación a 50°C durante 4 horas y filtración al usar Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregaron EtOAc y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio al residuo, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piperidina (1.01 g).

Ejemplo de Preparación 54

Se mezcló 4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridina (1.1 g) con THF (12 ml), y se agregó bromuro de bencilo (1.4 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener bromuro de 1-bencil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridinio (1.9 g).

Ejemplo de Preparación 57

Se mezclaron ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (4 g), THF (55 ml), y terc-

butanol (55 ml), y se agregaron Boc_2O (7.5 g) y DMAP (1.0 g) a los mismos a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el solvente bajo presión reducida, y se agregaron EtOAc y agua al mismo. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-metilbenzoato de terc-butilo (5.46 g).

Ejemplo de Preparación 58

Se mezclaron 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.0 g) y piridin-4-ol (1.8 g) con THF (50 ml), y se agregó trifenilfosfina (6.23 g) a los mismos. Se agregó una solución de DIAD/tolueno 1.9 M (12.5 ml) gota a gota, seguido por agitación a 55°C durante la noche. Se agregaron trifenilfosfina (5 g) y una solución de DIAD/tolueno 1.9 M (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 55°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se llevó a cabo una operación de separación de líquido mediante la adición de EtOAc y ácido clorhídrico 0.5 M. Se ajustó la capa acuosa a un pH de alrededor de 10 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 4 M, y se extrajo con $CHCl_3$. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 3-(piridin-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.2 g).

Ejemplo de Preparación 60

Se mezclaron 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidin-4-ol (200 mg) y piridin-4-ol (65 mg) con THF (3 ml), y se agregó trifenilfosfina (250 mg) al mismo. Se agregó una solución de DIAD/tolueno 1.9 M (0.5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 55°C durante la noche. Después, se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron dietiléter y ácido clorhídrico 1 M a la misma. Se separó la capa orgánica mediante una operación de separación de líquido, y se lavó la capa acuosa con dietiléter dos veces de nuevo. Se ajustó la capa acuosa a un pH de alrededor de 10 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 4 M, y se extrajo con $CHCl_3$. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el

residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener {2-fluoro-3-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]fenil}metanol (84 mg).

Ejemplo de Preparación 62

Se mezcló 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g) con THF (30 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (600 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (2.5 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con DCE (30 ml), y se agregó TFA (15 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 3-(benciloxi)azetidina (2.2 g).

Ejemplo de Preparación 63

Se mezclaron 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g), 2-metilpiridin-3-ol (500 mg), carbonato de potasio (1.7 g), y DMF (10 ml), seguido por agitación a 100°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con DCE (10 ml), y se agregó TFA (4.5 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M a la misma, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-metil-3-(piperidin-4-iloxi)piridina (355 mg).

Ejemplo de Preparación 67

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (500 mg) con dioxano (15 ml), y se agregaron 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (399 mg), acetato de paladio (35 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (147 mg), y fosfato de potasio (981 mg) al mismo, seguido por agitación a 100°C durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se filtró mediante la adición de $CHCl_3$ y

Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 5-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}piridina-2-carboxilato de metilo (310 mg).

Ejemplo de Preparación 69

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (908 mg) con diclorometano (15 ml), y se agregaron TEA (1.1 g), DMAP (799 mg), y MsCl (749 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y EtAOc a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre carbonato de sodio anhidro. Se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 1'-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridina (477 mg).

Ejemplo de Preparación 70

Se agregó dioxano (12 ml) a una mezcla de 5-yodo-2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidina (1.14 g), 3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (941 mg), ciclohexano-1,2-diamina de rel-(1R,2R)-N,N'-dimetilo (223 mg), yoduro de cobre (149 mg), y fosfato de potasio (2.5 g), seguido por agitación a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se filtró mediante la adición de $CHCl_3$ y Celite, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (EtOAc/hexano) para obtener 4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (867 mg).

Ejemplo de Preparación 81

Se mezcló 2-fluoro-4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-carboaldehído (288 mg) con THF (3 ml), y se agregó $NaBH_4$ (40 mg) al mismo. Se agregó MeOH (3 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-4'-(morfolin-4-il)bifenil-3-il]metanol (290 mg).

Ejemplo de Preparación 135

Se mezcló [3-(2-cloropirimidin-5-il)fenil]metanol (200 mg) con DMF (4

ml), y se agregaron clorhidrato de 4-metoxipiperidina (180 mg) y carbonato de potasio (500 mg) al mismo, seguido por agitación a 70°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {3-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (249 mg).

Ejemplo de Preparación 159

Se mezcló 5-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-iltrifluorometansulfonato (200 mg) con DMF (4 ml), y 1-acetilpiperazina (72 mg) y se agregaron carbonato de potasio (300 mg) al mismo, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron agua y EtOAc al residuo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, después se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF, y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano/MeOH/$CHCl_3$) para obtener 1-[4-(5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etanona (133 mg).

Ejemplo de Preparación 162

Se mezcló 3-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (1.41 g) con THF (20 ml), y se agregó borohidruro de litio (260 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron una solución saturada de cloruro de amonio y EtOAc a la mezcla de reacción a 0°C. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-(2-hidroxietil)benzoato de etilo (824 mg).

Ejemplo de Preparación 163

Se mezcló 2,5-dibromo-1,3-tiazol (500 mg) con morfolina (2 ml), seguido por agitación a 60°C durante 5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 1 hora, y se recolectó la materia

insoluble resultante mediante filtración, seguido por lavado con agua, para obtener 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)morfolina (475 mg).

Ejemplo de Preparación 174

Se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a diclorhidrato de [3-(piperazin-1-il)fenil]metanol (240 mg) para llevar a cabo la separación de líquido. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con diclorometano (5 ml), y se agregaron tetrahidro-4H-piran-4-ona (100 mg) y acético ácido (168 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (576 mg) a la mezcla de reacción a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron agua y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se ajustó la capa acuosa a un pH de 8 a 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener {3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (45 mg).

Ejemplo de Preparación 177

Se mezcló 1-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidina-4-carboxilato de etilo (1.4 g) con THF (10 ml) y EtOH (15 ml), y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (5.8 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recolectó la materia insoluble mediante filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregaron agua y ácido clorhídrico 1 M (5.8 ml) al residuo obtenido a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener ácido 1-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidina-4-carboxílico (1.29 g).

Ejemplo de Preparación 182

Se mezcló (3-bromofenil)metanol (500 mg) con DMF (10 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) al mismo a 0°C, seguido por agitación durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se agregó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (520 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se

concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/hexano) para obtener 1-bromo-3-{[(4-metoxibencil)oxi]metil}benceno (801 mg).

Ejemplo de Preparación 228

Se mezcló [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (300 mg) con tolueno (6 ml), y se agregaron 1-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (200 mg), $Pd_2(dba)_3$ (43 mg), BINAP (88 mg), y terc-butóxido de sodio (135 mg) al mismo, seguido por agitación a 80°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se llevó a cabo la filtración mediante la adición de $CHCl_3$ y Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano/28% de amoniaco acuoso/MeOH/) para obtener 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-4-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (259 mg).

Ejemplo de Preparación 285

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (800 mg) y 4-(azetidin-3-iloxi)piridina (268 mg) con tolueno (6 ml), y se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (80 mg), BINAP (160 mg), y terc-butóxido de potasio (300 mg) a los mismos, seguido por agitación a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc al mismo, seguido por llevar a cabo la filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con THF (6 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (3 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla de reacción una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio y $CHCl_3$, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {2-fluoro-3-[3-(piridin-4-iloxi)azetidin-1-il]fenil}metanol (335 mg).

Ejemplo de Preparación 290

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron 4-(5-bromopirimidin-2-il)morfolina (700 mg) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) con tolueno (10 ml), y se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (130 mg), BINAP (260 mg), y terc-butóxido de potasio (500 mg) a los mismos, seguido por agitación a 90°C

durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (10 ml), y se agregó cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (7 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-[5-(piperazin-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (239 mg).

Ejemplo de Preparación 294

Se mezcló 1-(3-{[(4-metoxibencil)oxi]metil}fenil)-4-(piridin-4-il)piperazina (308 mg) con diclorometano (2 ml), y se agregó TFA (1 ml) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se agregaron al residuo obtenido una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico para obtener {3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (167 mg).

Ejemplo de Preparación 297

Se mezcló (3-bromofenil)metanol (5.0 g) con THF (60 ml), y se agregaron TBSCl (5.0 g) e imidazol (3 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron agua y EtOAc a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [(3-bromobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (8.0 g).

Ejemplo de Preparación 301

Se mezcló [(3-bromobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (860 mg) con THF (10 ml), seguido por enfriamiento a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se agregó una solución de n-butillitio/hexano 1.60 M (1.8 ml) gota a gota al mismo, seguido por agitación a -78°C durante 10 minutos, y después se agregó 2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboaldehído (500 mg) al mismo. Se

entibió la mezcla a 0°C durante 1 hora y después se agitó de nuevo a 0°C durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil][2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metanol (914 mg).

Ejemplo de Preparación 302

Se mezclaron [3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil][2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metanol (400 mg), trimetilsilano (364 mg), y TFA (4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y Se agregaron EtOAc y agua al residuo obtenido. Se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (3-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metil}fenil)metanol (39 mg).

Ejemplo de Preparación 304

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (355 mg) con IPA (4.5 ml), y se agregaron clorhidrato de 4-cloro-pirimidina (150 mg) y TEA (302 mg) al mismo, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y a continuación, se concentró bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($MeOH/CHCl_3$) para obtener 4-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidina (391 mg).

Ejemplo de Preparación 305

Se mezcló 2-fluoro-3-({[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]oxi}metil)benzoato de etilo (375 mg) con tolueno (5 ml), seguido por enfriamiento a 0°C. Se agregó una solución hidruro de diisobutilaluminio/tolueno 1.01 M (3 ml) gota a gota al mismo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se sometió la mezcla de reacción a separación de a líquido mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 M y tolueno. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-3-({[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]oxi}metil)fenil]metanol (282 mg).

Ejemplo de Preparación 306

Se mezcló 1-(6-cloropiridazina-3-il)azetidin-3-ol (599 mg) con DMF (6 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (211 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 10 minutos. Después, se agregó yoduro de metilo (916 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron a la mezcla de reacción agua, EtOAc, y $CHCl_3$, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, después se secó sobre Na_2CO_3 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-cloro-6-(3-metoxiazetidin-1-il)piridazina (323 mg).

Ejemplo de Preparación 307

Se mezcló 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g) con DMF (15 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (300 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción 1-bromo-3-metoxipropano (1.0 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se agregaron EtOAc y agua al residuo obtenido, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (10 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (10 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(3-metoxipropoxi)piperidina (302 mg).

Ejemplo de Preparación 309

Se mezcló ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (8.0 g) con EtOH (100 ml), y se agregó ácido sulfúrico concentrado al mismo, seguido por agitación a 90°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se agregaron EtOAc y agua al mismo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, después se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-fluoro-3-metilbenzoato de etilo (7.84 g).

Ejemplo de Preparación 336

Se mezclaron ácido 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidina-4-carboxílico (100 mg) y morfolina (50 mg) con DCE (3 ml), y se agregaron

clorhidrato de WSC (140 mg) y HOBt (95 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener {1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidin-4-il}(morfolin-4-il)metanona (126 mg).

Ejemplo de Preparación 341

Se mezclaron (2-fluoro-3-{4-[2-(piperidin-4-il)etil]piperidin-1-il}fenil)metanol (200 mg) y ácido acético (63 mg) con DCE (3 ml), y se agregaron clorhidrato de WSC (220 mg) y HOBt (155 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se sometió la capa orgánica a separación de líquido y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con MeOH (3 ml), y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (1 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 1-[4-(2-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidin-4-il}etil)piperidin-1-il]etanona (211 mg).

Ejemplo de Preparación 343

Se mezclaron 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina (150 mg) y ácido ciclohexancarboxílico (82 mg) con DCE (3.6 ml), y se agregaron clorhidrato de WSC (125 mg) y HOBt (85 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (3.6 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.85 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron EtOAc y una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo

presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener ciclohexil[4-({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)piperidin-1-il]metanona (148 mg).

Ejemplo de Preparación 347

Se mezcló 1-(3-bromofenil)metanamina (10 g) con THF (100 ml), y se agregó Boc_2O (12.9 g) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener (3-bromobencil)carbamato de terc-butilo (15.0 g).

Ejemplo de Preparación 376

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-3-metoxiazetidina (121 mg) con THF (4 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.8 ml) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener [2-fluoro-3-(3-metoxiazetidin-1-il)fenil]metanol (72 mg).

Ejemplo de Preparación 478

Se mezcló 4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.42 g) con MeOH (20 ml) y THF (20 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/EtOAc 4 M (10 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche y después de agitar durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con EtOAc para obtener diclorhidrato de 4-[5-(piperazin-1-il)pirimidin-2-il]morfolina (1.15 g).

Ejemplo de Preparación 508

Se mezcló 4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (352 mg) con EtOH (5 ml), y se agregó cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (3 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se agregaron EtOH y carbonato de potasio a la misma, seguido por agitación a 60°C durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se mezcló la mezcla de reacción con THF (5 ml), y se agregaron TBSCl (450 mg) e imidazol (210 mg)

a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidina (271 mg).

Ejemplo de Preparación 514

Se mezcló 4-{5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]pirimidin-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg) con MeOH (1.7 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/EtOAc 4 M (0.17 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron 10% de MeOH/$CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio al residuo. Después, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se agregó 10% de MeOH/$CHCl_3$ al residuo obtenido, seguido por agitación durante 30 minutos. Se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener {2-fluoro-3-[2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (96 mg).

Ejemplo de Preparación 516

Se mezcló 3-(bromometil)benzoato de metilo (4.0 g) con tolueno (40 ml), y se agregó trifenilfosfina (5.0 g) al mismo, seguido por agitación a 90°C durante la noche. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener bromuro de [3-(metoxicarbonilo)bencil](trifenil)fosfonio (8.2 g).

Ejemplo de Preparación 518

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-4-(piridin-2-il)piperazina (240 mg) con THF (2 ml), y se agregó ácido clorhídrico 1 M (2 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {3-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}metanol (166 mg).

Ejemplo de Preparación 548

Se mezcló 3-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (345 mg) con EtOH (7 ml), y se agregó 10% de carbono de paladio (70 mg) al mismo bajo una atmósfera de argón para cambiar la atmósfera a una

atmósfera de hidrógeno, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener 1-(piridin-3-ilmetil)piperazin-2-ona (190 mg).

Ejemplo de Preparación 563

Se mezcló 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g) con THF (20 ml), y se agregaron TEA (3 ml) y cloruro de benzoílo (1.2 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-(benzoiloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.45 g).

Ejemplo de Preparación 564

Se mezcló 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g) con DCE (30 ml), y se agregaron TEA (3.0 ml) y cloruro de benzoílo (2.4 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con DCE (30 ml), y se agregó TFA (10 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener benzoato de piperidin-4-ilo (3.1 g).

Ejemplo de Preparación 568

Bajo una atmósfera de argón, se mezcló etinil(trimetil)silano (9.0 ml) con trietilamina (50 ml), y se agregaron (3-bromo-2-fluorofenil)metanol, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.54 g), e yoduro de cobre (420 mg) al mismo, seguido por agitación a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc a la misma, seguido por filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener {2-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]fenil}metanol (4.88 g).

Ejemplo de Preparación 572

Se mezcló ({2-fluoro-3-[(trimetilsilil)etinil]bencil}oxi)dimetilsilano de terc-

butilo (4.13 g) con EtOH (61 ml), y se agregó carbonato de potasio (847 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción a 0°C, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener [(3-etinil-2-fluorobencil)oxi]dimetilsilano de terc-butilo (3.19 g).

Ejemplo de Preparación 573

Se agregó H_2SO_4 (44 g) al agua (18 ml) a 0°C, y se agregó ácido (3-cianofenil)acético (1.5 g) al mismo a 0°C, seguido por agitación a 100°C durante la noche, después se entibió a 130°C, y se agitó durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y EtOH (190 ml) después se agregó a la misma, seguido por agitación a 90°C durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron EtOAc y agua al residuo. Después, se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación, se concentró bajo presión reducida para obtener 3-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (1.41 g).

Ejemplo de Preparación 574

Se mezcló 3-(2-hidroxietil)benzoato de etilo (824 mg) con diclorometano (10 ml), se agregó DIPEA (1.5 ml) al mismo, y se agregó cloruro de metansulfonilo (972 mg) gota a gota al mismo a 0°C, seguido por agitación durante 1.5 horas mientras se entibió lentamente a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 10 minutos, y después se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}benzoato de etilo (1.12 g).

Ejemplo de Preparación 581

Se mezcló bromuro de [3-(metoxicarbonilo)bencil](trifenil)fosfonio (930 mg) con DMF (6 ml), y se agregó terc-butóxido de potasio (300 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación durante 30 minutos. Se agregó 2-(morfolin-4-il)pirimidina-5-carboaldehído (300 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora, y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y

EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]vinil}benzoato de metilo (377 mg).

Ejemplo de Preparación 582

Se mezcló 3-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}benzoato de etilo (170 mg) con MeCN (3.4 ml), y se agregaron 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,4']bipiridinilo (122 mg) y carbonato de potasio (173 mg) al mismo, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se eliminó la materia insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($MeOH/CHCl_3$) para obtener 3-{2-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo (121 mg).

Ejemplo de Preparación 584

Se mezcló 3-{2-[4-morfolin-4-il)piperidin-1-il]etil}benzoato de etilo (337 mg) con THF (7 ml), y se agregó hidruro de litio y aluminio (74 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche, se eliminó la materia insoluble mediante filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener (3-{2-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]etil}fenil)metanol (281 mg).

Ejemplo de Preparación 589

Se mezcló (3-metilfenil)acetato de etilo (5.36 g) con tetracloruro de carbono (80 ml), seguido por calentamiento a 90°C. Se agregaron N-bromosuccinimida (5.62 g) y α,α'-azobisisobutironitrilo (250 mg) al mismo, seguido por agitación a 90°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y después se eliminó el sólido mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(bromometil)fenil]acetato de etilo (4.56 g).

Ejemplo de Preparación 592

Ejemplo de Preparación 592

Se mezcló ácido 2-fluoro-3-formilfenil)borónico (5.14 g) con THF (51 ml) y agua (51 ml), y se agregó perborato•trihidrato de sodio (17 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se

agregaron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con EtOH (50 ml), y se agregó $NaBH_4$ (1.4 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y EtOAc y ácido clorhídrico 1 M después se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-(hidroximetil)fenol (2.2 g).

Ejemplo de Preparación 593

Se mezclaron 2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-ol (300 mg) y 3-(bromometil)-2-fluorobenzoato de etilo (850 mg) con MeCN (5 ml), THF (2 ml) y DMF (1 ml), y se agregó carbonato de potasio al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron EtOAc y agua después a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-fluoro-3-({[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]oxi}metil)benzoato de etilo (378 mg).

Ejemplo de Preparación 594

Se mezcló 5-bromo-2-cloropiridina (5.0 g) con N,N-dimetilacetamida (25 ml), y se agregó morfolina (23 ml) al mismo, seguido por agitación a 130°C durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo, seguido por extracción con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina (6.07 g).

Ejemplo de Preparación 596

Se mezcló 5-bromo-2-fluoropiridina (1.7 g) con N,N-dimetilacetamida (5 ml), y se agregaron clorhidrato de 3-metoxiazetidina (335 mg) y carbonato de potasio (1.5 g) a las mismas, seguido por agitación a 100°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y agua después se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 5-

bromo-2-(3-metoxiazetidin-1-il)piridina (581 mg).

Ejemplo de Preparación 603

Se mezcló 1'-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridina (257 mg) con EtOH (5 ml), y se agregó 10% de carbono de paladio (55 mg) a la misma bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener 3-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperidin-4-il}piridina (239 mg).

Ejemplo de Preparación 613

Se mezcló 4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (483 mg) con EtOH (5 ml), y se agregó 10% de carbono de paladio (100 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (5 ml), y se agregó cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (3.5 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se mezcló con EtOH (5 ml), y se agregó carbonato de potasio (2.0 g) a la misma, seguido por agitación a 80°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado bajo presión reducida para obtener 2-(3-metoxiazetidin-1-il)-5-(piperidin-4-il)pirimidina (143 mg).

Ejemplo de Preparación 614

Se mezcló 4-(4-metilpirimidin-2-il)morfolina (300 mg) con diclorometano (4 ml), y se agregó N-bromosuccinimida (357 mg) a la misma a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó hexano a la mezcla de reacción, seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano), para obtener 4-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il) morfolina (372 mg).

Ejemplo de Preparación 617

Se mezclaron {2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (337 mg), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (257 mg) y trifenilfosfina (458 mg) con THF, y se agregó azodicarboxilato de dietilo (40% de solución de tolueno) (0.68 ml) a los mismos a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente

durante la noche. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos, después se filtró, se lavó con THF enfriado con hielo, y se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener 2-{2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (452 mg).

Ejemplo de Preparación 631

Se mezclaron 4-(5-bromo-4-metilpirimidin-2-il)morfolina (372 mg), ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (315 mg), y fosfato de potasio (918 mg) con tolueno (10 ml) y agua (10 ml), y se agregaron acetato de paladio (16 mg) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (59 mg) al mismo, seguido por agitación a 100°C durante 4 horas. Se agregaron ácido (2-fluoro-3-formilfenil)borónico (315 mg), fosfato de potasio (918 mg), acetato de paladio (16 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (59 mg), y agua (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, $CHCl_3$ y agua después se agregaron a la misma, y se eliminó la materia insoluble mediante filtración. Se lavó la capa orgánica del filtrado con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano/ $CHCl_3$) para obtener 2-fluoro-3-[4-metil-2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]benzaldehído (282 mg).

Ejemplo de Preparación 638

Se mezcló tetrahidro-2H-piran-4-ol (200 mg) con THF (5 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (120 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó 5-bromo-2-cloropirimidina (460 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidina (361 mg).

Ejemplo de Preparación 651

Se mezclaron 1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etan-1-ona (200 mg) y THF (4 ml), y se agregó NaH (70 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-cloropirimidina (200 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y

después se agregó TBAF/THF 1 M (1.2 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/$CHCl_3$/MeOH) para obtener 1-{4-[({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)metil]piperidin-1-il}etan-1-ona (167 mg).

Ejemplo de Preparación 653

Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-cloropirimidina (200 mg) con THF (4 ml), y se agregó etóxido de sodio (132 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (1.2 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(2-etoxipirimidin-5-il)-2-fluorofenil]metanol (129 mg).

Ejemplo de Preparación 663

Se mezcló 3-{[(terc-butoxicarbonilo)amino]metil}benzoato de metilo (4.6 g) con tolueno (50 ml), seguido por enfriamiento a 0°C. Se agregó hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio (65% de solución de tolueno) (20 g) gota a gota durante 30 minutos, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (30 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, y $CHCl_3$ después se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [3-(hidroximetil)bencil]carbamato de terc-butilo (4.1 g).

Ejemplo de Preparación 671

Se mezcló diclorhidrato de 4,4'-bipiperidina (2.95 g) con MeOH (25 ml), y se agregó una mezcla de cloroformiato de bencilo (2.2 g) y tolueno (5 ml) gota a gota al mismo durante 1 hora mientras se mantiene la solución neutral mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 6 M al mismo tiempo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se agregaron $CHCl_3$, y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la mezcla de reacción. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en

columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de bencilo (1.5 g).

Ejemplo de Preparación 674

Se mezcló 3-(piperidin-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.78 g) con THF (40 ml), y se agregaron TEA (3.5 ml) y cloroformiato de bencilo (2.7 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc).

Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (40 ml), y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (30 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M después se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida para obtener 4-(azetidin-3-iloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1.97 g).

Ejemplo de Preparación 677

Se mezcló 2-(hidroximetil)pirrolidina (500 mg) con diclorometano (5 ml), y se agregaron TEA (0.9 ml) y cloruro de acetilo (407 mg) a la misma a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hidróxido de potasio 8 M a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción mediante la adición de agua y $CHCl_3$/MeOH (4:1), se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/$CHCl_3$) para obtener 1-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etanona (442 mg).

Ejemplo de Preparación 680

Se mezcló {2-fluoro-3-[2-(piperidin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (80 mg) con diclorometano (1.6 ml), y se agregaron TEA (85 mg) y cloruro de acetilo (48 mg) al mismo a 0°C. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se mezcló el residuo con MeOH, y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (0.8 ml) a la misma, seguido por agitación durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, y se agregó

$CHCl_3$ acuoso al líquido de reacción. Se extrajo la capa acuosa con $CHCl_3$, y se secó la capa orgánica preparada sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 1-(4-{5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-1-il)etanona (90 mg).

Ejemplo de Preparación 686

Se mezclaron 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-4,4'-bipiperidina (125 mg) y TEA (0.15 ml) con DCE (3 ml), y se agregó cloruro de acetilo (39 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (3 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.6 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio y EtOAc, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-{1'-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-4,4'-bipiperidin-1-il}etanona (84 mg).

Ejemplo de Preparación 707

Se mezcló [3-(2-cloropirimidin-5-il)-2-fluorofenil]metanol (600 mg) con DMF (12 ml), y se agregó piperazina (2.2 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Se recolectó el sólido producido mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener {2-fluoro-3-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (697 mg).

Ejemplo de Preparación 709

Se mezcló trifluorometansulfonato de 5-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}pirimidin-2-ilo (200 mg) con THF (4 ml), y se agregó 2-metoxietanamina (864 mg) al mismo, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (5 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (1.6 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de

reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener [2-fluoro-3-(4-{2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-5-il}piperazin-1-il)fenil]metanol (105 mg).

Ejemplo de Preparación 712

Se mezcló 3-(piridin-4-iloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (494 mg) con DCE (5 ml), y se agregó TFA (2 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-(azetidin-3-iloxi)piridina (268 mg).

Ejemplo de Preparación 749

Al usar 2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirazina (451 mg) como un materia prima y N-clorosuccinimida como un agente halogenante bajo las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo de Preparación 614, se preparó 2-cloro-5-(3-metoxiazetidin-1-il)pirazina (303 mg).

Ejemplo de Preparación 752

Se suspendió 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (400 mg) en tolueno (8 ml), y se agregaron clorhidrato de 3-cloropiridazina (242 mg), $Pd_2(dba)_3$(56 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (51 mg), y terc-butóxido de sodio (308 mg) a la misma, seguido por agitación a 100°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se filtró mediante la adición de $CHCl_3$ y Celite, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: hexano=70:30 a 100:0), y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (EtOAc/hexano) para obtener 3-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}piridazina (325 mg).

Ejemplo de Preparación 754

Se mezcló clorhidrato de 3-metoxiazetidina (100 mg) con THF (3 ml), y se agregaron anhídrido del ácido cloroacético (166 mg) y carbonato de hidrógeno de sodio (272 mg) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua y cloruro de sodio a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 30 minutos. Entonces, después de la extracción con EtOAc dos veces, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró la capa orgánica bajo

presión reducida para obtener 2-cloro-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona (130 mg).

Ejemplo de Preparación 758

Se agregó una mezcla de 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina y MeCN a 2-cloro-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona (130 mg) y carbonato de potasio (219 mg), seguido por agitación a 80°C durante 3 horas. Se agregó $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se eliminó la materia insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($MeOH/CHCl_3$) para obtener 2-{4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazin-1-il}-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona (354 mg).

Ejemplo de Preparación 760

Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-[4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina (360 mg) con THF (3 ml) y MeOH (4 ml), y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (1.46 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, la cual se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre Na_2SO_4. Después, se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para obtener 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]piperazin-1-il}pirimidina (353 mg).

Ejemplo de Preparación 761

Se mezcló ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (161 mg) con diclorometano (5 ml), y se agregaron cloruro de oxalilo (124 mg) y DMF (3 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron TEA y 3-(2-aminopirimidin-5-il)-2-fluorobenzaldehído (170 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una mezcla de ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (161 mg), cloruro de oxalilo (0.084 ml), y DMF en diclorometano (3 ml), la cual se mezcló de antemano y se agitó durante 1 hora, se agregó al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (161 mg), cloruro de oxalilo (0.084 ml), y DMF en diclorometano (3 ml), después de mezclar con la mezcla de reacción de antemano, y después de agitar durante 1 hora, se agregó a la misma a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (322 mg), cloruro de oxalilo (0.168 ml), y DMF en diclorometano (6 ml) la cua se mezcló

de antemano y se agitó durante 1 hora, se agregó al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, una mezcla de ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (322 mg), cloruro de oxalilo (0.168 ml), y DMF en diclorometano (6 ml) la cual se mezcló de antemano y se agitó durante 1 hora, se agregó al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron $CHCl_3$ y agua a la mezcla de reacción, y se eliminó la materia insoluble mediante filtración. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con MeOH, y se agregó $NaHCO_3$ al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/$CHCl_3$) para obtener 1-acetil-N-[5-(2-fluoro-3-formilfenil)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxiamida (363 mg).

Ejemplo de Preparación 766

Se mezcló 4-(2-iodoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6.75 g) con diclorometano (90 ml), y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (4.0 g), trifluorometansulfonato de plata (10.3 g), y se agregó 2,6-di-terc-butilpiridina (12 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-[2-({1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il}oxi)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.4 g).

Ejemplo de Preparación 767

Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-ilmetoxi)pirimidina (200 mg) con THF (4 ml), y se agregó etilisocianato (91 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ $CHCl_3$) para obtener N-etil-4-[({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)metil]piperidina-1-carboxiamida (159.3 mg).

Ejemplo de Preparación 772

Se mezcló 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-(piperazin-1-il)pirimidina (500 mg) con diclorometano (10 ml), y se agregaron DIPEA (482 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (304 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 1.5 horas. Se agregaron $CHCl_3$ y agua a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener 5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]-2-[4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina (360 mg).

Ejemplo de Preparación 776

Se mezcló 1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (140 mg) con DCE (4 ml), y se agregaron cloruro de etansulfonilo (122 mg) y TEA (145 mg) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron $CHCl_3$ y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (4 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.9 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener {3-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}metanol (123.9 mg).

Ejemplo de Preparación 791

Se mezcló 4-[({5-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]pirimidin-2-il}oxi)metil]piperidina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (200 mg) con NMP (5 ml), y se agregó isopropilamina (0.3 ml) al mismo, seguido por agitación a 70°C durante 6 horas. Se agregó $iPrNH_2$ (0.3 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 70°C durante la noche. Se agregó $iPrNH_2$ (0.4 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 70°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, y después se agregaron una solución acuosa de NaOH 1 M y EtOAc al mismo. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (4 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.7 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron EtOAc y agua a la

mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano/MeOH/$CHCl_3$) para obtener 4-[({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)metil]-N-isopropilpiperidina-1-carboxiamida (107.4 mg).

Ejemplo de Preparación 793

Se mezcló 3-(piridin-4-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.8 g) con ácido acético (25 ml) y EtOAc (25 ml), y se agregó 10% de platino/carbono al mismo bajo una atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno de 1 atm. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 3-(piperidin-4-ilmetoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.8 g).

Ejemplo de Preparación 796

Se mezclaron 3-oxopiperazina-1-carboxilato de bencilo (400 mg) e hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina (647 mg) con DMF (8 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (194 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron agua y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción a 0°C, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre carbonato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (EtOAc/hexano) para obtener bencilo 3-oxo-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (345 mg).

Ejemplo de Preparación 801

Se suspendió 2-(2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (135 mg) in EtOH (3 ml), y se agregó hidrato de hidrazina (67 mg) a la misma, seguido por agitación a 80°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (28% de amoniaco acuoso/MeOH/$CHCl_3$) para obtener 1-(2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}fenil)metanamina (100 mg).

Ejemplo de Preparación 803

Se mezclaron 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g) y 6-

metilpiridin-3-ol (570 mg) con THF (10 ml), y trifenilfosfina (2.3 g) se agregó a los mismos. Se agregó una solución de DIAD/tolueno 1.9 M (4.5 ml) gota a gota a los mismos, seguido por agitación a 55°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron EtOAc y ácido clorhídrico 1 M a los mismos. Se ajustó la capa acuosa a un pH de aproximadamente 10 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 4 M, seguido por extracción con $CHCl_3$. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con DCE (6 ml), y se agregó TFA (3 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida para obtener 5-(azetidin-3-iloxi)-2-metilpiridina (858 mg).

Ejemplo de Preparación 805

Se mezcló 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (2 g) con THF (30 ml) y se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se agregó una solución de n-butillitio/hexano 1.65 M (8.5 ml) gota a gota a los mismos, seguido por agitación a -78°C durante 10 minutos, y se agregó DMF (1.3 ml) a los mismos. Se entibió la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con MeOH (30 ml), y se agregó $NaBH_4$ (610 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y agua al residuo obtenido. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener (2,6-dimetilpiridin-4-il)metanol (1.5 g).

Ejemplo de Preparación 806

Se mezcló (2,6-dimetilpiridin-4-il)metanol (457 mg) con DCE (8 ml), y se agregaron cloruro de tionilo (0.6 ml) y DMF (19 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(clorometil)-2,6-dimetilpiridina (640 mg).

Ejemplo de Preparación 807

Se mezcló 1-(2-terc-butoxipiridin-4-il)-4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]piperazina (3.14 g) con CH_2Cl_2 (50 ml), y se agregó TFA (5.1 ml) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se mezcló el residuo con MeOH (2 ml). Se agregó una solución de NH_3/MeOH 8 M (10 ml) a la misma a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recolectó el sólido en la mezcla de reacción mediante filtración, se lavó con MeOH, y se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener 4-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}piridin-2(1H)-ona (1.76 g).

Ejemplo de Preparación 809

Se mezcló 4-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g) con MeOH (50 ml), y se agregaron ácido clorhídrico 1 M (5.1 ml) y 20% de carbono de paladio hidroxide (600 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Después de regresar a la presión normal bajo una atmósfera de argón, se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (1 ml) a los mismos. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M al residuo obtenido, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-(azetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g).

Ejemplo de Preparación 810

Se mezcló 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g) con CH_2Cl_2 (20 ml), y se agregó TFA (5 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con CH_2Cl_2 (30 ml), y se agregaron TEA (6 ml) y TBSCl (2.5 g) a la misma, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con MeOH (20 ml), y una solución acuosa de NaOH 1 M (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se

concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregaron $CHCl_3$ y agua al residuo obtenido, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico (hexano/EtOAc) para obtener 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina (1.6 g).

Ejemplo de Preparación 821

Se mezcló 3-{[6-(hidroximetil)piridin-3-il]oxi}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg) con THF (3 ml), y se agregó hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (50 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0.4 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron EtOAc y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con DCE (2.8 ml), y se agregó TFA (902 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-(azetidin-3-iloxi)-2-(metoximetil)piridina.

Ejemplo de Preparación 830

Se mezcló (3-{3-[(6-terc-butoxipiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}-2-fluorofenil)metanol (760 mg) con diclorometano (5 ml), se agregó y TFA (2 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron una solución acuosa de NaOH 1 M y $CHCl_3$ al mismo. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)piridin-2(1H)-ona (428 mg).

Ejemplo de Preparación 834

Se mezclaron 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina (120 mg) y trietilamina (145 mg) con diclorometano (3 ml), y se agregó cloruro de propanoilo (48 mg) a los mismos,

seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron una solución acuosa de NaOH 1 M y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (3 ml), y se agregó una solución TBAF/THF 1 M (0.5 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio y EtOAc a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 1-(4-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}piperidin-1-il)propan-1-ona (101 mg).

Ejemplo de Preparación 836

Se mezcló 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina (120 mg) y ácido metoxiacético (47 mg) con diclorometano (3 ml), y clorhidrato de WSC (100 mg) y se agregó HOBt (70 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron una solución acuosa de NaOH 1 M y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (3 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.66 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron EtOAc y una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-(4-{1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}piperidin-1-il)-2-metoxietanona (106 mg).

Ejemplo de Preparación 840

Se suspendió 4-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}piridin-2(1H)-ona (300 mg) en DMF (7.5 ml), y se agregaron carbonato de potasio (273 mg), 2-bromoetilmetiléter (275 mg), y yoduro de tetrabutilamonio (37 mg) al mismo, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se agregaron agua y $CHCl_3$ a la mezcla de reacción, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y después se secó sobre Na_2SO_4. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/$CHCl_3$) para obtener (2-fluoro-3-{4-[2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]piperazin-1-il}fenil)metanol (104 mg).

Ejemplo de Preparación 841

Se mezclaron 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de bencilo (2.3 g) y 6-terc-butoxipiridin-3-ol (1.5 g) con THF (25 ml), y se agregó trifenilfosfina (4 g) a los mismos. Se agregó una solución de DIAD/tolueno 1.9 M (8 ml) gota a gota a los mismos, seguido por agitación a 55°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con etanol (25 ml), y se agregaron 10% de carbono de paladio (800 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción al usar Celite como un adyuvante de filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-(azetidin-3-iloxi)-2-terc-butoxipiridina (595 mg).

Ejemplo de Preparación 842

Se mezcló 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)piridin-2(1H)-ona (160 mg) con DMF (3 ml), y se agregaron yoduro de metilo (114 mg) y carbonato de potasio (200 mg) a la misma, seguido por agitación a 60°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y al residuo se agregaron $CHCl_3$ y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (106 mg).

Ejemplo de Preparación 845

Se mezclaron 4-({1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}oxi)piperidina (250 mg) y dioxano (7 ml), y se agregaron 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (170 mg), acetato de paladio (II)(15 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (60 mg), y trifosfato de potasio (400 mg) a los mismos, seguido por agitación 100°C durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se filtró mediante la adición de $CHCl_3$ y Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con THF (5 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1.0 M (0.63 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio y $CHCl_3$

a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-[4-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo (263 mg).

Ejemplo de Preparación 847

Se mezclaron 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.9 g) y diclorometano (29 ml), y se agregó TFA (7.3 ml) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la misma. Se concentraron las capas acuosas bajo presión reducida, y se agregó $CHCl_3$ al residuo, seguido por agitación y filtración. Se secó el filtrado sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener {2-fluoro-3-[3-(piperidin-4-il)azetidin-1-il]fenil}metanol (1.6 g).

Ejemplo de Preparación 853

Se mezclaron 5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}piridin-2(1H)-ona (352 mg) y DMF (10 ml), y se agregaron carbonato de potasio (240 mg) e yoduro de metilo (200 mg) a los mismos, seguido por agitación a 60°C durante la noche. Se agregaron yoduro de metilo (49 mg) y carbonato de potasio (48.1 mg) a los mismos, seguido por agitación a 60°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregaron agua y $CHCl_3$ a la misma a 0°C. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-{4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]piperazin-1-il}-1-metilpiridin-2(1H)-ona (256 mg).

Ejemplo de Preparación 855

Se mezclaron 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina (400 mg), 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg), y tolueno (2 ml), y se agregaron yoduro de cobre (I) (40 mg), 1,10-fenantreno (60 mg), y carbonato de cesio (1 g) a los mismos, seguido por agitación a 100°C durante la noche. Se agregaron $CHCl_3$ y agua a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre

Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con diclorometano (5 ml), y se agregó TFA (1.5 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 6-(azetidin-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina (310 mg).

Ejemplo de Preparación 857

Se mezclaron 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y THF (20 ml), el cual se ha enfriado a 0°C, y se agregó una solución de bromuro metilmagnesio/THF 1.12 M (10 ml) al mismo, seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g).

Ejemplo de Preparación 859

Se mezclaron clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (1.13 g) y DMF (9 ml), y se agregaron trifenilfosfina (1.67 g) e yoduro de sodio (5 mg) a los mismos, seguido por agitación a 90°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con tolueno para obtener clorhidrato de [(6-metilpiridin-3-il)metil](trifenil)fosfonio cloruro (2.79 g).

Ejemplo de Preparación 860

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron (2-bromopiridin-4-il)metanol (2.53 g), ácido ciclopropilborónico (3.6 g), trifosfato de potasio (10 g), triciclohexilfosfina (750 mg), tolueno (60 ml), y agua (3 ml), y se agregó acetato de paladio (II) (300 mg) a los mismos, seguido por agitación a 100°C durante 5 horas. Se agregó ácido ciclopropilborónico (1.8 g) a los mismos, seguido por agitación a 100°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y agua a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida.

Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener (2-ciclopropilpiridin-4-il)metanol (2.0 g).

Ejemplo de Preparación 893

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron [(3-bromo-2-fluorobencil)oxi](terc-butil)dimetilsilano (5.5 g), 3-[(benciloxi)metil]azetidina (2.5 g), y tolueno (50 ml), y se agregaron paladio de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (3:2) (900 mg), BINAP (1.8 g), y terc-butóxido de sodio (2.5 g) a los mismos, seguido por agitación a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc a la misma, seguido por filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (40 ml), y se agregó 10% de carbono de paladio (1 g) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno se 1 atm y filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener {1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}metanol (4.59 g).

Ejemplo de Preparación 894

Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron 4-({1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}oxi)piperidina (500 mg), 5-bromo-2-terc-butoxipiridina (500 mg), y tolueno (10 ml), y se agregaron paladio de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (3:2) (80 mg), BINAP (160 mg), terc-butóxido de sodio (200 mg) a los mismos, seguido por agitación a 90°C durante 3 horas.

Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc a la misma, seguido por filtración al usar Celite como un adyuvante de filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). Se mezcló el producto purificado así obtenido con diclorometano (5 ml), y se agregó TFA (2 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y al residuo se agregó MeOH (3 ml) y una solución acuosa de NaOH 1 M (2.5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1 M (2.5 ml) al mismo, y se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al residuo se agregaron $CHCl_3$ y agua, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se

purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-[4-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)piperidin-1-il]piridin-2(1H)-ona (473 mg).

Ejemplo de Preparación 922

Se mezclaron 3-{[6-(hidroximetil)piridin-3-il]oxi}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (242 mg) y THF (3 ml), y trietilamina (182 mg) y se agregaron cloruro de metansulfonilo (147 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. En otro matraz, se mezclaron THF (3 ml) y EtOH (237 mg), y se agregó NaH a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción preparada inmediatamente antes se agregó a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de reacción, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se agregaron DCE (4 ml) y TFA (1 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, y después se concentró bajo presión reducida. Se agregaron $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M al residuo, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 5-(azetidin-3-iloxi)-2-(etoximetil)piridina (180 mg).

Ejemplo de Preparación 926

Se mezclaron {1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}metilmetansulfonato (150 mg), 6-metilpiridin-3-ol (70 mg), y DMF (2 ml), y se agregó carbonato de potasio (120 mg) a los mismos, seguido por agitación a 80°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y $CHCl_3$ y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se agregaron THF (2 ml) y una solución de TBAF/THF 1 M (0.6 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron $CHCl_3$ y una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-fluoro-3-(3-{[(6-metilpiridin-3-il)oxi]metil}azetidin-1-il)fenil]metanol (112 mg).

Ejemplo de Preparación 938

Se agregó TFA (0.5 ml) a una mezcla de [3-(3-{[(6-terc-butoxipiridin-3-il)oxi]metil}azetidin-1-il)-2-fluorofenil]metanol (146 mg) y diclorometano (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/metanol). Se mezcló el producto purificado así obtenido con DMF (2 ml), y se agregaron carbonato de potasio (100 mg) e yoduro de metilo (68 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron $CHCl_3$ y agua al residuo. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/metanol) para obtener 5-({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}metoxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (129 mg).

Se preparados los compuestos de los Ejemplos de Preparación mostrados en las tablas más adelante al usar las materias primas correspondientes respectivas de la misma manera como los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos de Preparación se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 3

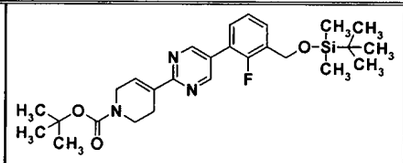
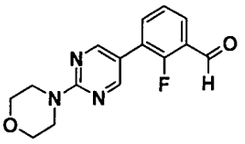
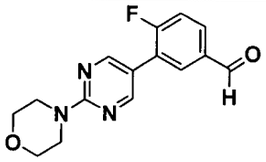
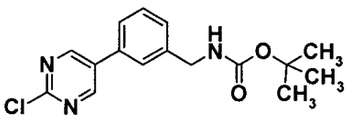
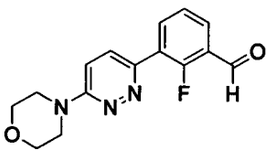
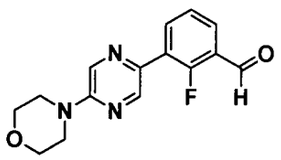
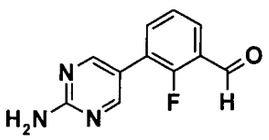
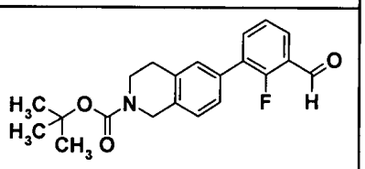
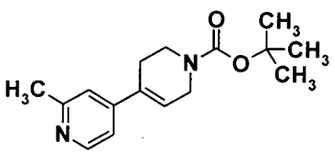
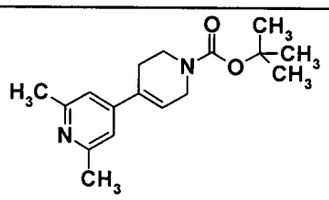
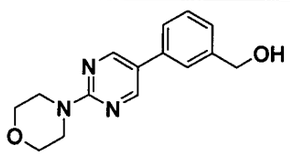
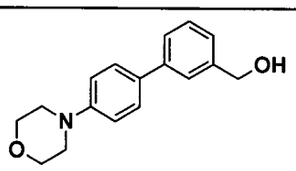
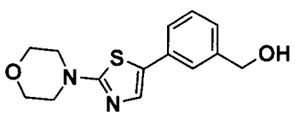
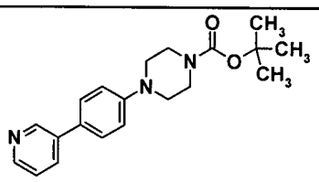
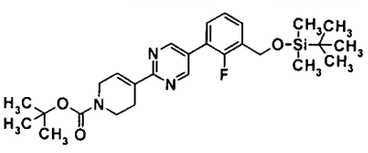
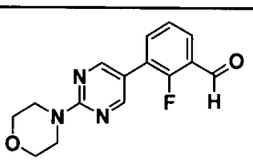
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
1	R12		2	R12	
3	R12		4	R12	
5	R12		6	R12	
7	R12		8	R12	
9	R12		10	R12	
11	R12		12	R12	
13	R12		14	R12	
1	R12		2	R12	

Tabla 4

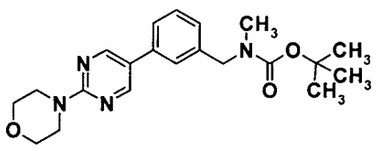
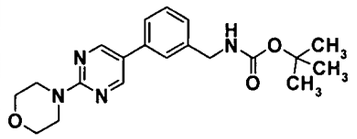
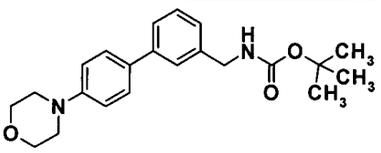
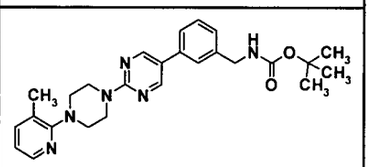
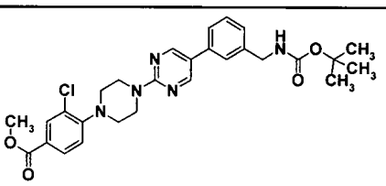
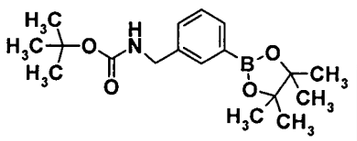
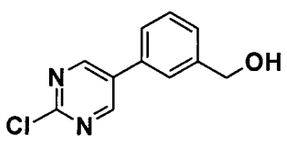
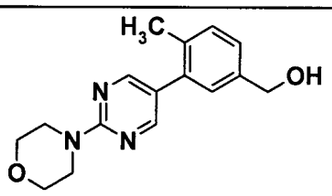
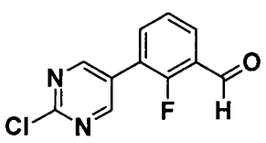
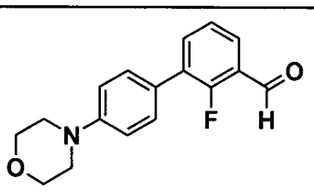
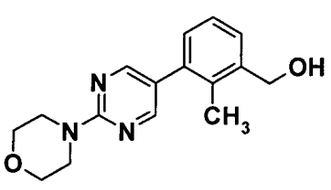
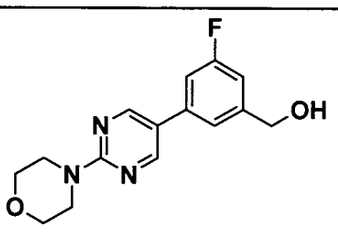
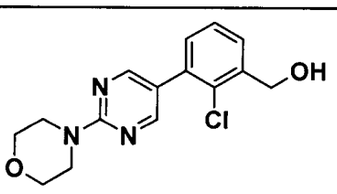
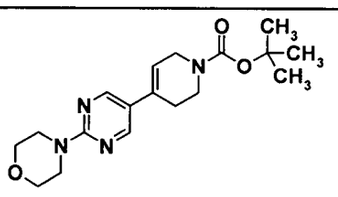
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
15	R12		16	R12	
17	R12		18	R12	
19	R12		20	R12	
21	R12		22	R12	
23	R12		24	R12	
25	R12		26	R12	
27	R12		28	R12	

Tabla 5

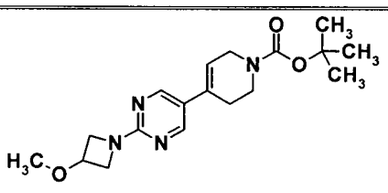
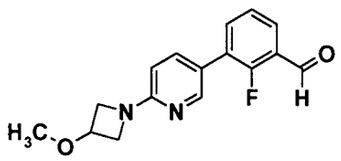
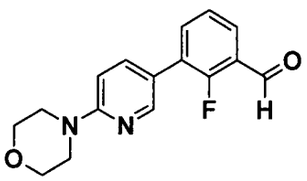
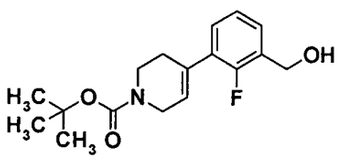
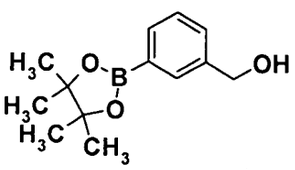
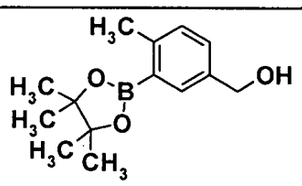
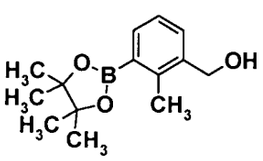
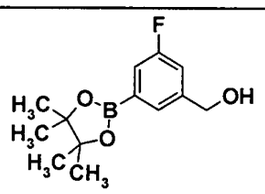
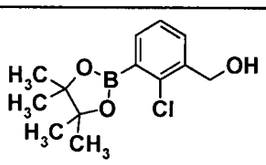
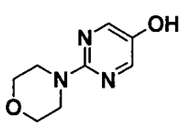
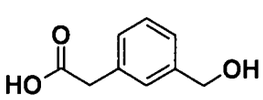
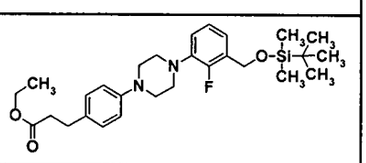
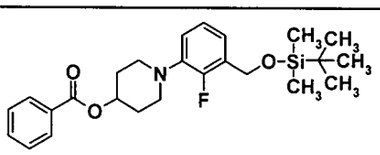
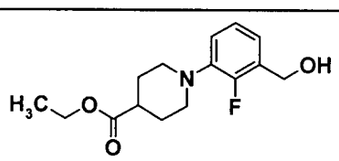
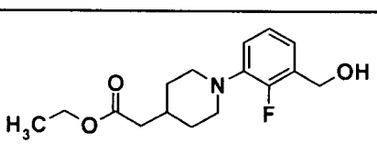
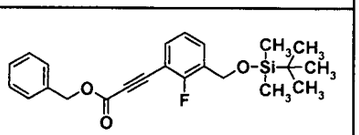
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
29	R12		30	R12	
31	R12		32	R32	
33	R33		34	R33	
35	R33		36	R33	
37	R33		38	R38	
39	R39		40	R41	
41	R41		42	R42	
43	R42		44	R44	

Tabla 6

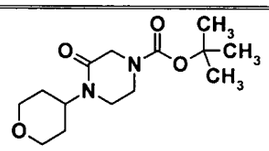
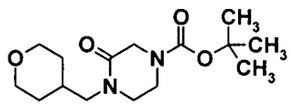
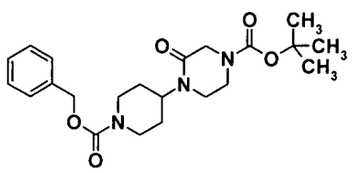
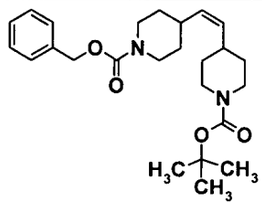
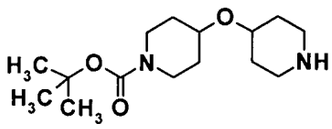
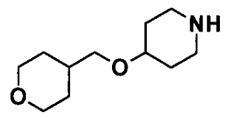
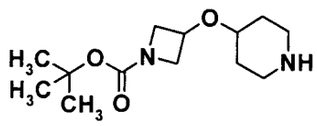
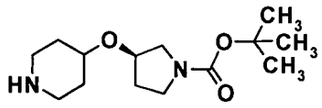
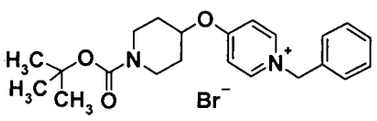
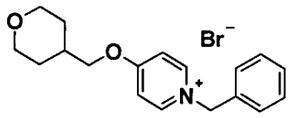
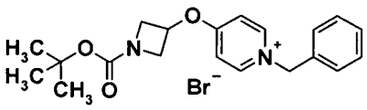
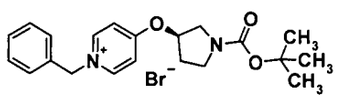
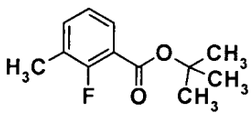
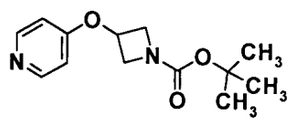
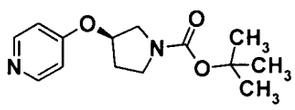
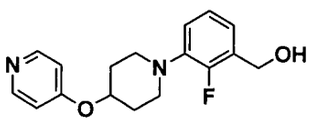
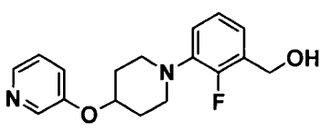
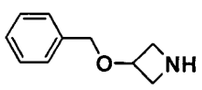
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
45	R45		46	R45	
47	R45		48	R48	
49	R50		50	R50	
51	R50		52	R50	
53	R54		54	R54	
55	R54		56	R54	
57	R57		58	R58	
59	R58		60	R60	
61	R60		62	R62	

Tabla 7

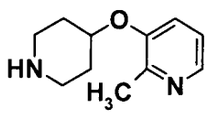
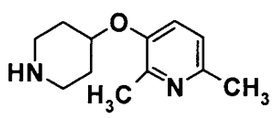
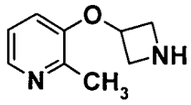
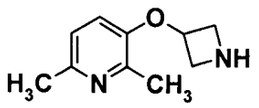
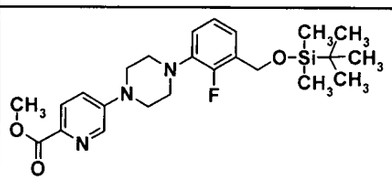
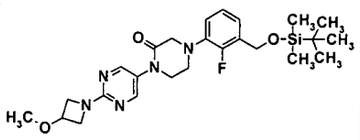
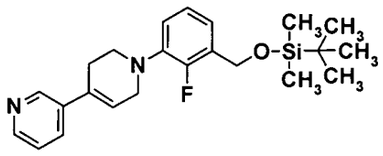
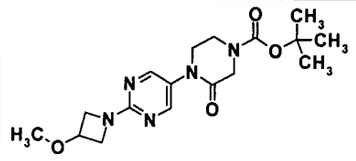
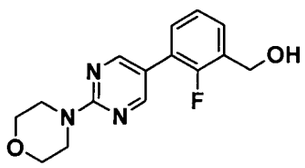
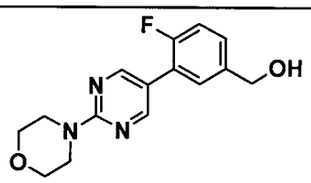
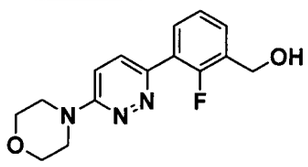
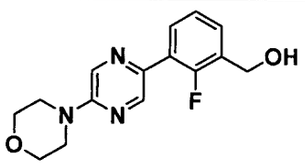
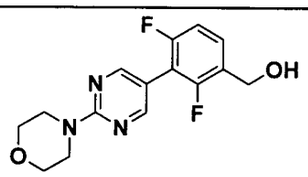
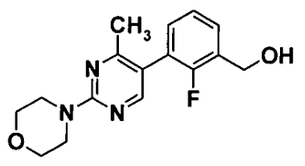
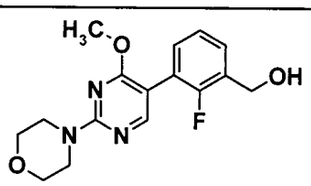
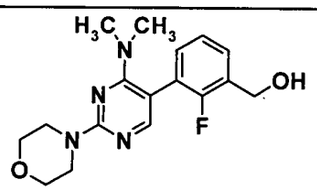
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
63	R63		64	R63	
65	R63		66	R63	
67	R67		68	R67	
69	R69		70	R70	
71	R81		72	R81	
73	R81		74	R81	
75	R81		76	R81	
77	R81		78	R81	

Tabla 8

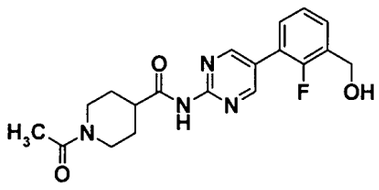
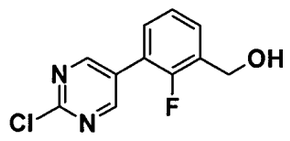
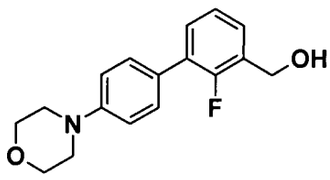
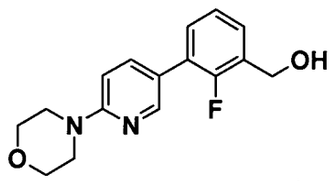
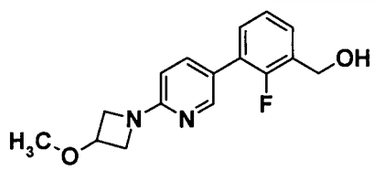
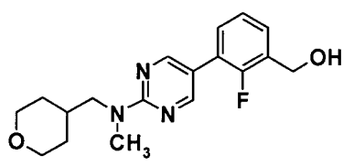
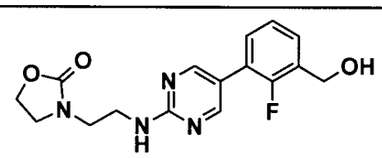
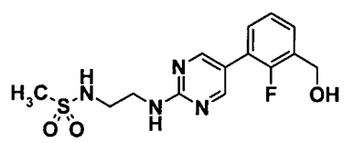
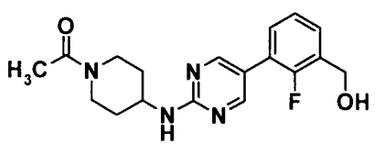
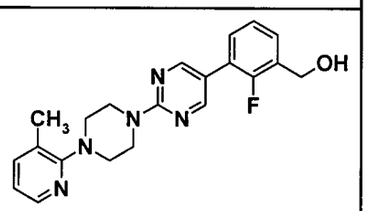
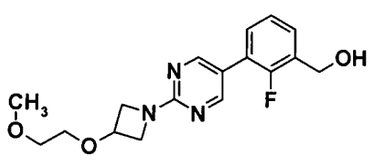
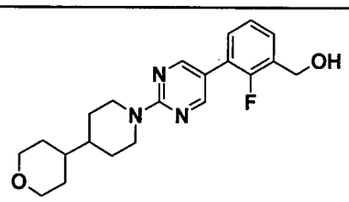
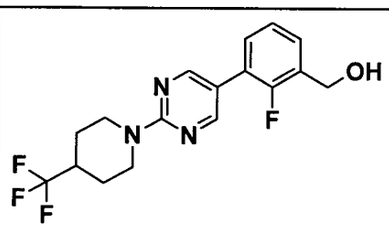
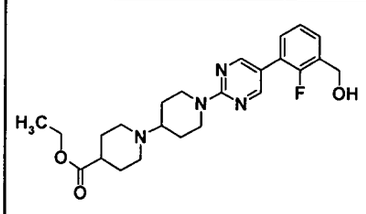
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
79	R81		80	R81	
81	R81		82	R81	
83	R81		84	R135	
85	R135		86	R135	
87	R135		88	R135	
89	R135		90	R135	
91	R135		92	R135	

Tabla 9

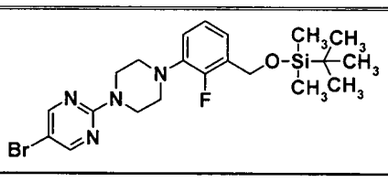
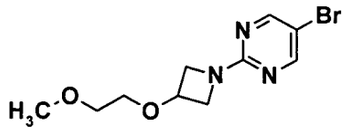
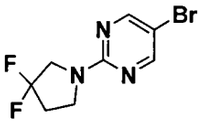
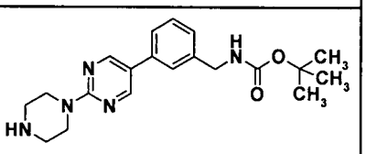
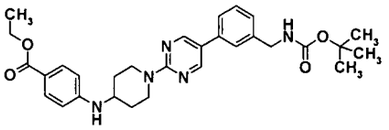
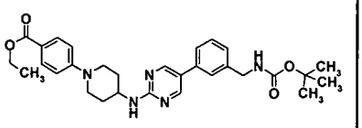
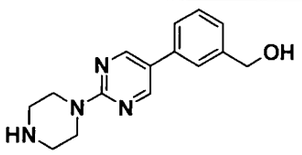
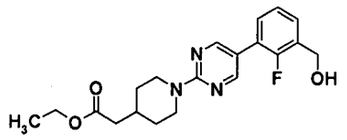
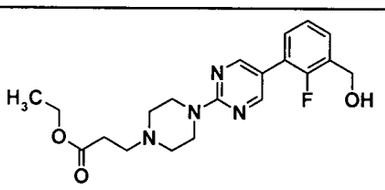
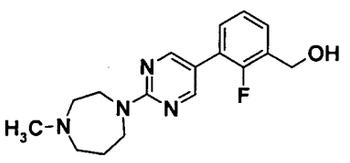
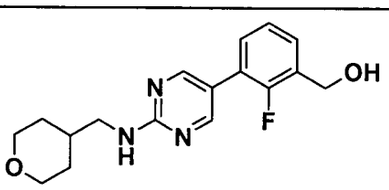
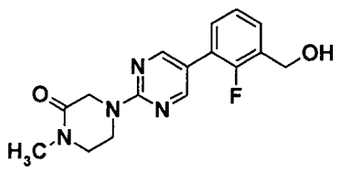
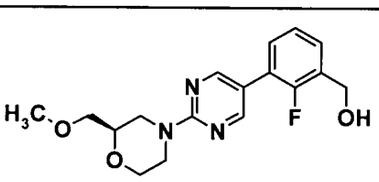
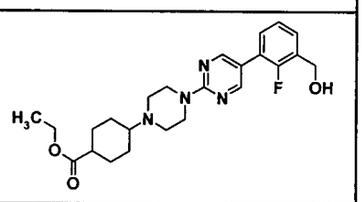
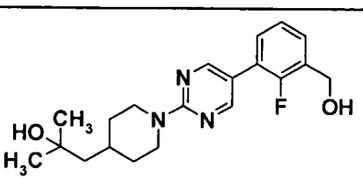
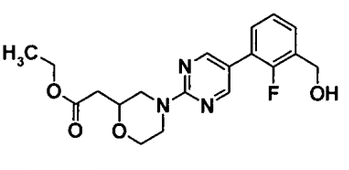
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
93	R135		94	R135	
95	R135		96	R135	
97	R135		98	R135	
99	R135		100	R135	
101	R135		102	R135	
103	R135		104	R135	
105	R135		106	R135	
107	R135		108	R135	

Tabla 10

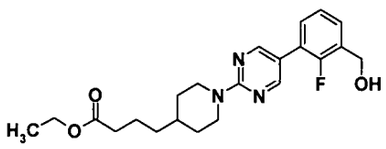
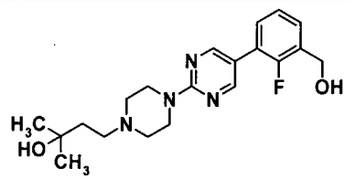
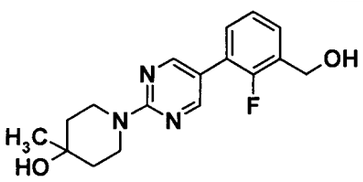
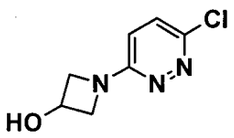
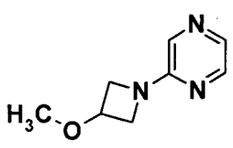
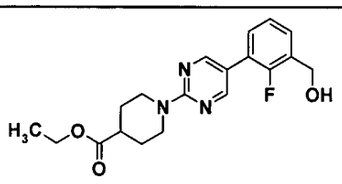
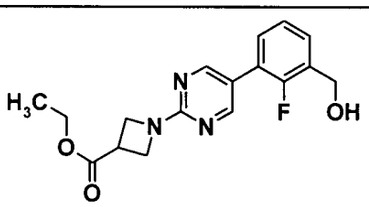
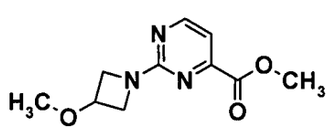
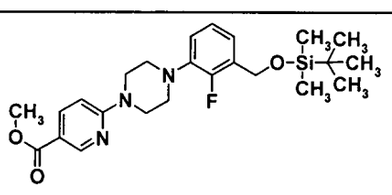
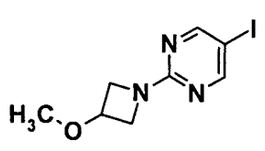
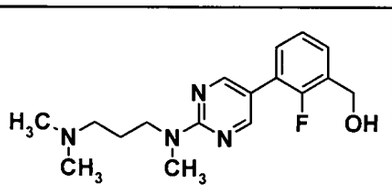
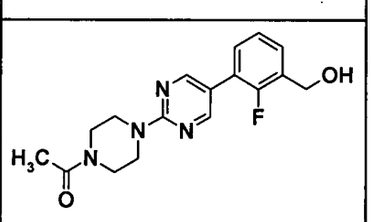
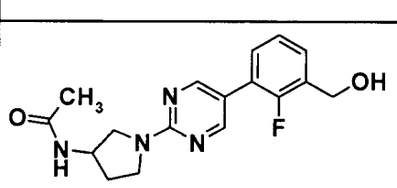
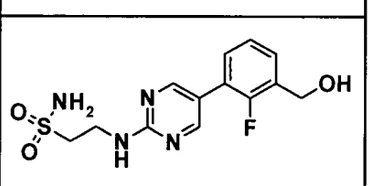
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
109	R135		110	R135	
111	R135		112	R135	
113	R135		114	R135	
115	R135		116	R135	
117	R135		118	R135	
119	R135		120	R135	
121	R135		122	R135	

Tabla 11

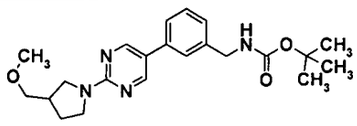
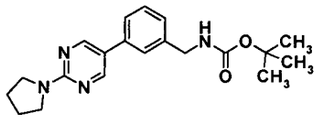
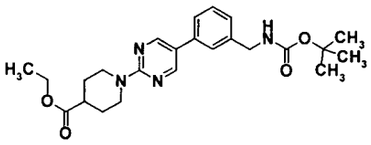
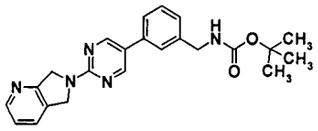
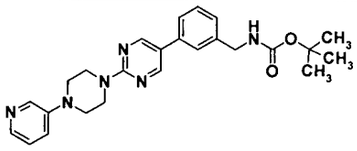
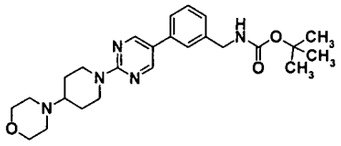
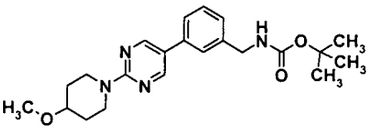
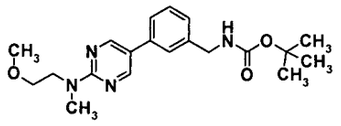
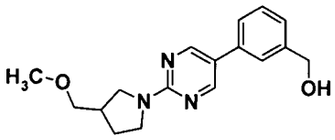
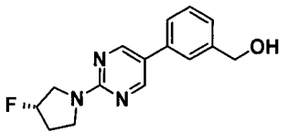
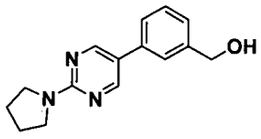
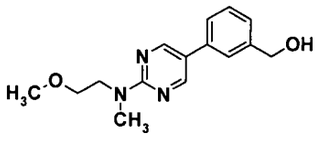
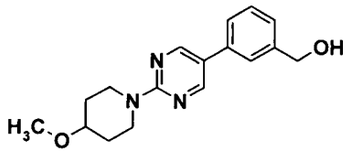
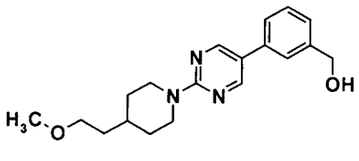
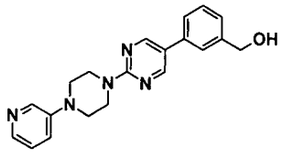
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
123	R135		124	R135	
125	R135		126	R135	
127	R135		128	R135	
129	R135		130	R135	
131	R135		132	R135	
133	R135		134	R135	
135	R135		136	R135	
137	R135		138	R135	

Tabla 12

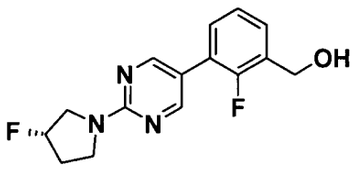
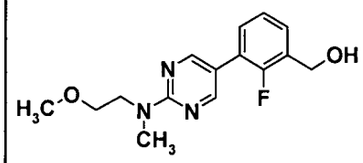
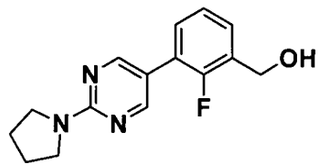
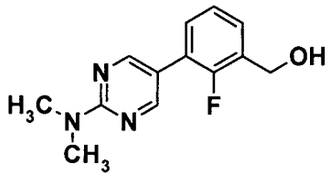
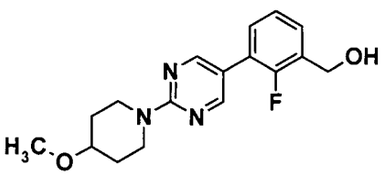
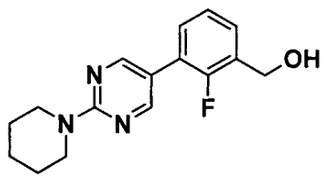
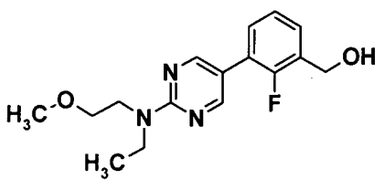
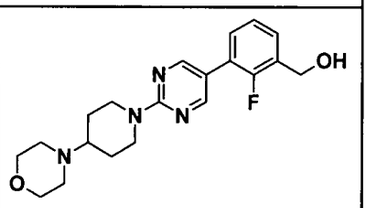
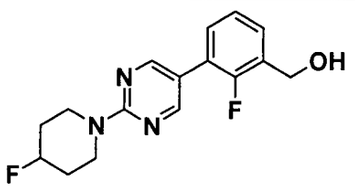
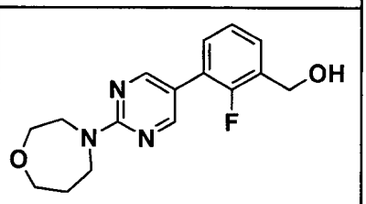
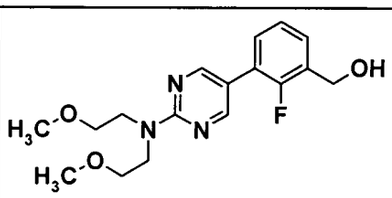
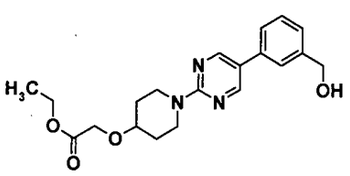
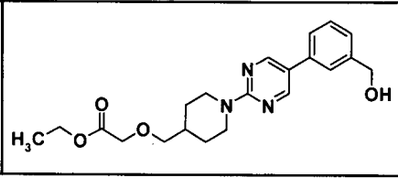
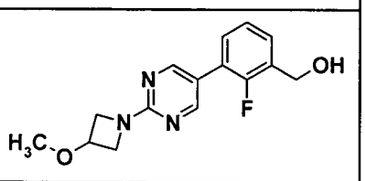
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
139	R135		140	R135	
141	R135		142	R135	
143	R135		144	R135	
145	R135		146	R135	
147	R135		148	R135	
149	R135		150	R135	
151	R135		152	R135	

Tabla 13

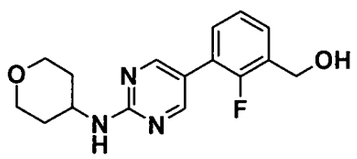
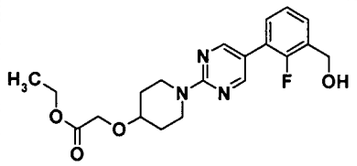
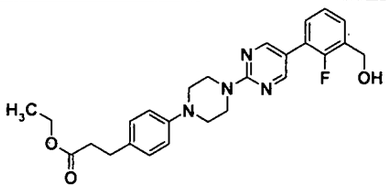
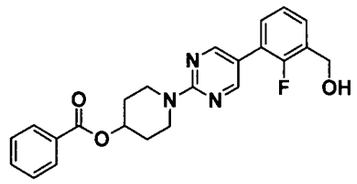
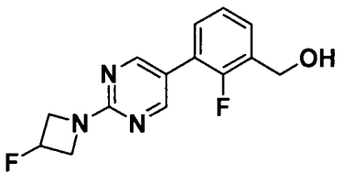
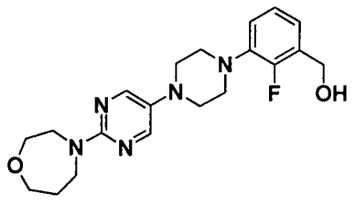
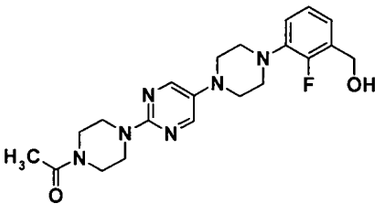
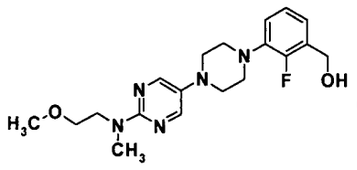
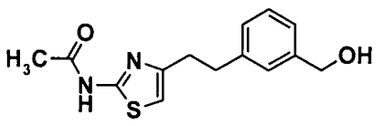
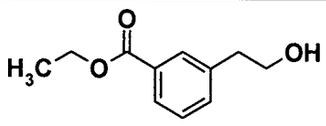
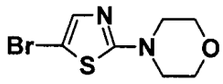
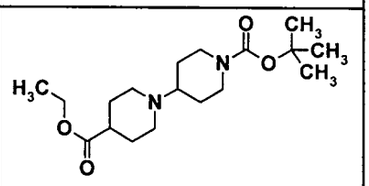
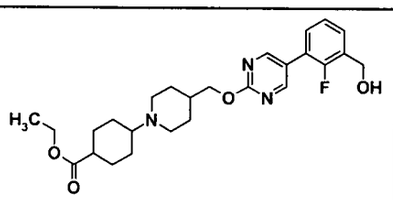
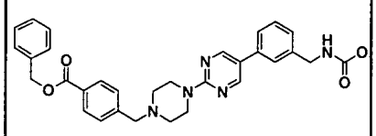
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
153	R135		154	R135	
155	R135		156	R135	
157	R135		158	R159	
159	R159		160	R159	
161	R162		162	R162	
163	R163		164	R174	
165	R174		166	R174	

Tabla 14

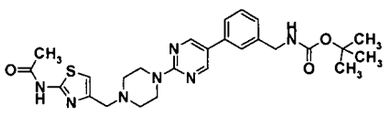
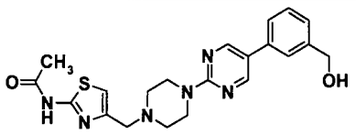
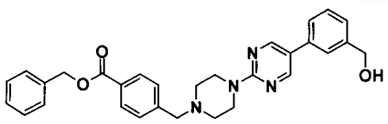
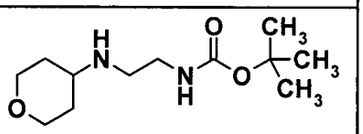
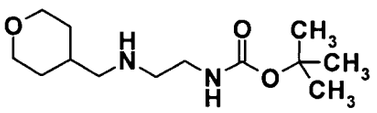
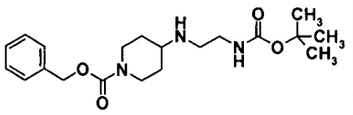
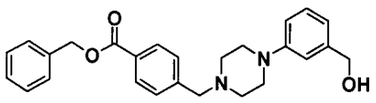
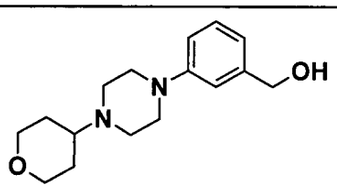
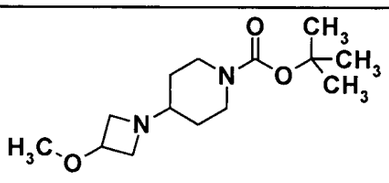
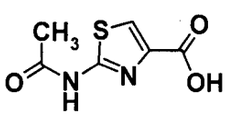
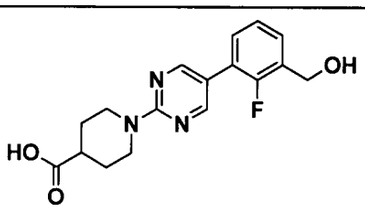
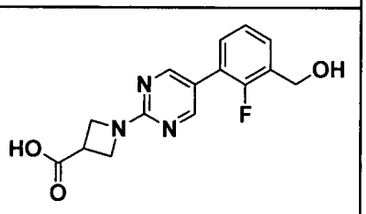
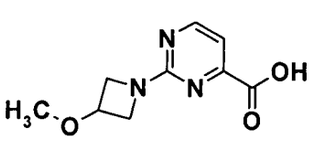
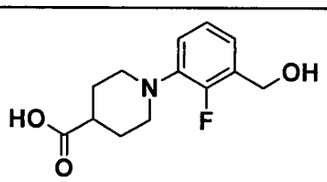
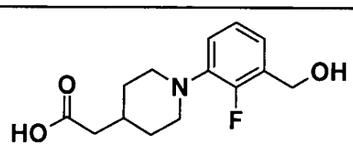
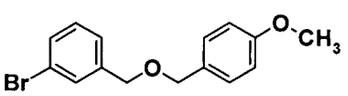
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
167	R174		168	R174	
169	R174		170	R174	
171	R174		172	R174	
173	R174		174	R174	
175	R174		176	R177	
177	R177		178	R177	
179	R177		180	R177	
181	R177		182	R182	

Tabla 15

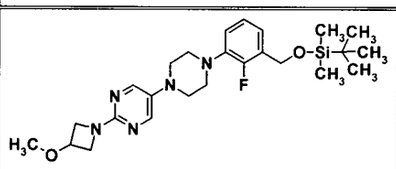
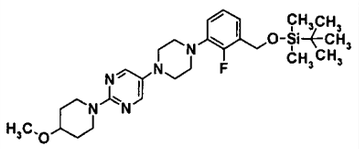
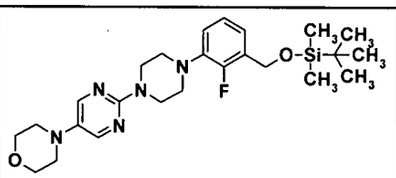
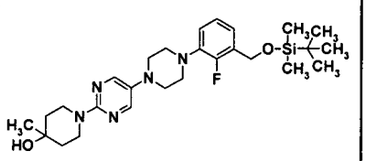
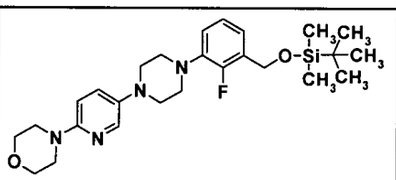
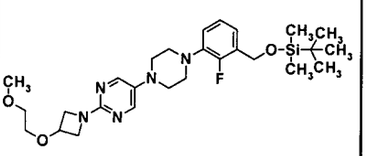
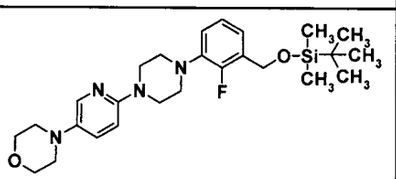
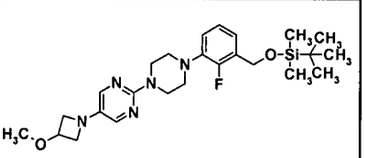
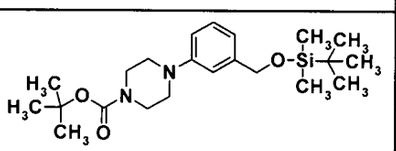
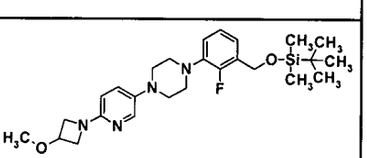
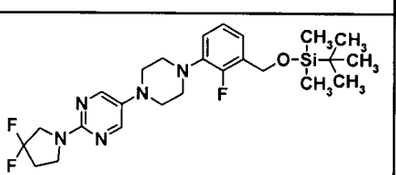
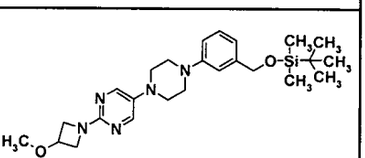
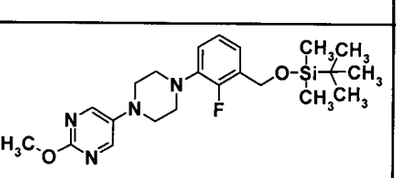
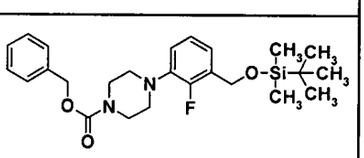
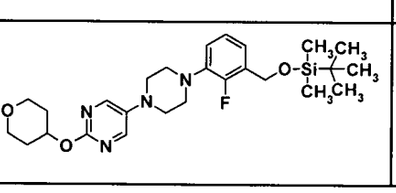
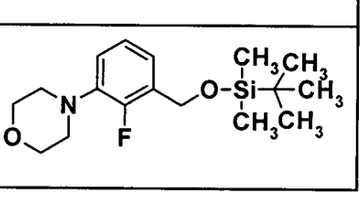
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
183	R228		184	R228	
185	R228		186	R228	
187	R228		188	R228	
189	R228		190	R228	
191	R228		192	R228	
193	R228		194	R228	
195	R228		196	R228	
197	R228		198	R228	

Tabla 16

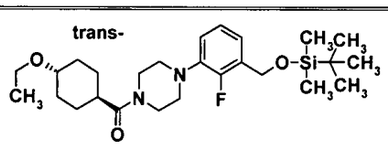
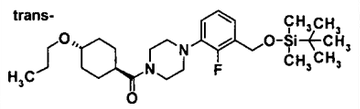
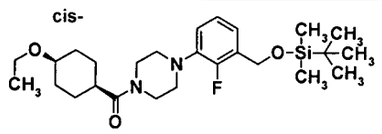
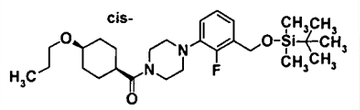
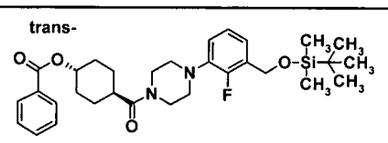
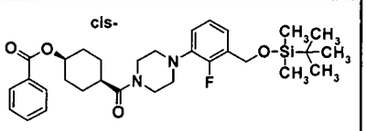
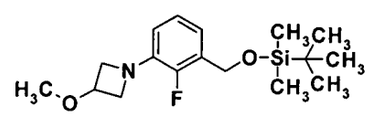
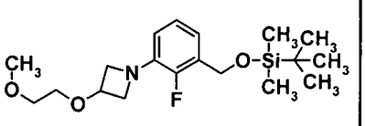
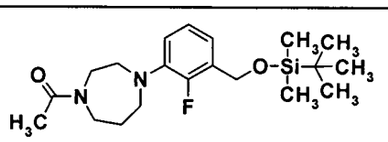
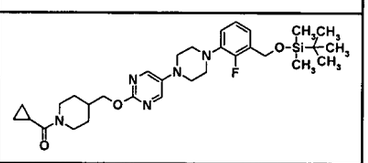
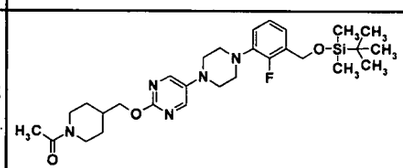
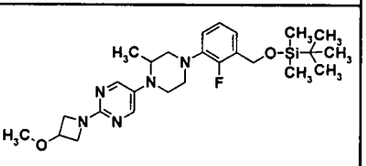
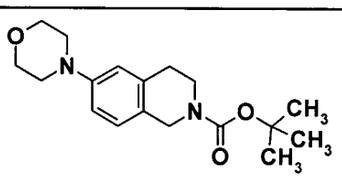
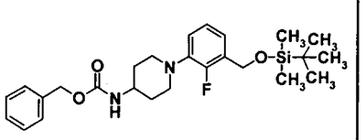
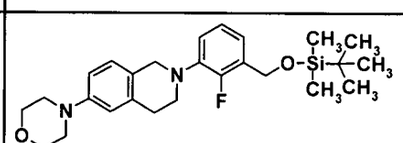
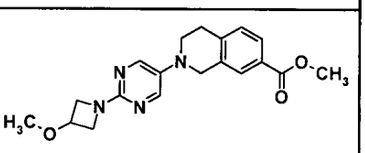
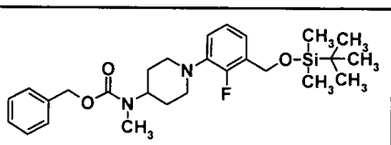
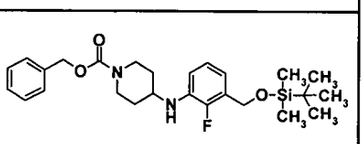
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
199	R228		200	R228	
201	R228		202	R228	
203	R228		204	R228	
205	R228		206	R228	
207	R228		208	R228	
209	R228		210	R228	
211	R228		212	R228	
213	R228		214	R228	
215	R228		216	R228	

Tabla 17

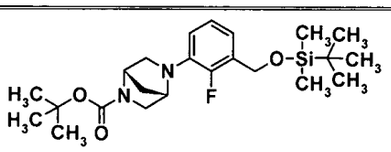
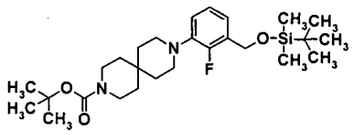
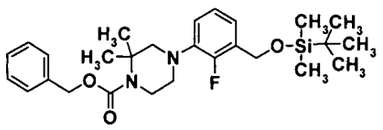
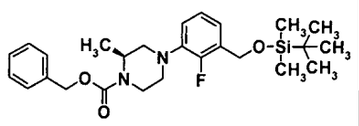
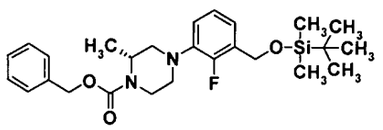
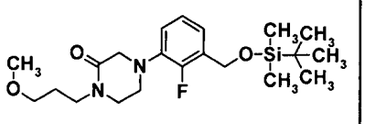
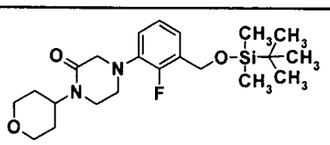
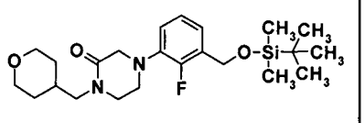
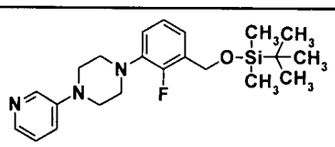
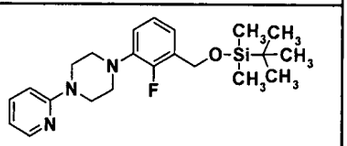
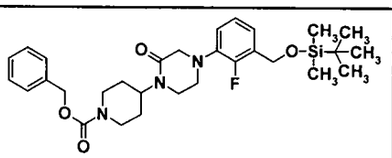
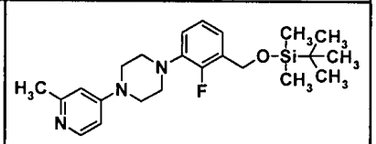
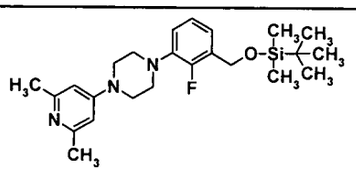
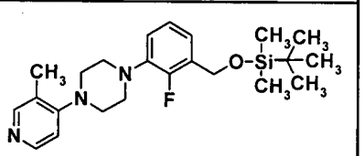
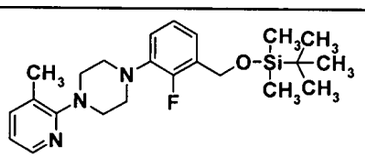
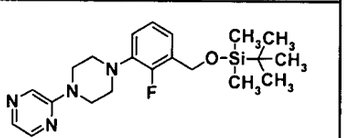
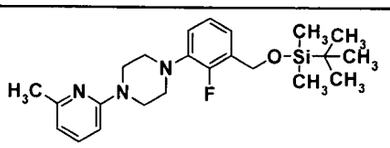
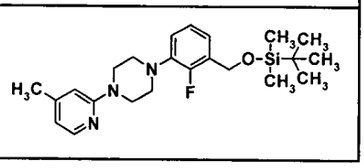
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
217	R228		218	R228	
219	R228		220	R228	
221	R228		222	R228	
223	R228		224	R228	
225	R228		226	R228	
227	R228		228	R228	
229	R228		230	R228	
231	R228		232	R228	
233	R228		234	R228	

Tabla 18

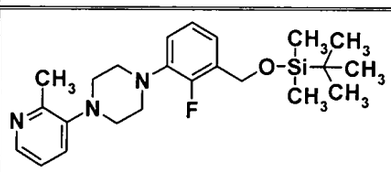
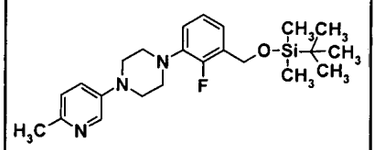
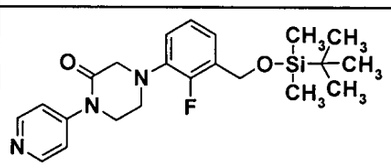
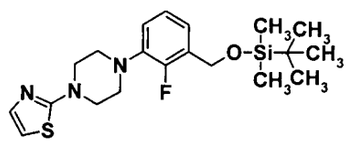
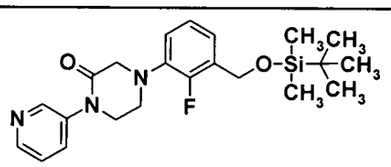
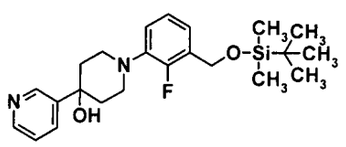
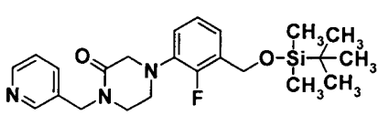
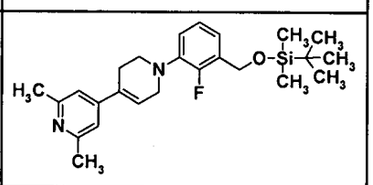
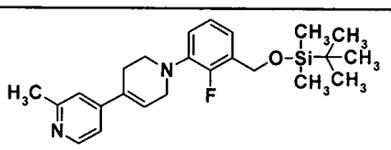
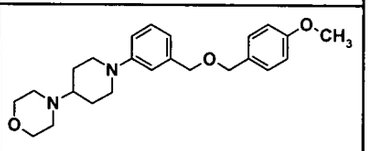
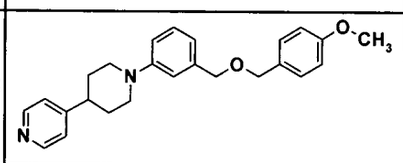
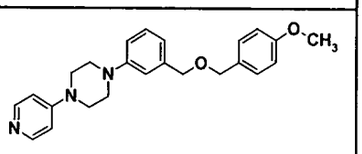
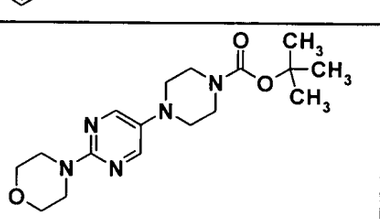
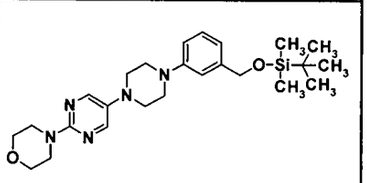
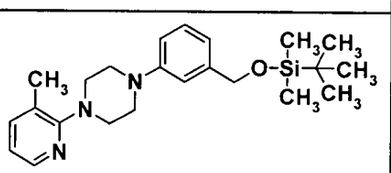
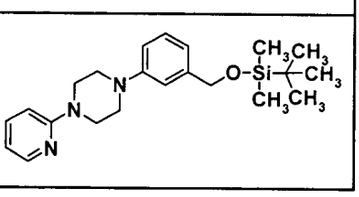
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
235	R228		236	R228	
237	R228		238	R228	
239	R228		240	R228	
241	R228		242	R228	
243	R228		244	R228	
245	R228		246	R228	
247	R228		248	R228	
249	R228		250	R228	

Tabla 19

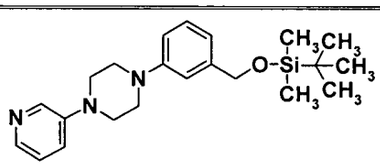
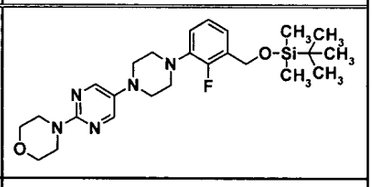
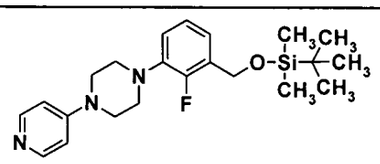
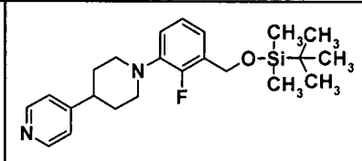
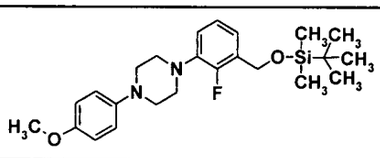
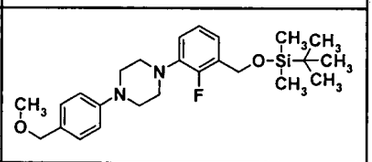
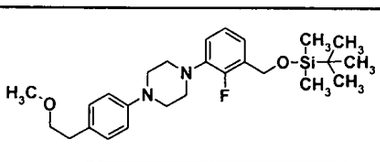
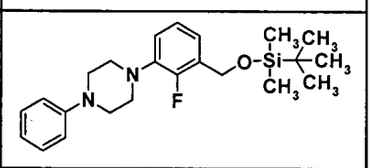
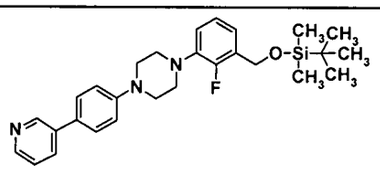
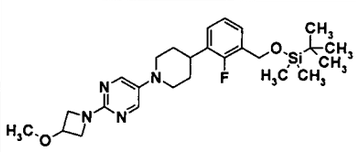
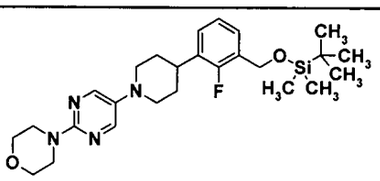
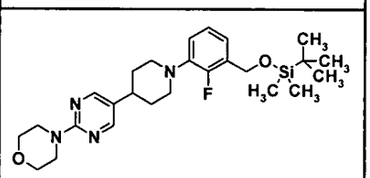
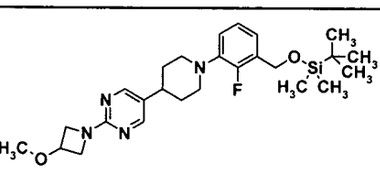
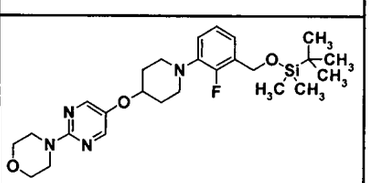
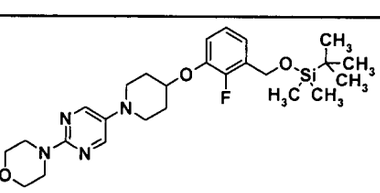
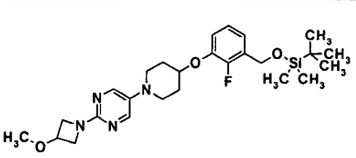
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
251	R228		252	R228	
253	R228		254	R228	
255	R228		256	R228	
257	R228		258	R228	
259	R228		260	R228	
261	R228		262	R228	
263	R228		264	R228	
265	R228		266	R228	

Tabla 20

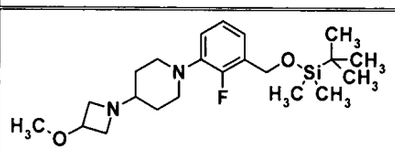
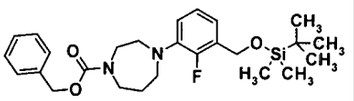
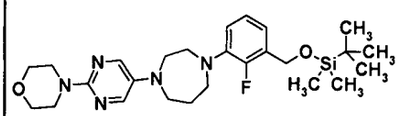
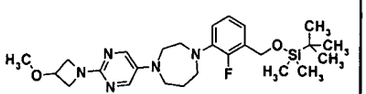
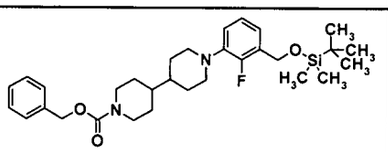
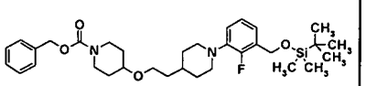
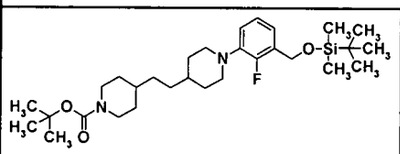
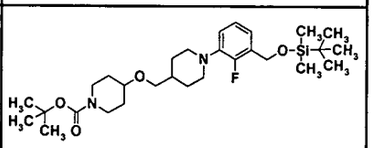
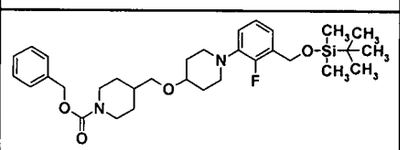
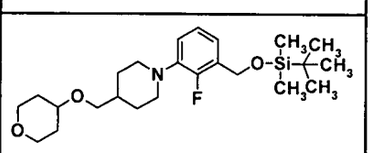
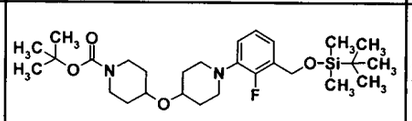
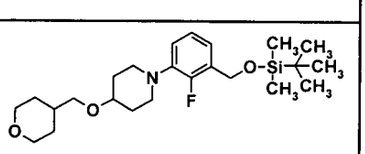
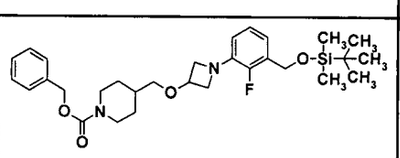
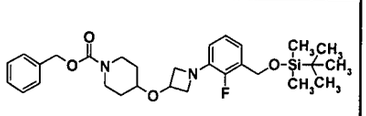
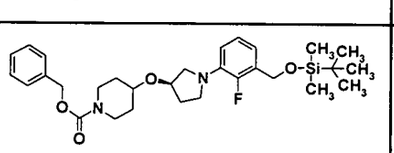
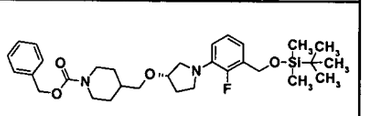
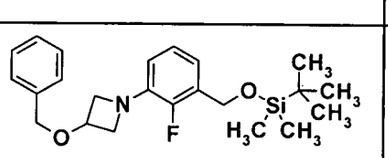
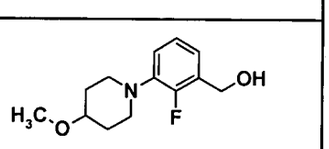
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
267	R228		268	R228	
269	R228		270	R228	
271	R228		272	R228	
273	R228		274	R228	
275	R228		276	R228	
277	R228		278	R228	
279	R228		280	R228	
281	R228		282	R228	
283	R228		284	R285	

Tabla 21

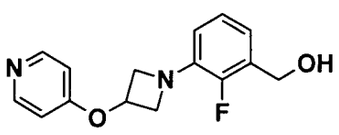
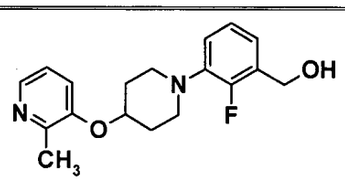
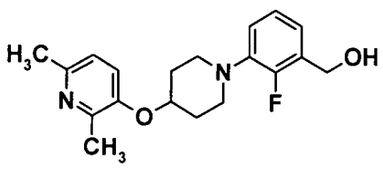
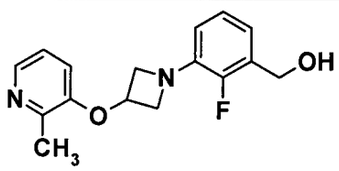
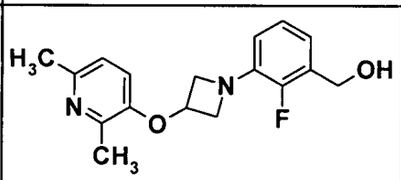
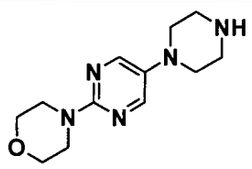
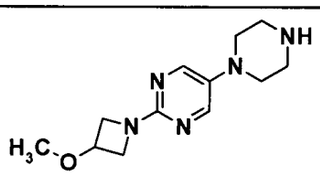
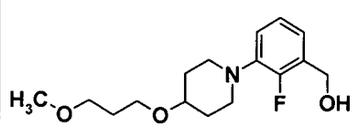
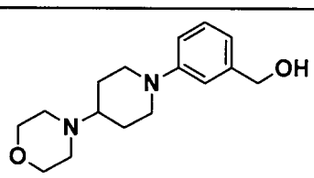
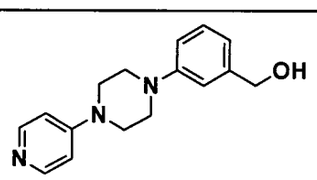
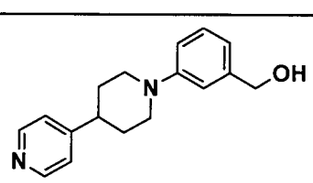
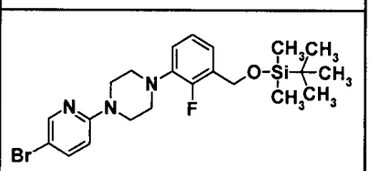
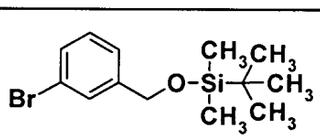
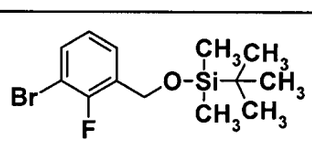
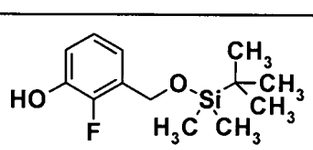
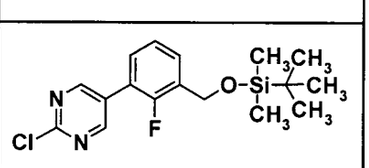
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
285	R285		286	R285	
287	R285		288	R285	
289	R285		290	R290	
291	R290		292	R285	
293	R294		294	R294	
295	R294		296	R297	
297	R297		298	R297	
299	R297		300	R297	

Tabla 22

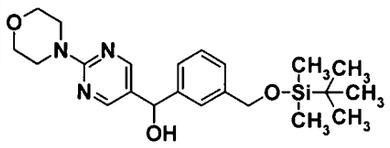
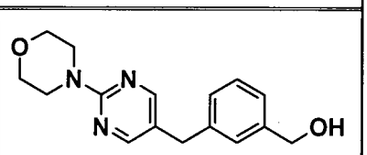
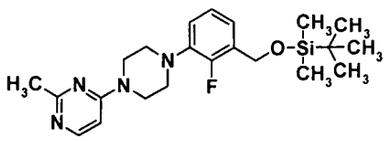
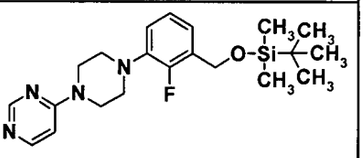
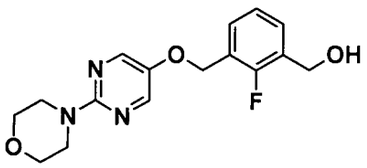
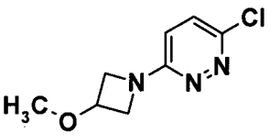
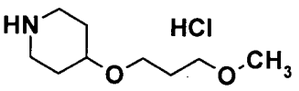
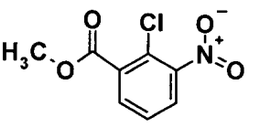
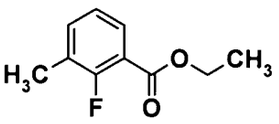
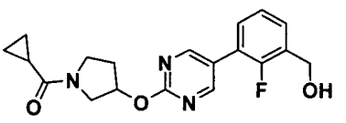
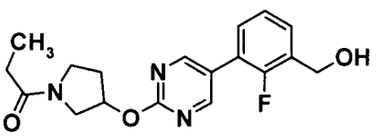
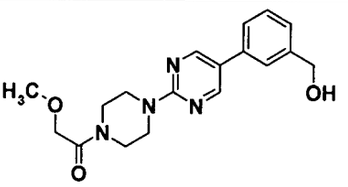
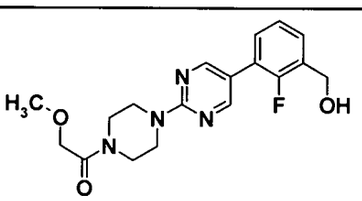
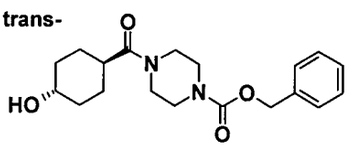
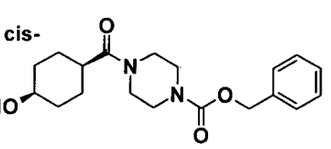
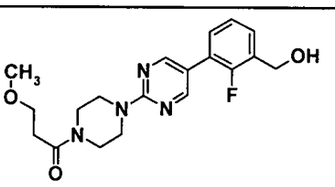
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
301	R301		302	R302	
303	R304		304	R304	
305	R305		306	R306	
307	R307		308	R309	
309	R309		310	R336	
311	R336		312	R336	
313	R336		314	R336	
315	R336		316	R336	

Tabla 23

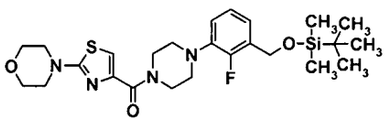
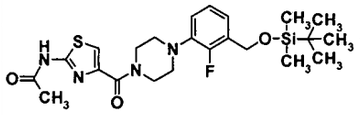
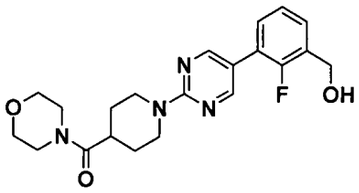
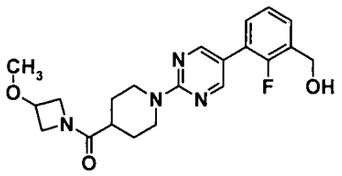
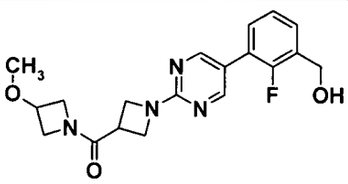
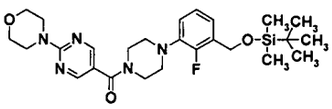
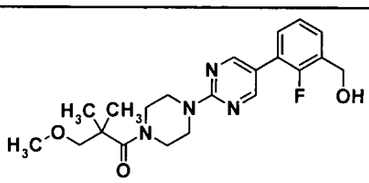
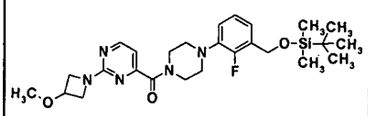
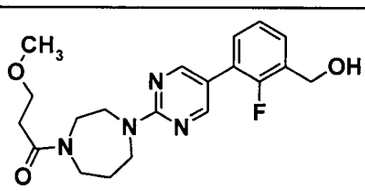
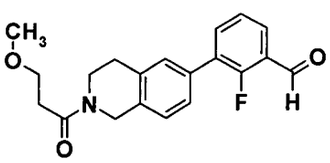
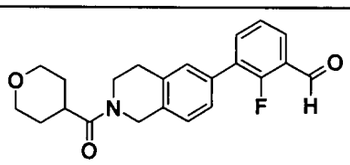
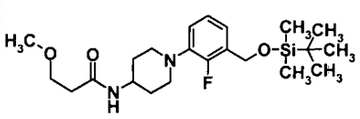
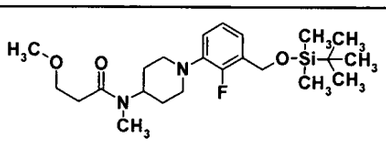
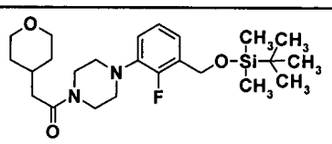
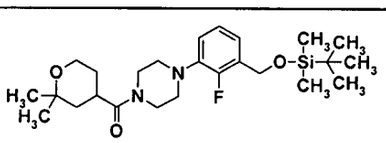
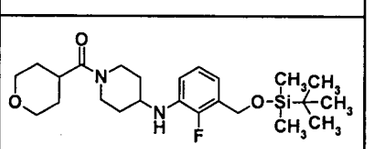
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
317	R336		318	R336	
319	R336		320	R336	
321	R336		322	R336	
323	R336		324	R336	
325	R336		326	R336	
327	R336		328	R336	
329	R336		330	R336	
331	R336		332	R336	

Tabla 24

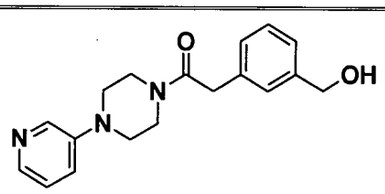
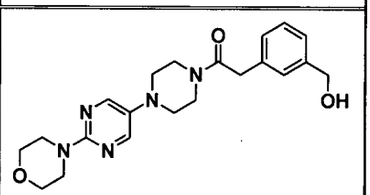
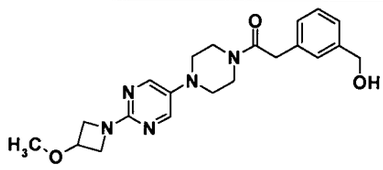
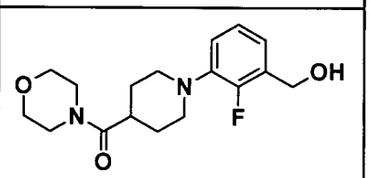
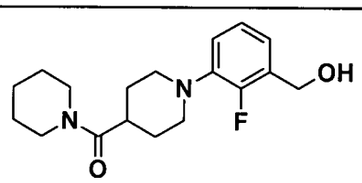
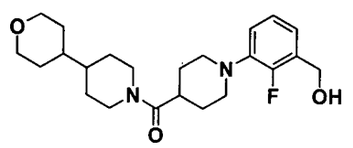
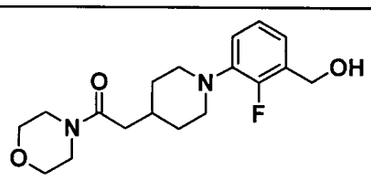
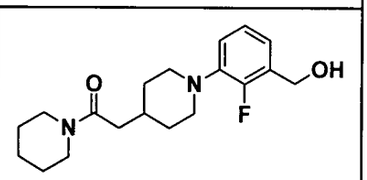
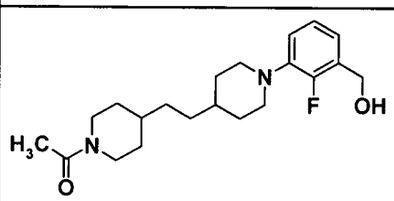
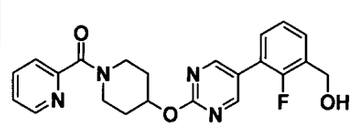
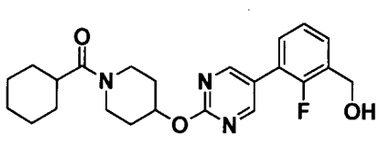
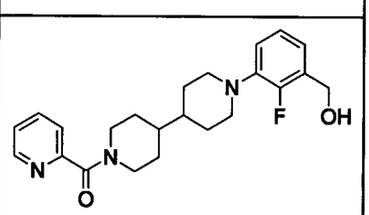
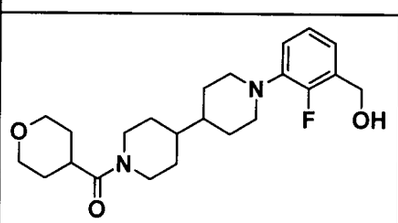
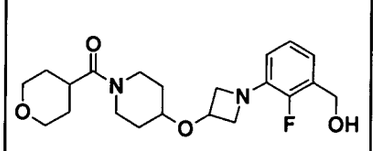
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
333	R336		334	R336	
335	R336		336	R336	
337	R336		338	R336	
339	R336		340	R336	
341	R341		342	R343	
343	R343		344	R343	
345	R343		346	R343	

Tabla 25

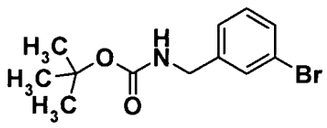
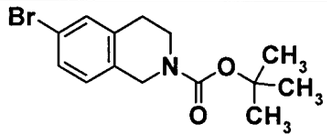
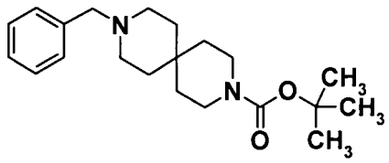
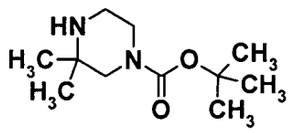
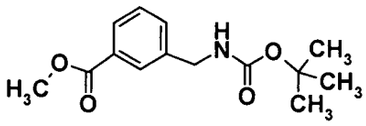
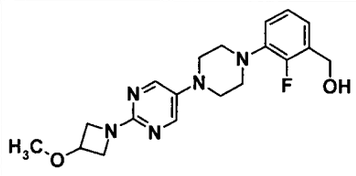
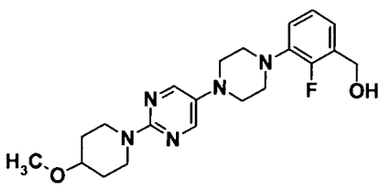
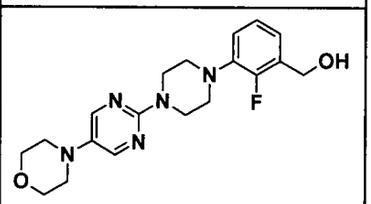
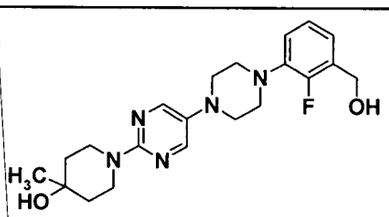
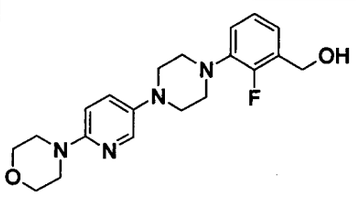
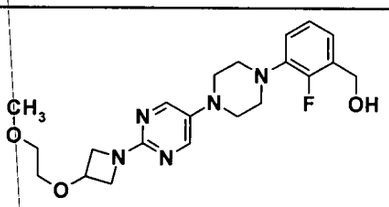
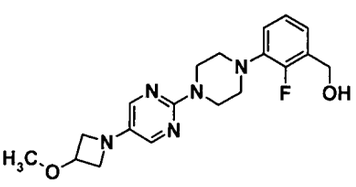
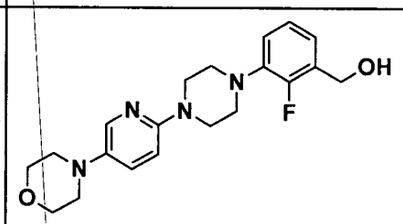
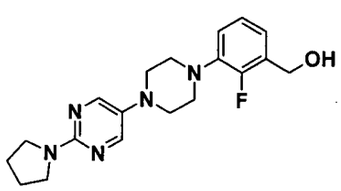
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
347	R347		348	R347	
349	R347		350	R347	
351	R347		352	R376	
353	R376		354	R376	
355	R376		356	R376	
357	R376		358	R376	
359	R376		360	R376	

Tabla 26

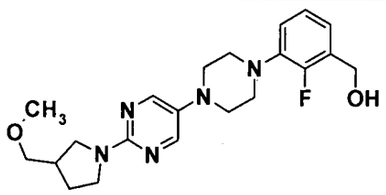
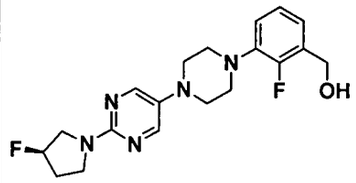
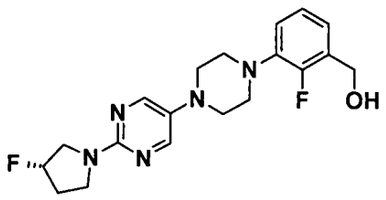
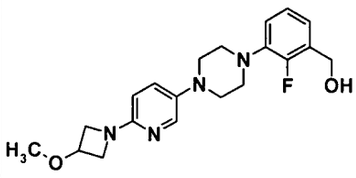
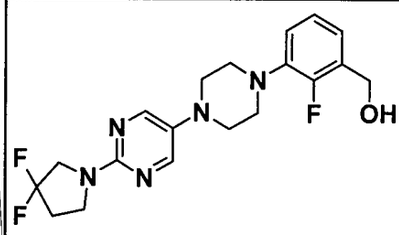
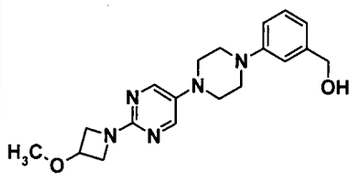
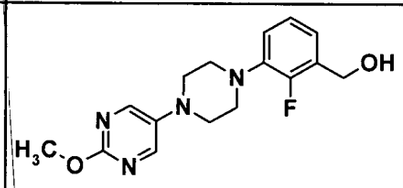
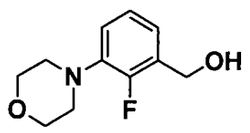
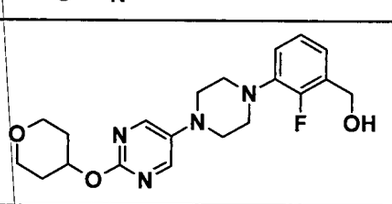
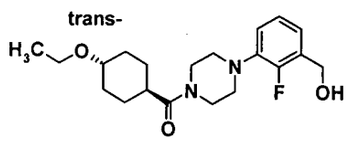
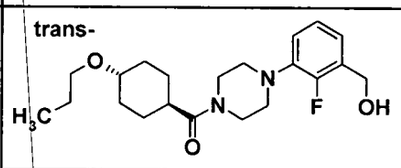
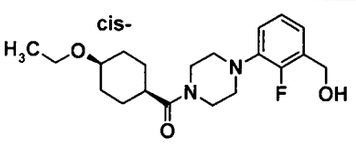
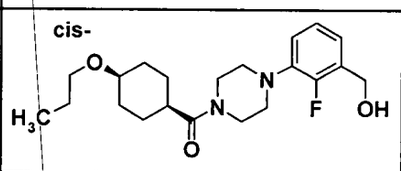
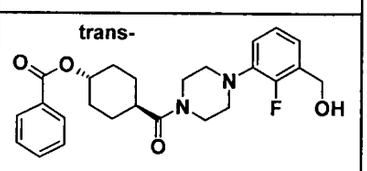
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
361	R376		362	R376	
363	R376		364	R376	
365	R376		366	R376	
367	R376		368	R376	
369	R376		370	R376	
371	R376		372	R376	
373	R376		374	R376	

Tabla 27

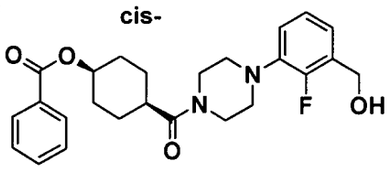
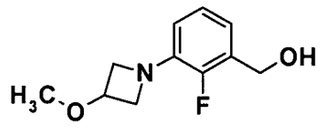
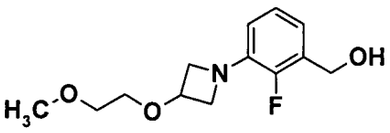
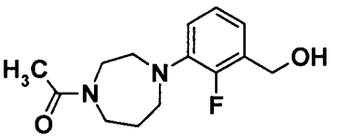
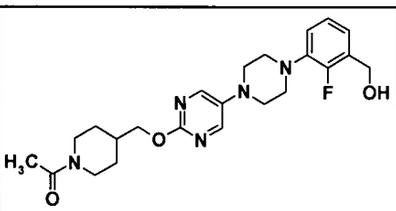
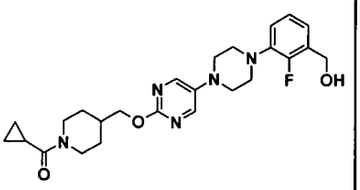
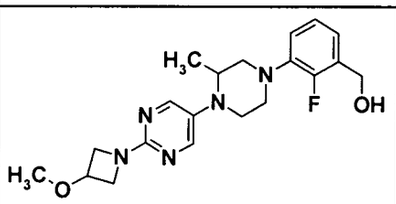
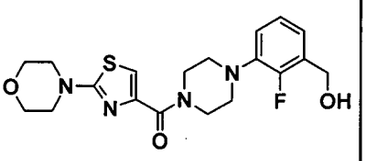
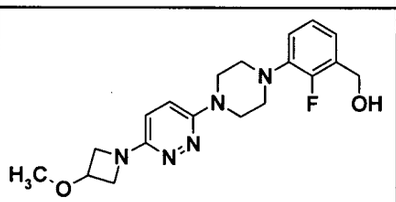
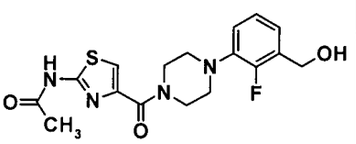
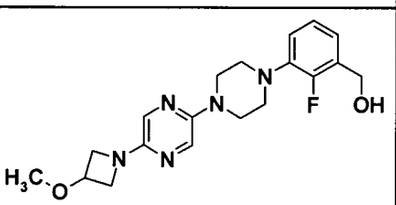
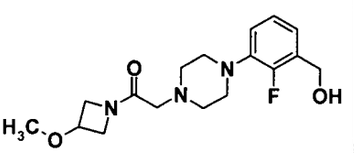
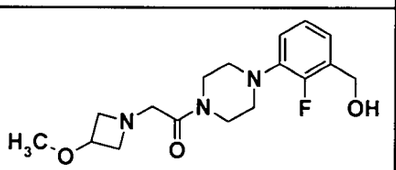
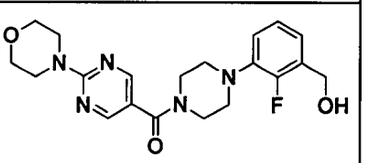
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
375	R376		376	R376	
377	R376		378	R376	
379	R376		380	R376	
381	R376		382	R376	
383	R376		384	R376	
385	R376		386	R376	
387	R376		388	R376	

Tabla 28

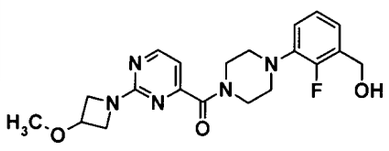
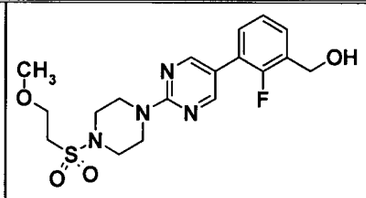
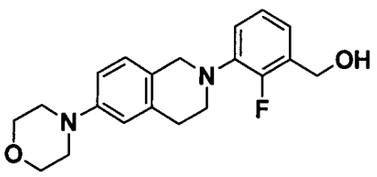
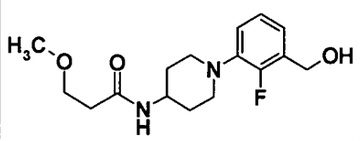
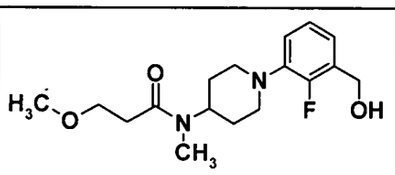
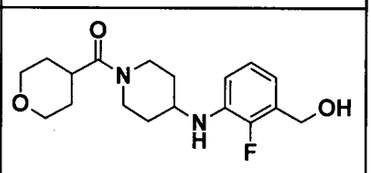
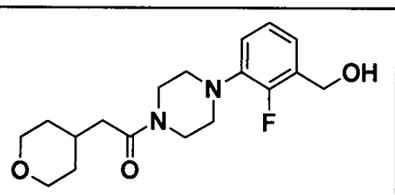
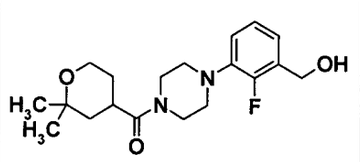
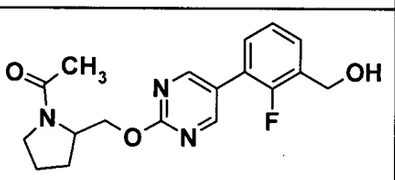
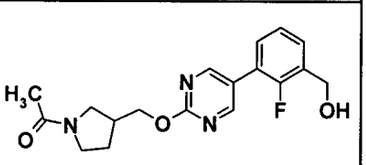
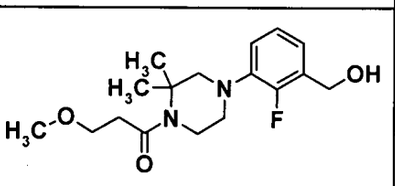
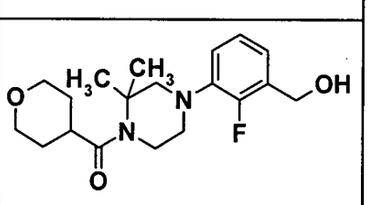
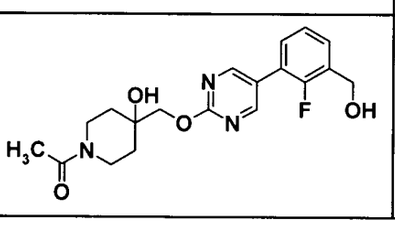
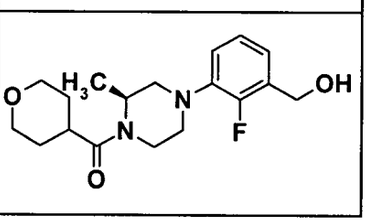
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
389	R376		390	R376	
391	R376		392	R376	
393	R376		394	R376	
395	R376		396	R376	
397	R376		398	R376	
399	R376		400	R376	
401	R376		402	R376	

Tabla 29

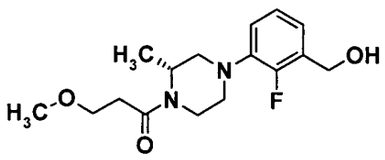
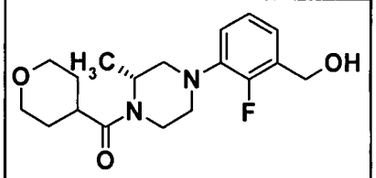
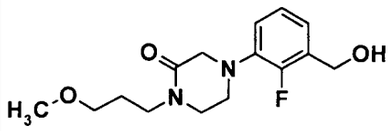
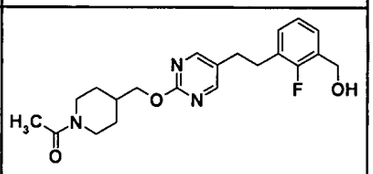
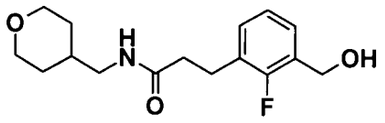
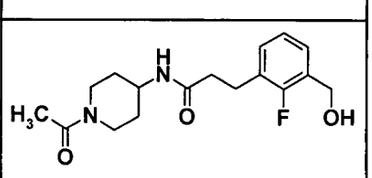
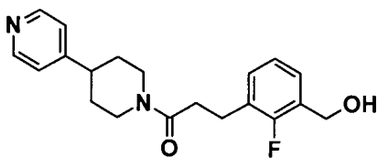
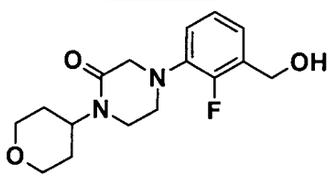
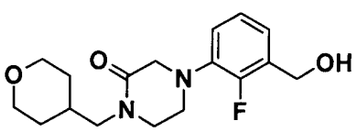
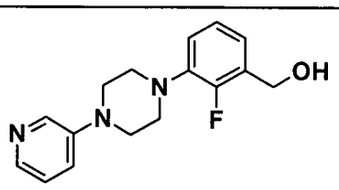
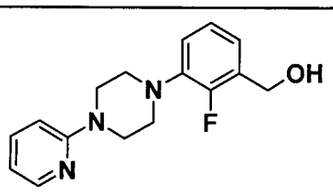
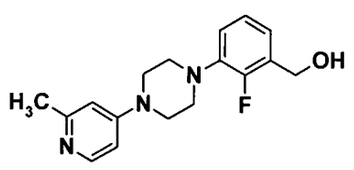
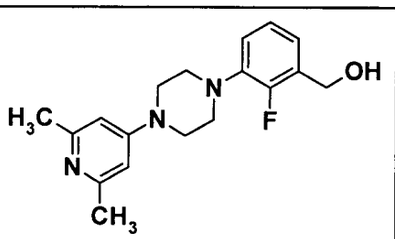
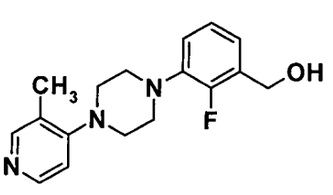
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
403	R376		404	R376	
405	R376		406	R376	
407	R376		408	R376	
409	R376		410	R376	
411	R376		412	R376	
413	R376		414	R376	
415	R376		416	R376	

Tabla 30

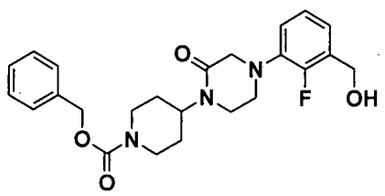
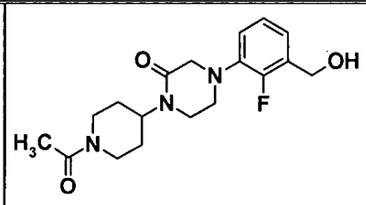
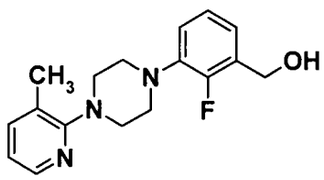
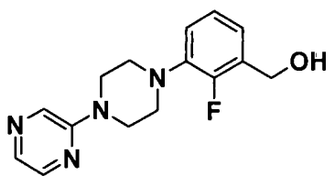
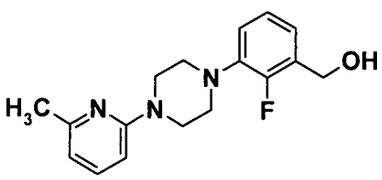
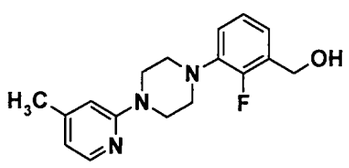
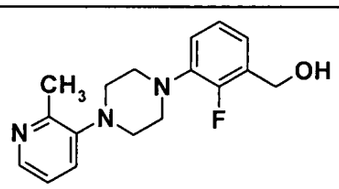
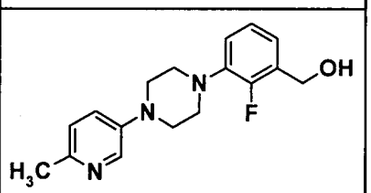
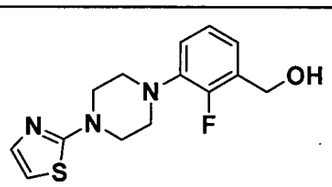
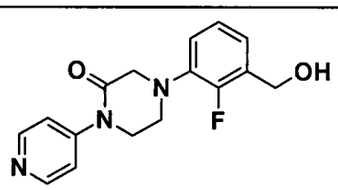
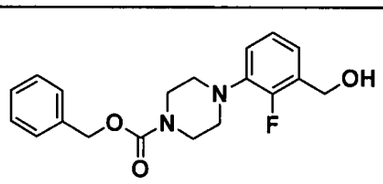
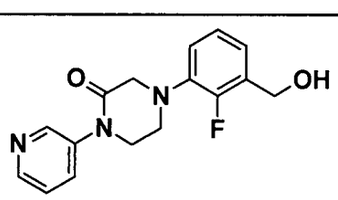
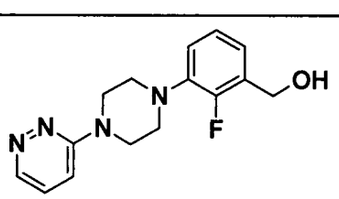
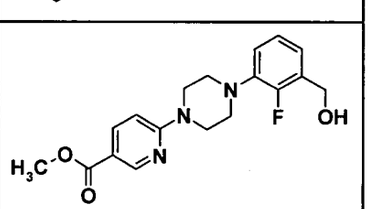
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
417	R376		418	R376	
419	R376		420	R376	
421	R376		422	R376	
423	R376		424	R376	
425	R376		426	R376	
427	R376		428	R376	
429	R376		430	R376	

Tabla 31

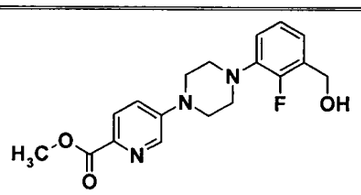
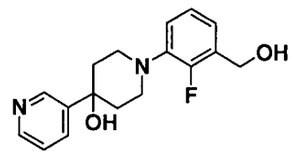
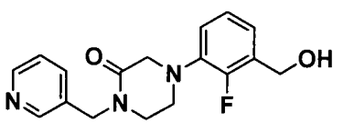
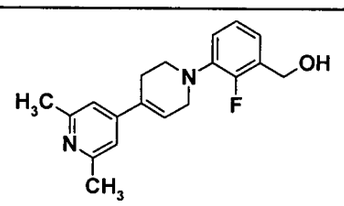
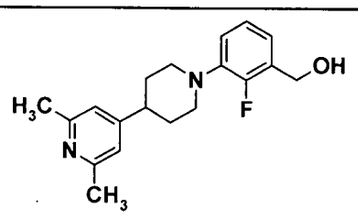
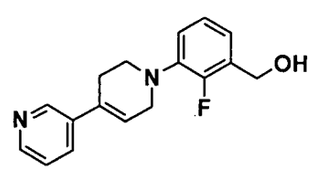
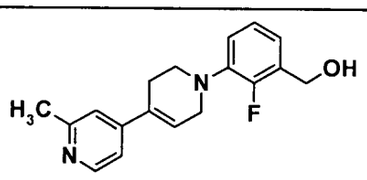
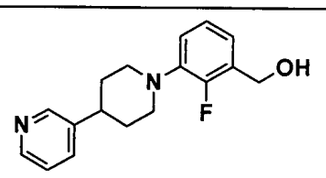
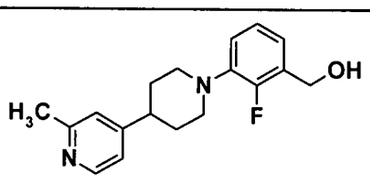
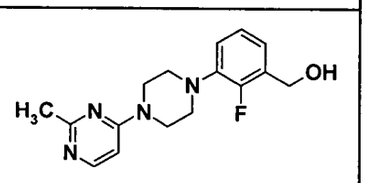
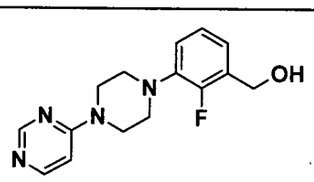
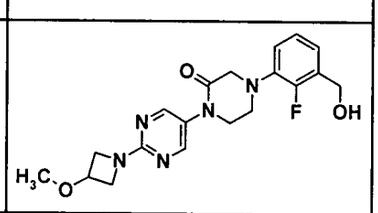
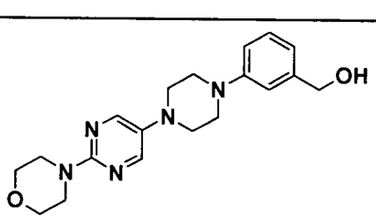
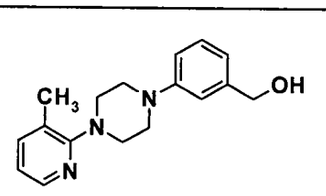
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
431	R376		432	R376	
433	R376		434	R376	
435	R376		436	R376	
437	R376		438	R376	
439	R376		440	R376	
441	R376		442	R376	
443	R376		444	R376	

Tabla 32

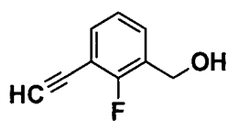
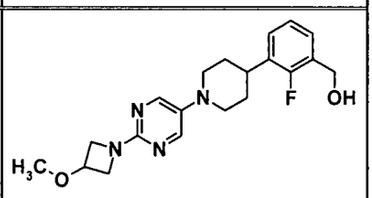
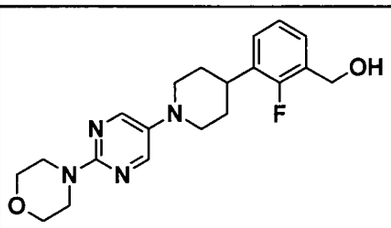
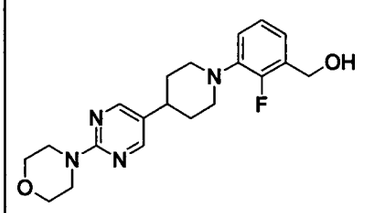
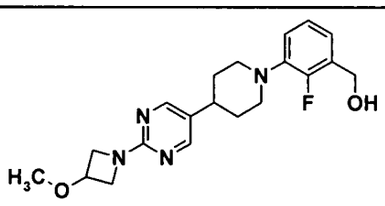
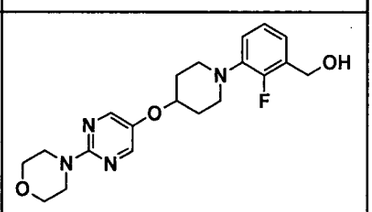
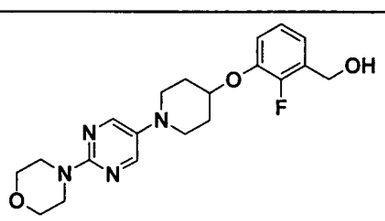
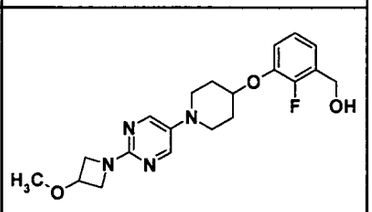
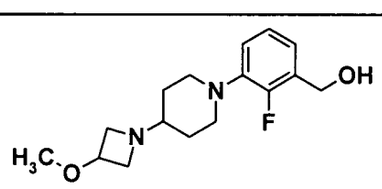
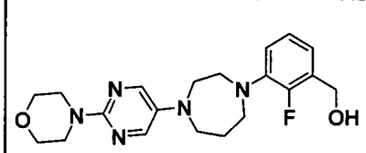
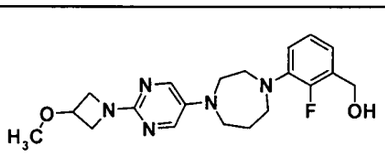
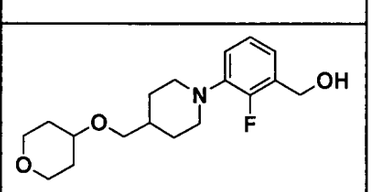
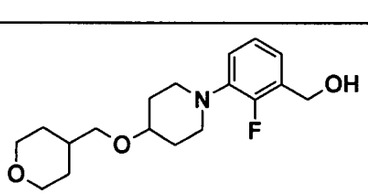
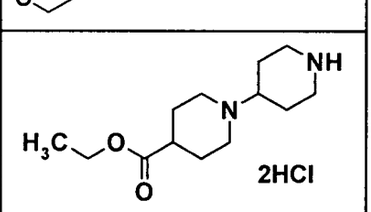
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
445	R376		446	R376	
447	R376		448	R376	
449	R376		450	R376	
451	R376		452	R376	
453	R376		454	R376	
455	R376		456	R376	
457	R376		458	R478	

Tabla 33

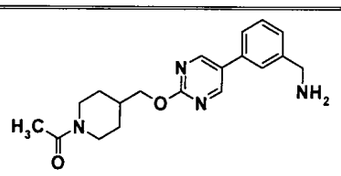
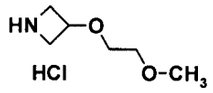
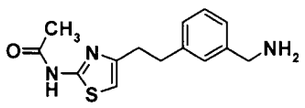
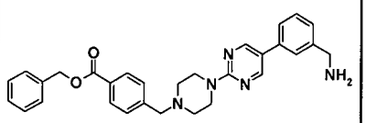
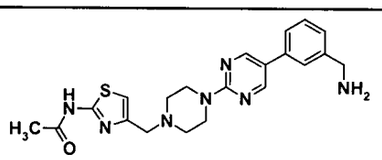
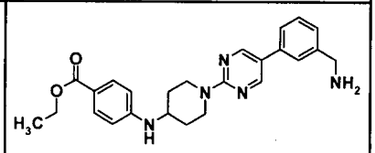
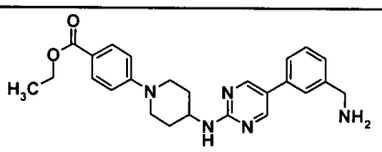
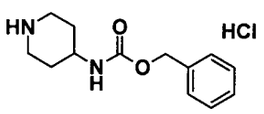
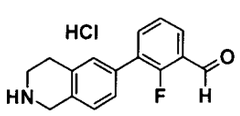
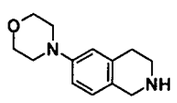
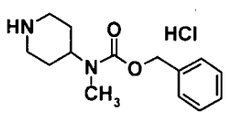
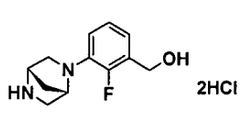
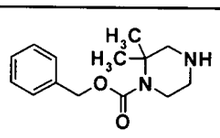
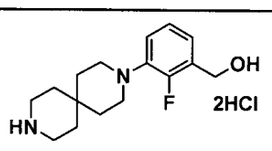
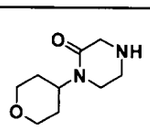
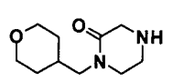
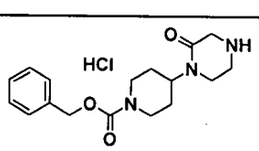
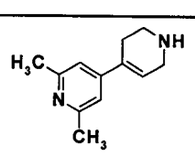
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
459	R478		460	R478	
461	R478		462	R478	
463	R478		464	R478	
465	R478		466	R478	
467	R478		468	R478	
469	R478		470	R478	
471	R478		472	R478	
473	R478		474	R478	
475	R478		476	R478	

Tabla 34

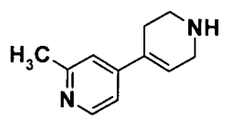
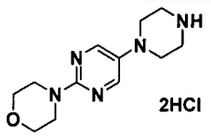
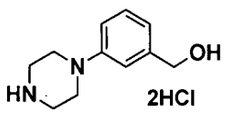
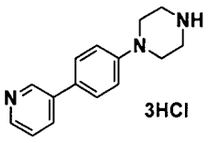
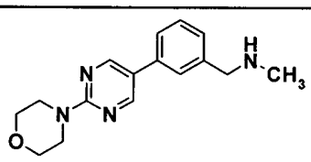
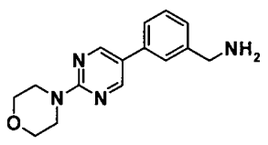
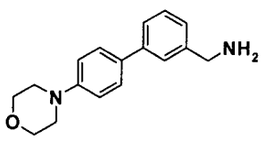
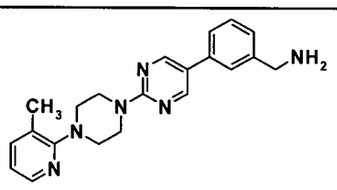
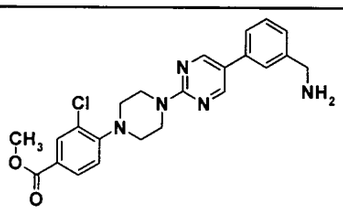
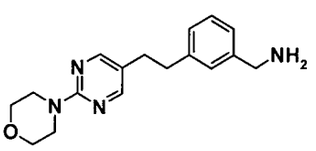
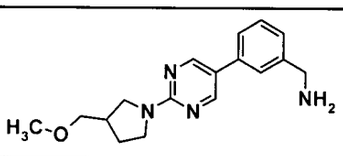
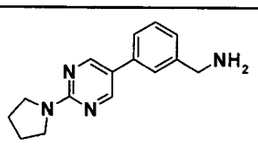
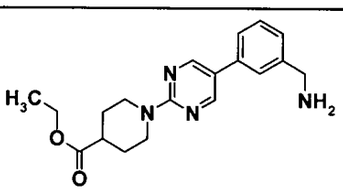
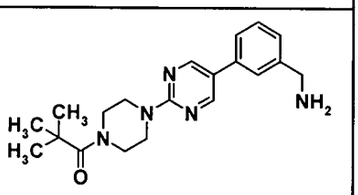
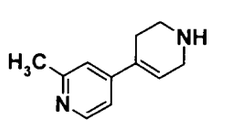
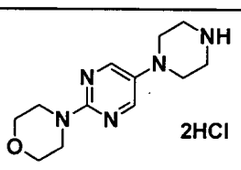
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
477	R478		478	R478	
479	R478		480	R478	
481	R478		482	R478	
483	R478		484	R478	
485	R478		486	R478	
487	R478		488	R478	
489	R478		490	R478	
477	R478		478	R478	

Tabla 35

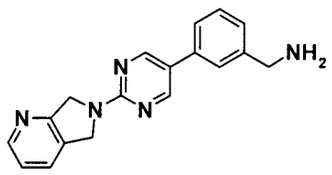
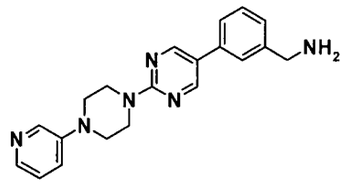
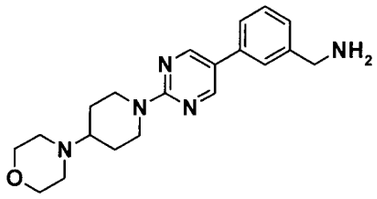
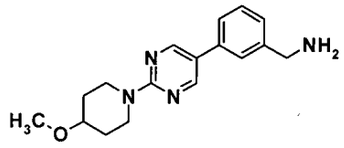
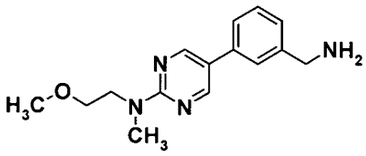
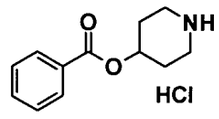
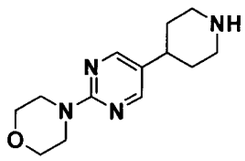
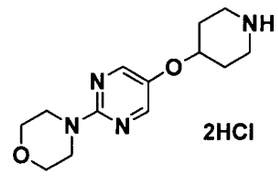
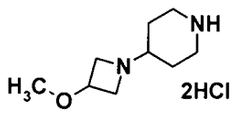
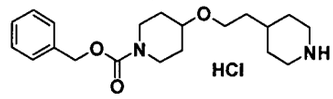
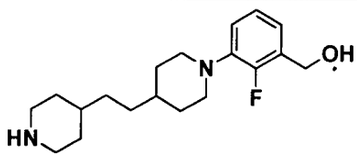
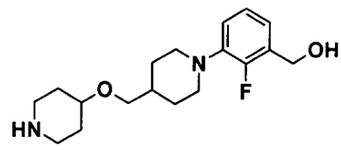
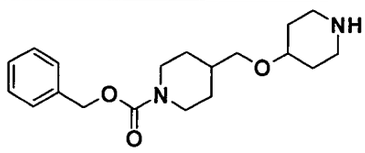
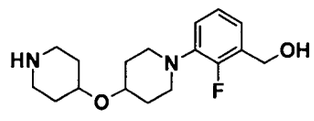
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
491	R478		492	R478	
493	R478		494	R478	
495	R478		496	R478	
497	R478		498	R478	
499	R478		500	R478	
501	R478		502	R478	
503	R478		504	R478	

Tabla 36

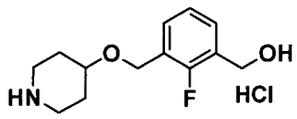
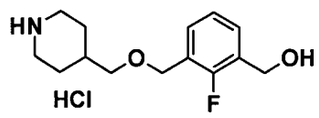
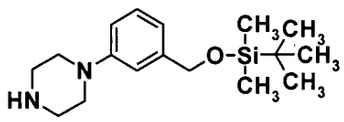
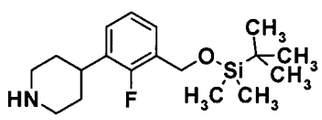
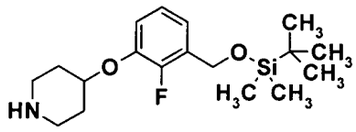
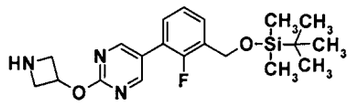
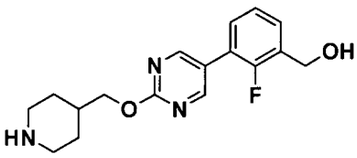
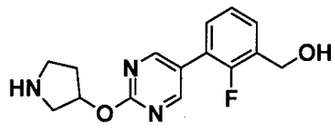
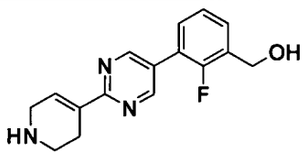
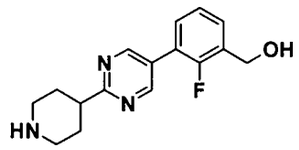
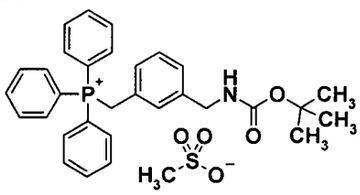
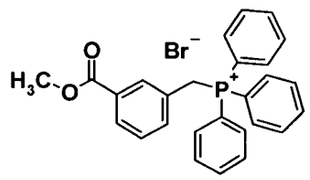
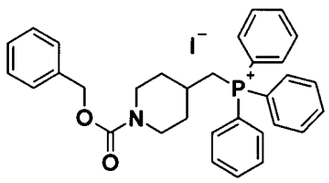
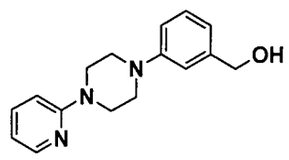
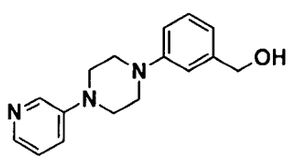
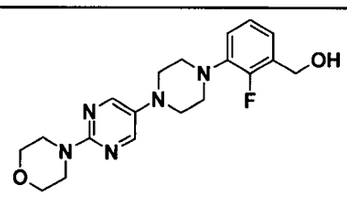
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
505	R478		506	R478	
507	R508		508	R508	
509	R508		510	R508	
511	R514		512	R514	
513	R514		514	R514	
515	R516		516	R516	
517	R516		518	R518	
519	R518		520	R518	

Tabla 37

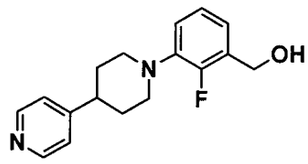
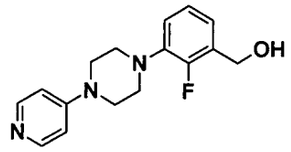
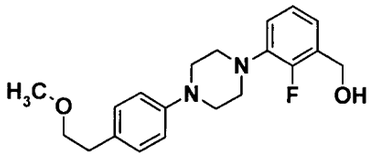
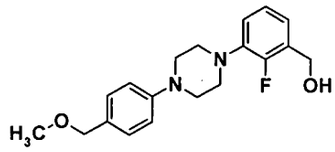
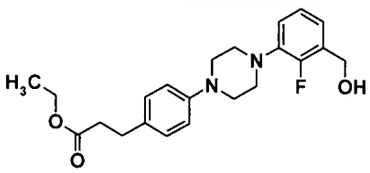
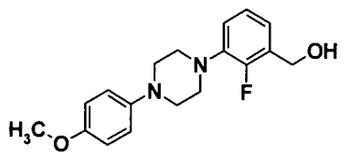
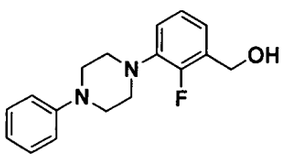
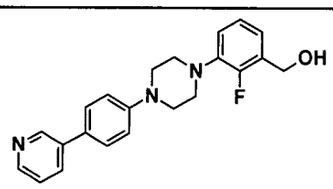
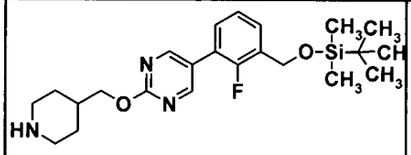
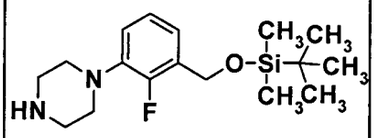
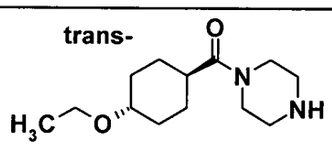
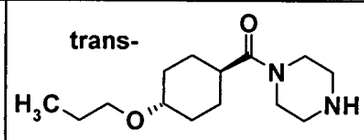
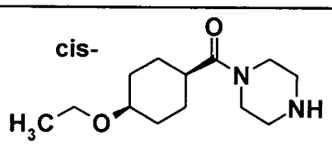
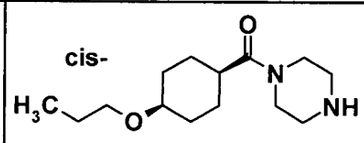
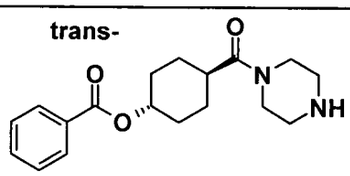
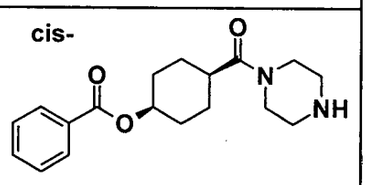
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
521	R518		522	R518	
523	R518		524	R518	
525	R518		526	R518	
527	R518		528	R518	
529	R548		530	R548	
531	R548		532	R548	
533	R548		534	R548	
535	R548		536	R548	

Tabla 38

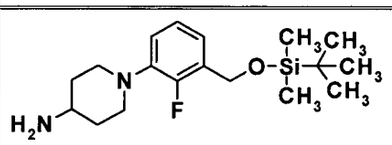
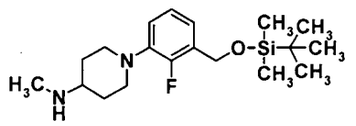
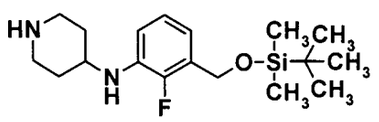
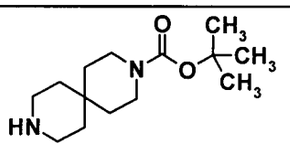
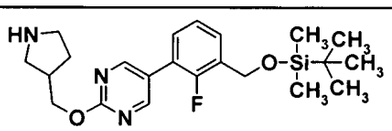
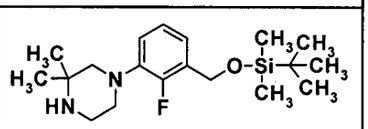
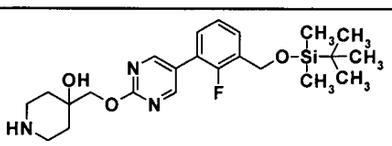
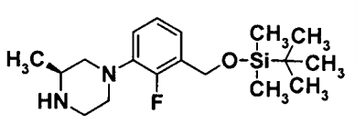
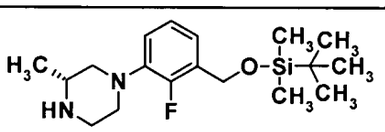
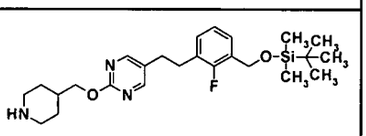
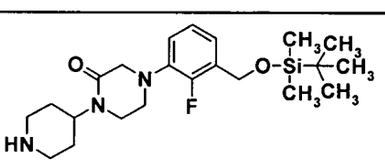
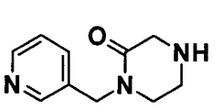
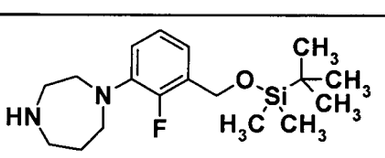
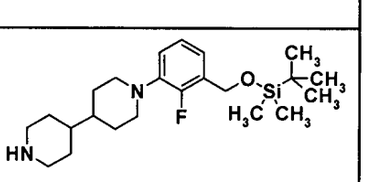
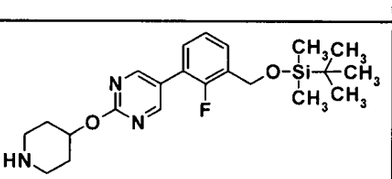
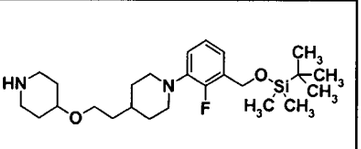
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
537	R548		538	R548	
539	R548		540	R548	
541	R548		542	R548	
543	R548		544	R548	
545	R548		546	R548	
547	R548		548	R548	
549	R548		550	R548	
551	R548		552	R548	

Tabla 39

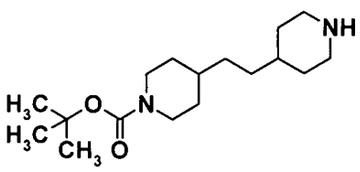
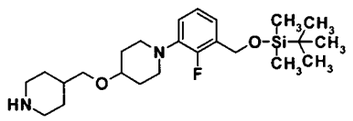
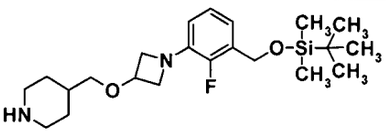
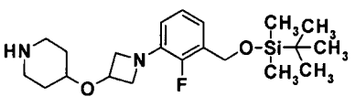
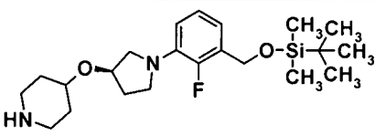
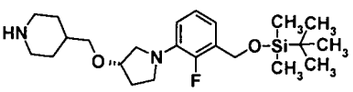
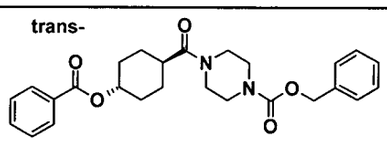
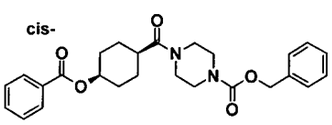
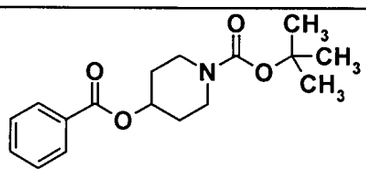
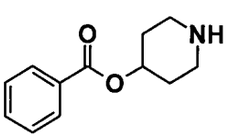
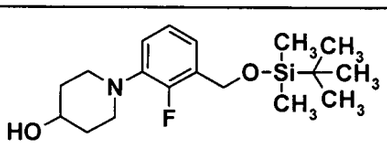
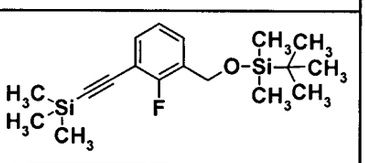
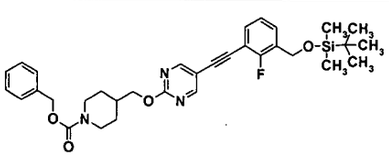
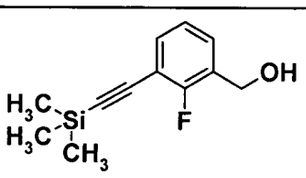
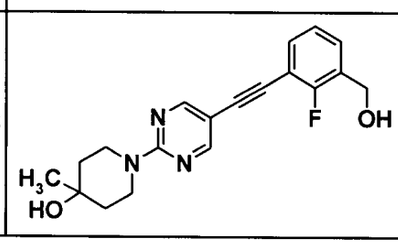
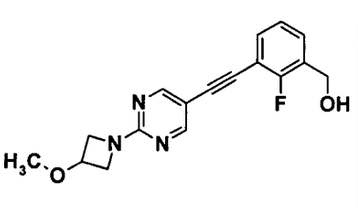
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
555	R548		556	R548	
557	R548		558	R548	
559	R548		560	R548	
561	R563		562	R563	
563	R563		564	R564	
565	R177		566	R568	
567	R568		568	R568	
569	R568		570	R568	

Tabla 40

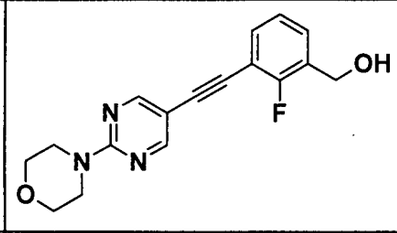
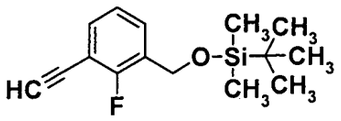
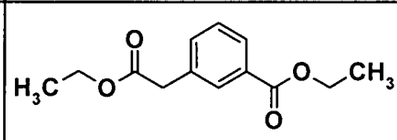
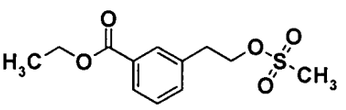
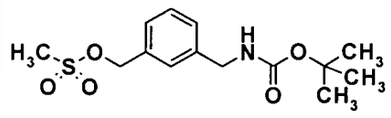
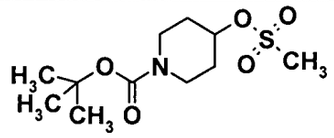
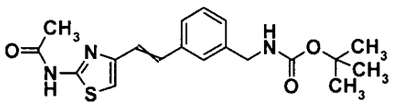
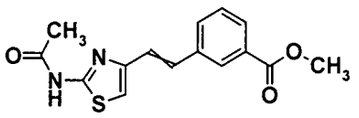
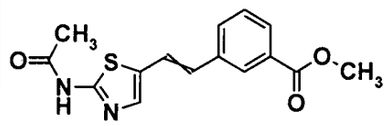
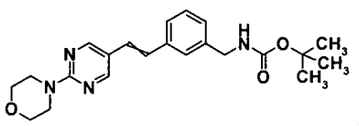
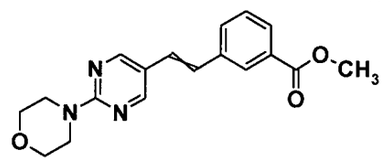
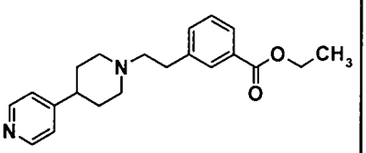
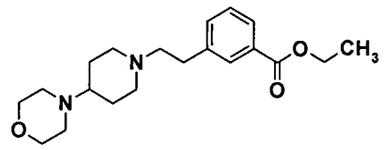
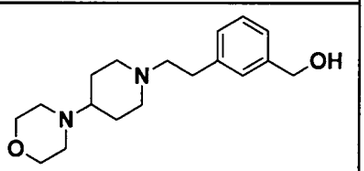
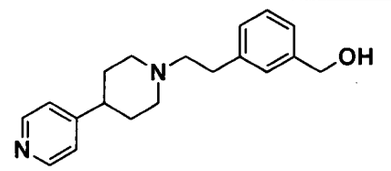
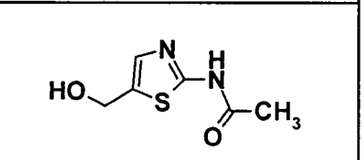
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
571	R568		572	R572	
573	R573		574	R574	
575	R574		576	R574	
577	R581		578	R581	
579	R581		580	R581	
581	R581		582	R582	
583	R582		584	R584	
585	R584		586	R584	

Tabla 41

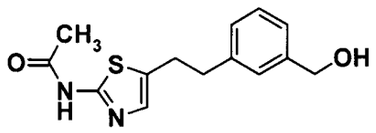
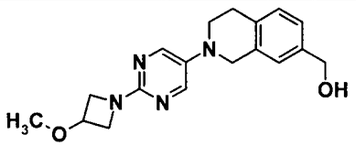
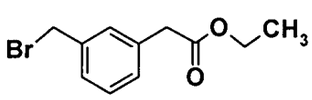
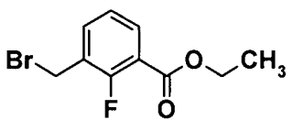
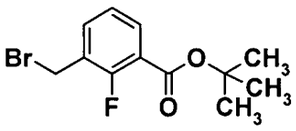
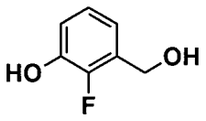
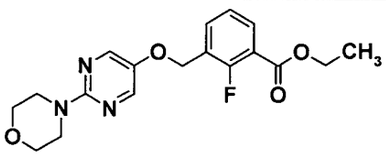
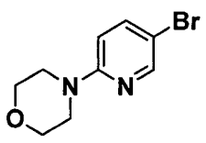
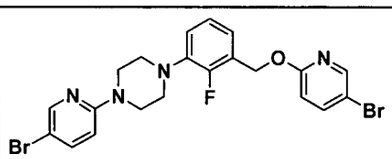
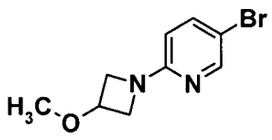
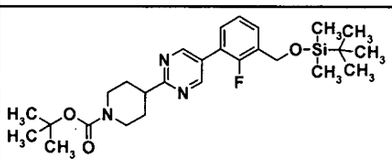
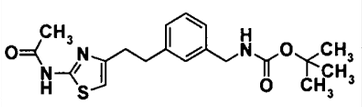
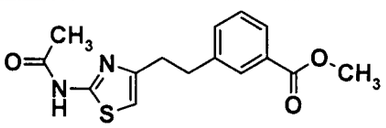
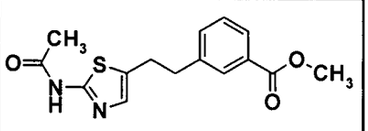
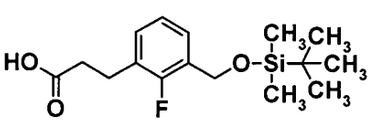
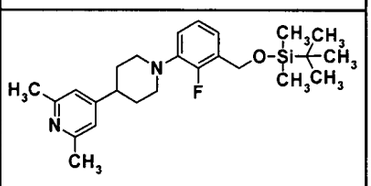
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
587	R584		588	R584	
589	R589		590	R589	
591	R589		592	R592	
593	R593		594	R594	
595	R596		596	R596	
597	R603		598	R603	
599	R603		600	R603	
601	R603		602	R603	

Tabla 42

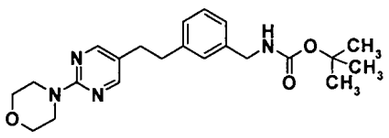
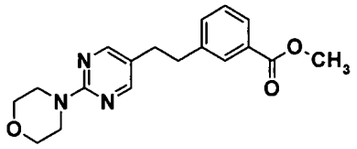
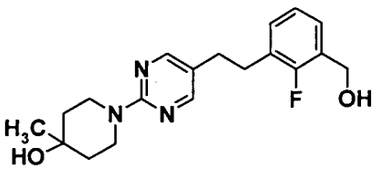
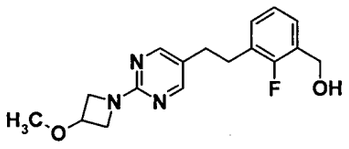
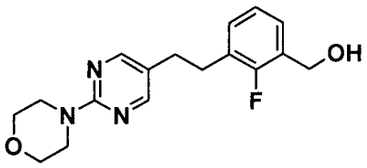
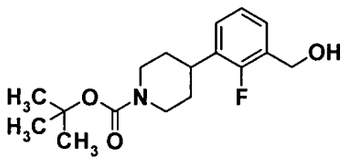
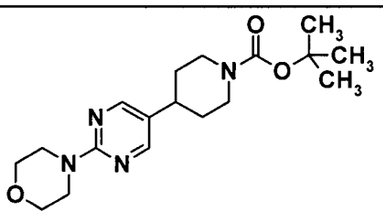
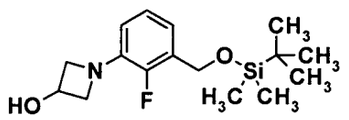
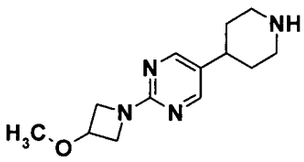
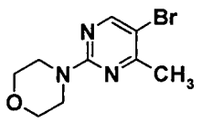
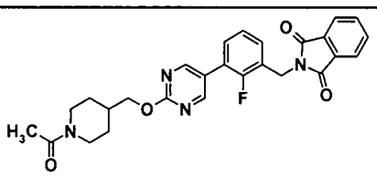
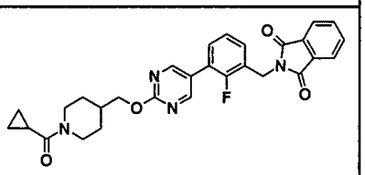
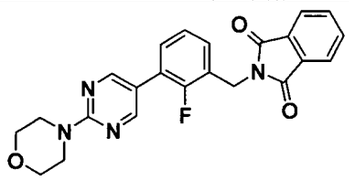
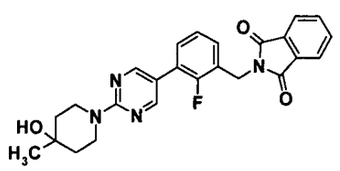
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
605	R603		606	R603	
607	R603		608	R603	
609	R603		610	R603	
611	R603		612	R603	
613	R613		614	R614	
615	R617		616	R617	
617	R617		618	R617	

Tabla 43

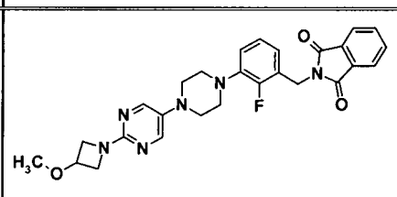
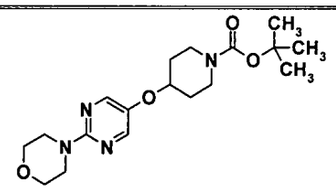
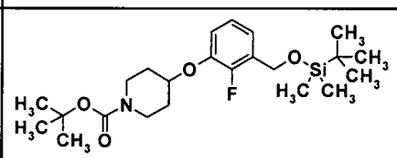
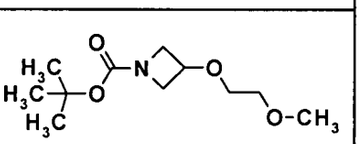
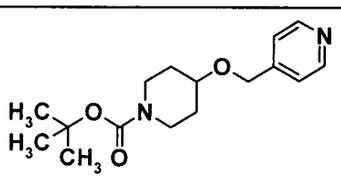
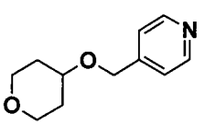
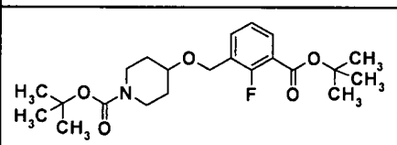
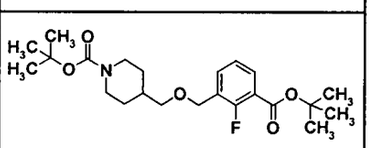
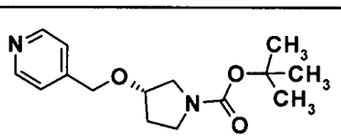
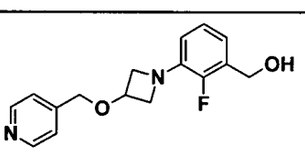
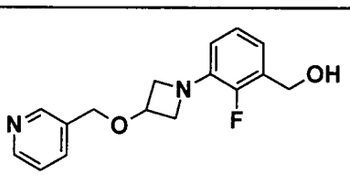
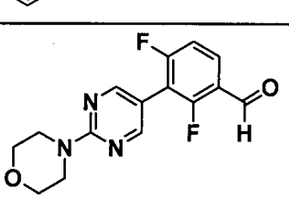
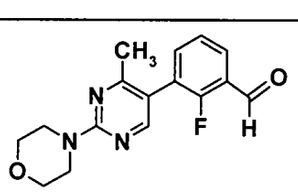
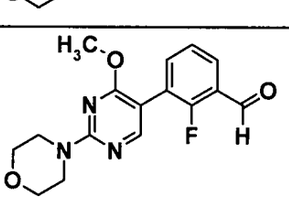
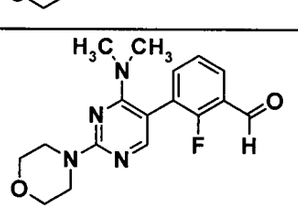
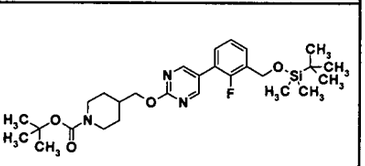
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
619	R617		620	R617	
621	R306		622	R306	
623	R306		624	R306	
625	R306		626	R306	
627	R306		628	R306	
629	R306		630	R631	
631	R631		632	R631	
633	R631		634	R638	

Tabla 44

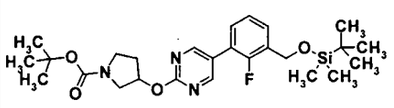
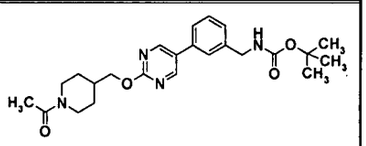
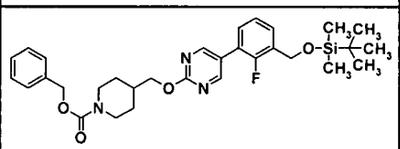
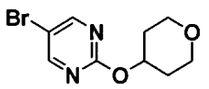
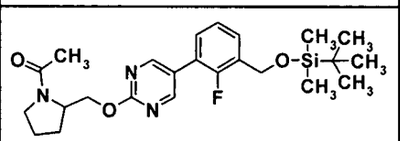
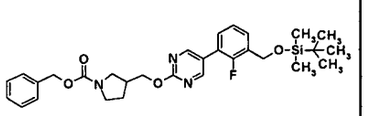
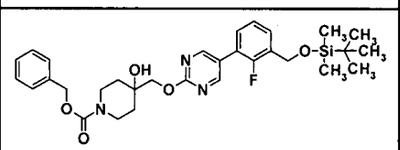
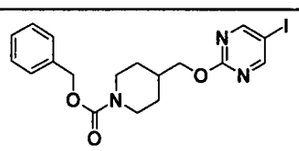
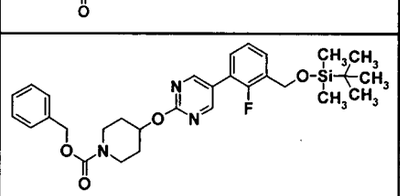
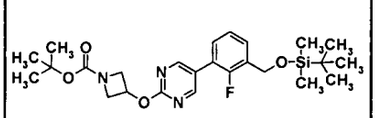
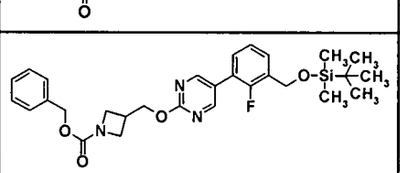
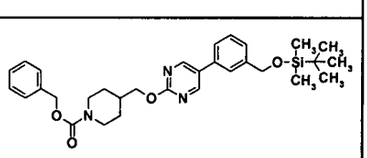
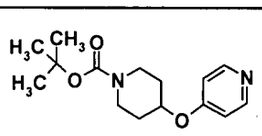
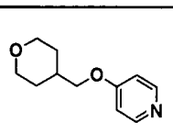
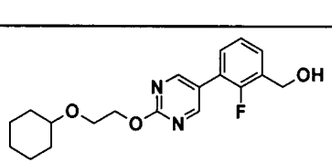
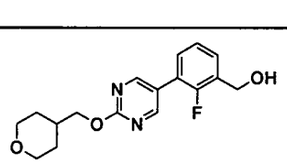
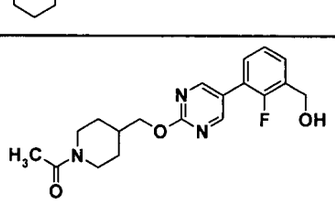
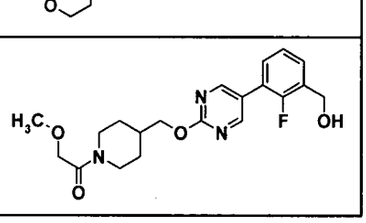
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
635	R638		636	R638	
637	R638		638	R638	
639	R638		640	R638	
641	R638		642	R638	
643	R638		644	R638	
645	R638		646	R638	
647	R638		648	R638	
649	R651		650	R651	
651	R651		652	R651	

Tabla 45

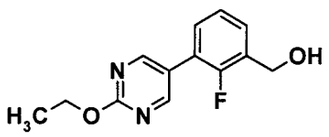
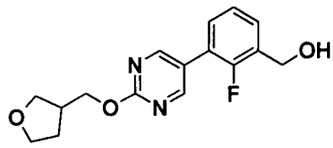
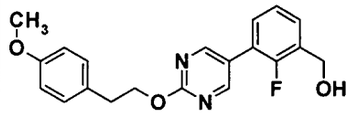
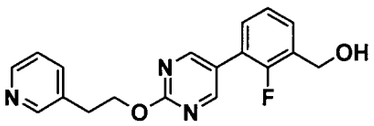
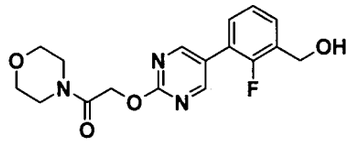
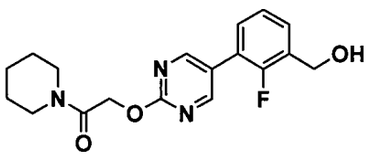
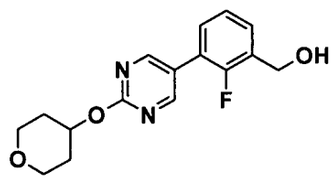
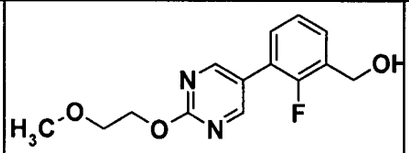
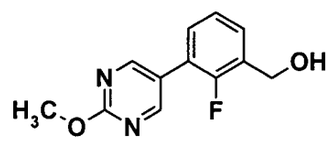
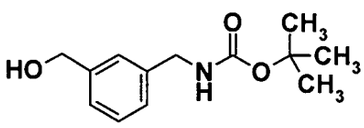
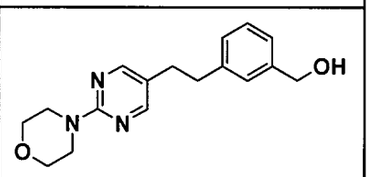
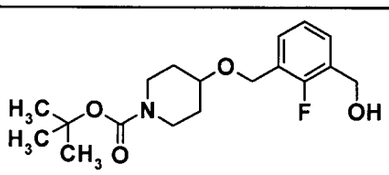
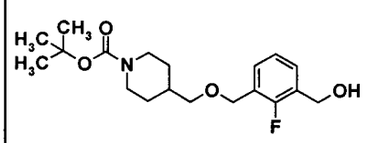
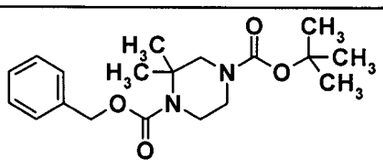
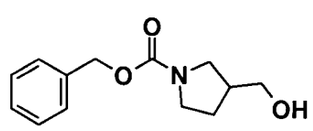
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
653	R653		654	R651	
655	R651		656	R651	
657	R651		658	R651	
659	R651		660	R651	
661	R651		662	R653	
663	R663		664	R663	
665	R663		666	R663	
669	R671		670	R671	

Tabla 46

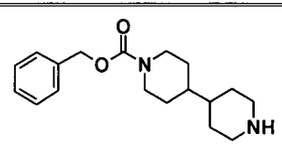
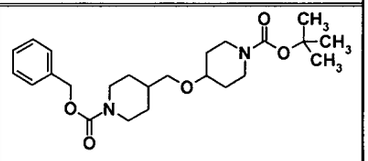
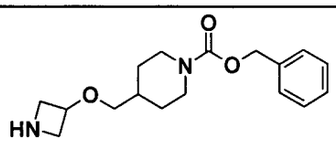
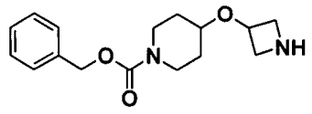
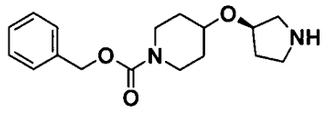
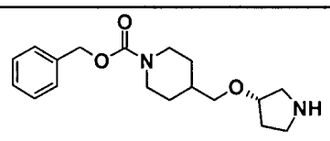
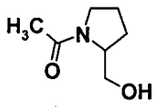
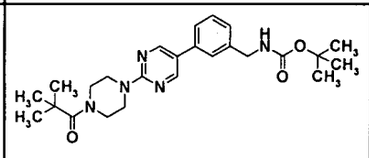
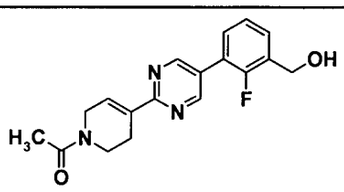
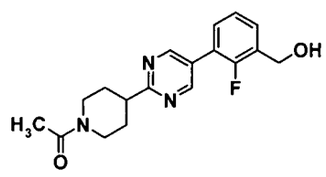
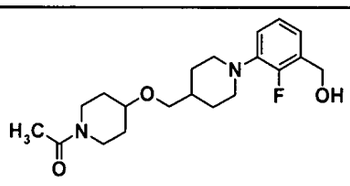
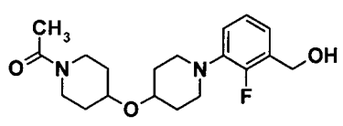
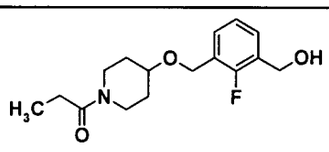
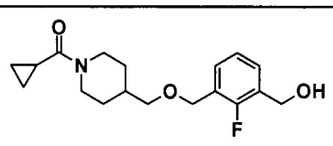
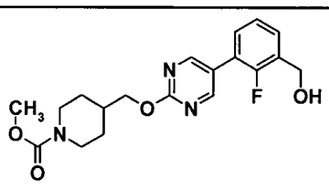
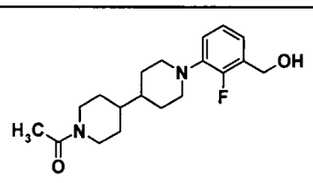
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
671	R671		672	R671	
673	R674		674	R674	
675	R674		676	R674	
677	R677		678	R677	
679	R680		680	R680	
681	R680		682	R680	
683	R680		684	R680	
685	R686		686	R686	

Tabla 47

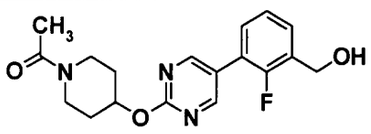
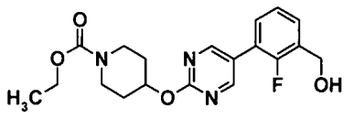
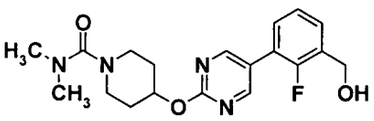
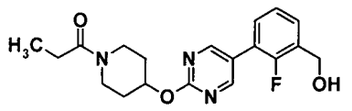
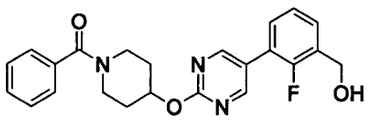
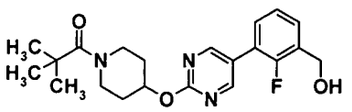
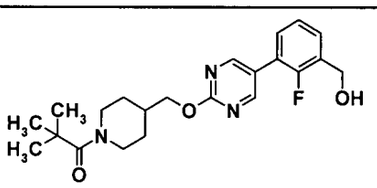
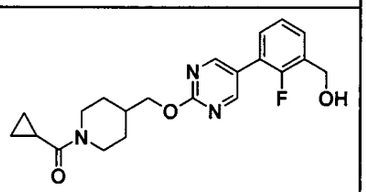
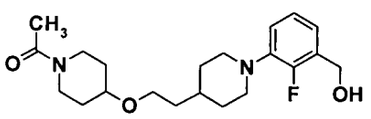
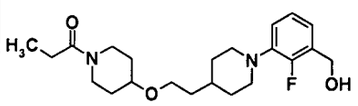
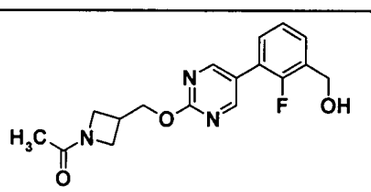
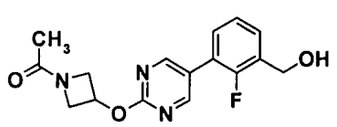
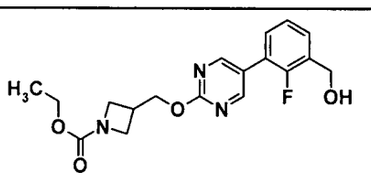
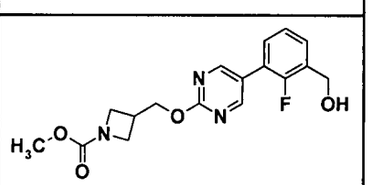
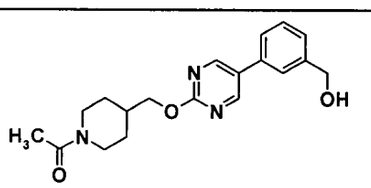
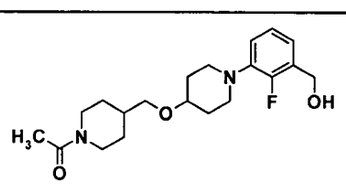
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
687	R686		688	R686	
689	R686		690	R686	
691	R686		692	R686	
693	R686		694	R686	
695	R686		696	R686	
697	R686		698	R686	
699	R686		700	R686	
701	R686		702	R686	

Tabla 48

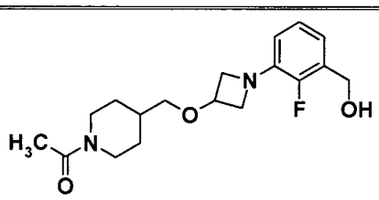
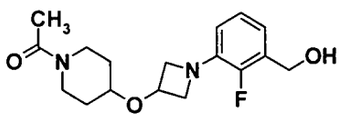
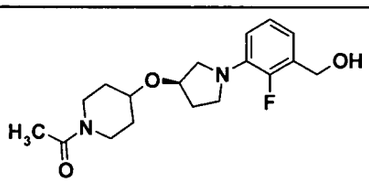
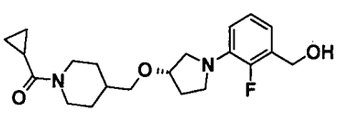
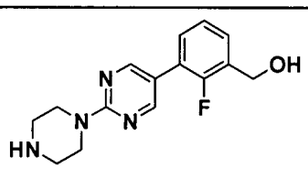
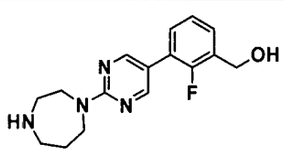
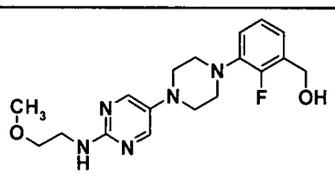
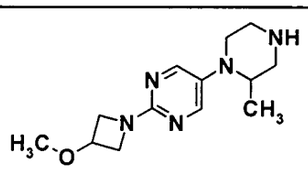
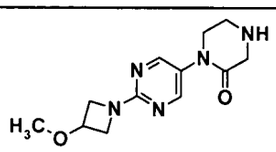
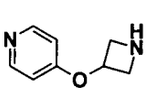
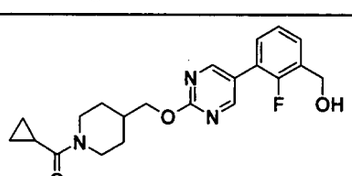
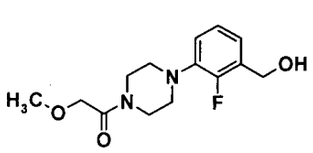
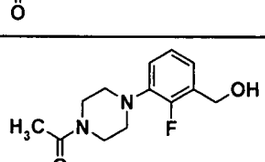
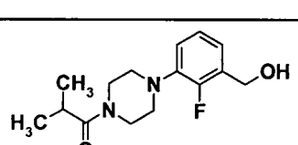
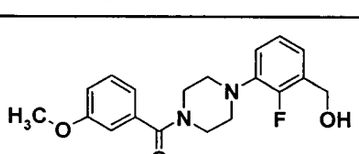
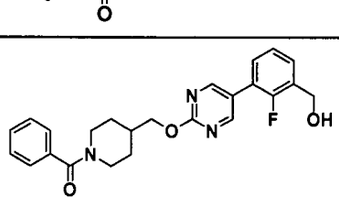
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
703	R686		704	R686	
705	R686		706	R686	
707	R707		708	R707	
709	R709		710	R712	
711	R712		712	R712	
713	R686		714	R686	
715	R686		716	R686	
717	R686		718	R686	

Tabla 49

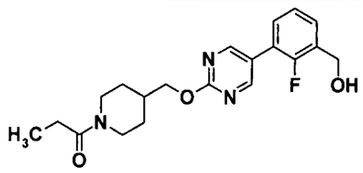
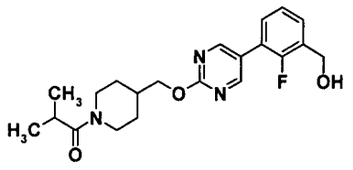
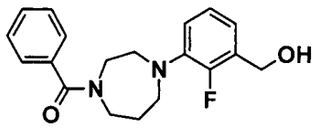
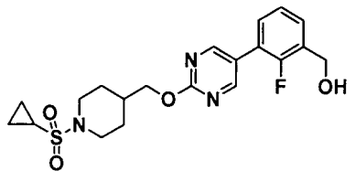
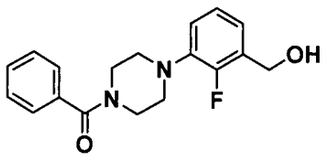
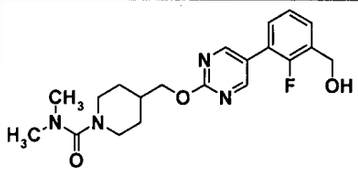
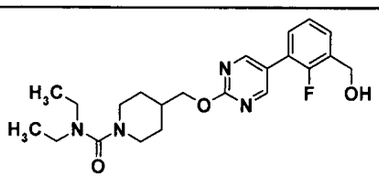
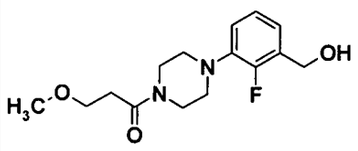
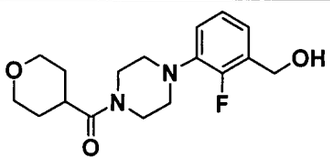
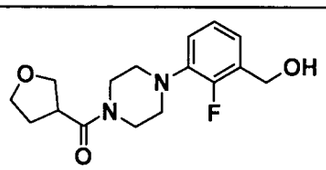
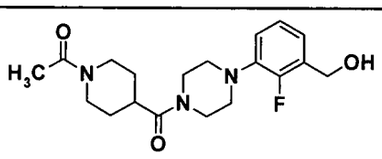
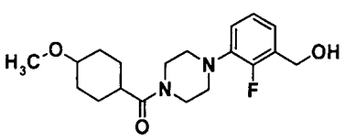
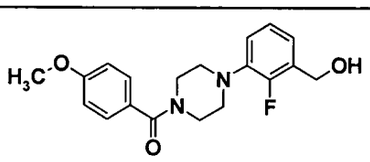
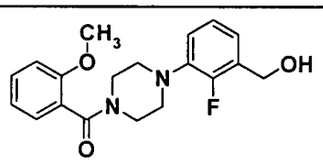
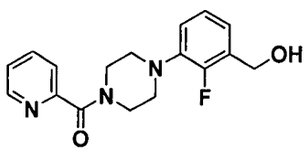
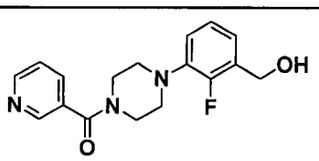
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
719	R686		720	R686	
721	R686		722	R686	
723	R686		724	R686	
725	R686		726	R343	
727	R343		728	R343	
729	R343		730	R343	
731	R343		732	R343	
733	R343		734	R343	

Tabla 50

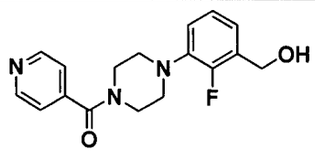
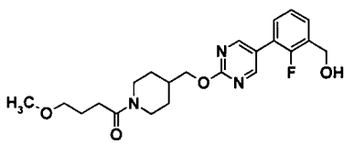
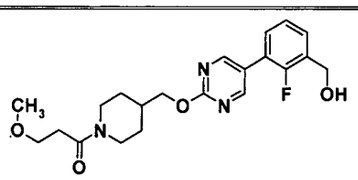
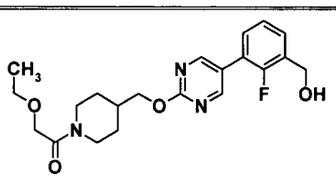
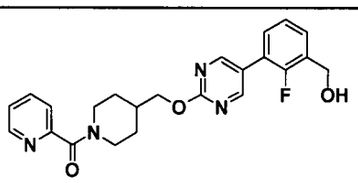
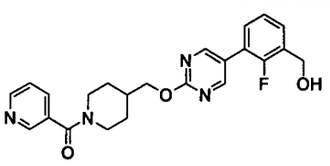
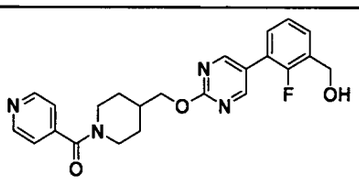
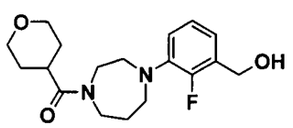
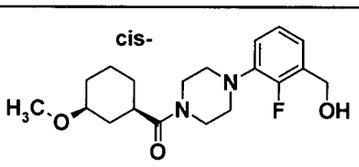
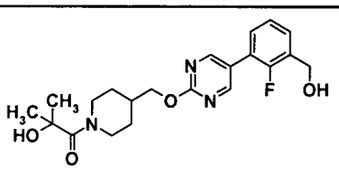
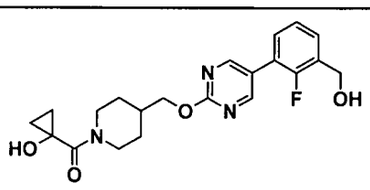
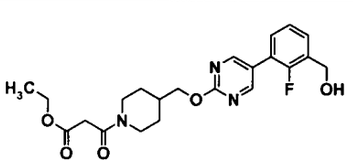
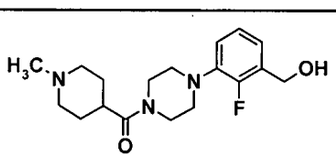
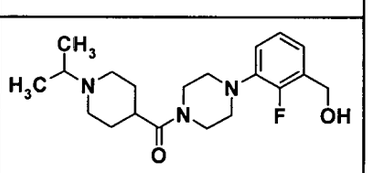
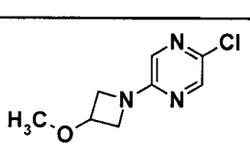
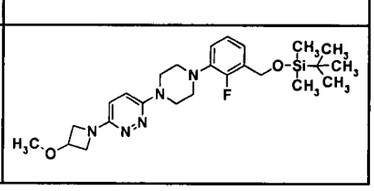
735	R343		736	R343	
737	R343		738	R343	
739	R343		740	R343	
741	R343		742	R343	
743	R343		744	R343	
745	R343		746	R343	
747	R343		748	R343	
749	R749		750	R752	

Tabla 51

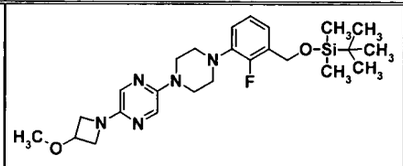
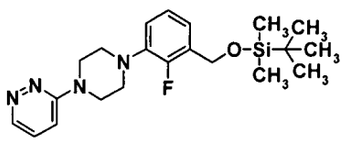
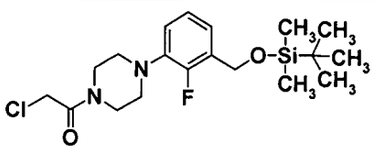
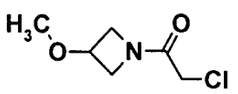
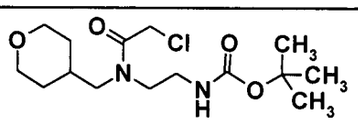
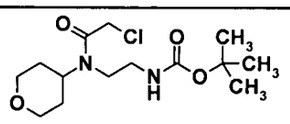
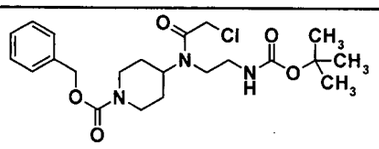
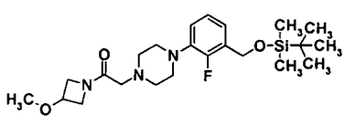
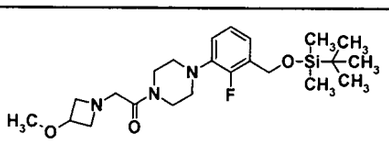
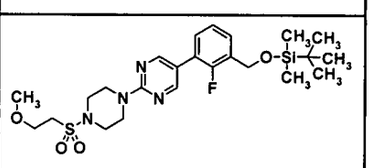
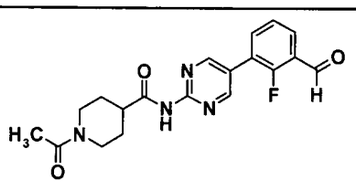
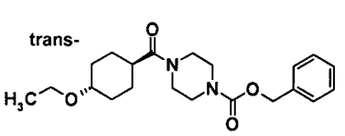
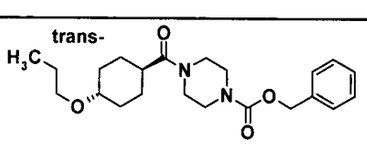
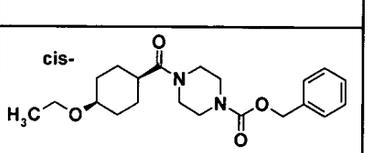
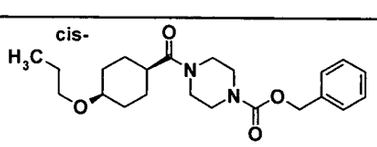
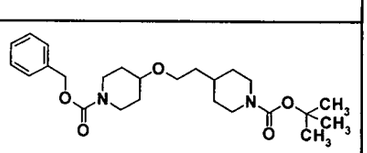
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
751	R752		752	R752	
753	R754		754	R754	
755	R754		756	R754	
757	R754		758	R758	
759	R758		760	R760	
761	R761		762	R766	
763	R766		764	R766	
765	R766		766	R766	

Tabla 52

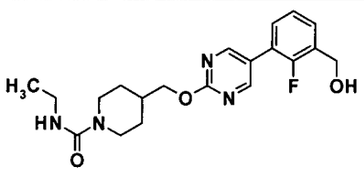
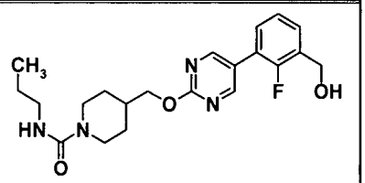
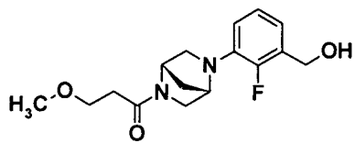
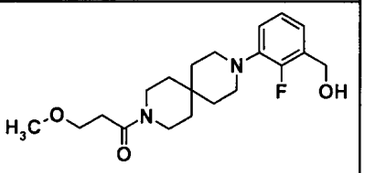
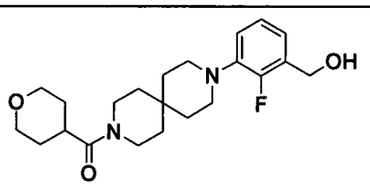
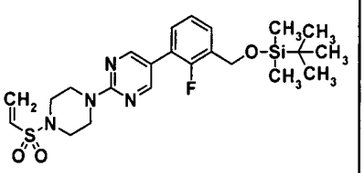
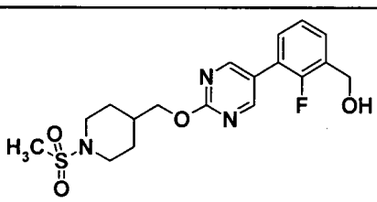
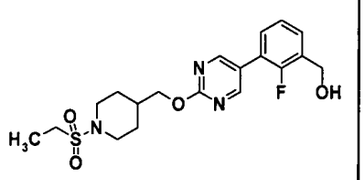
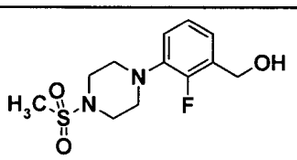
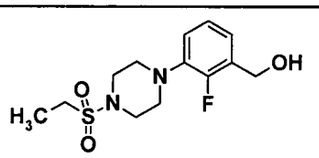
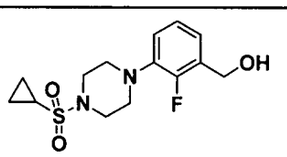
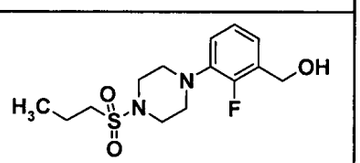
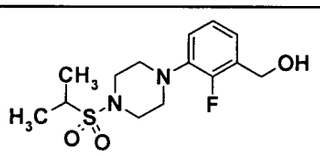
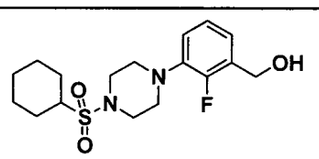
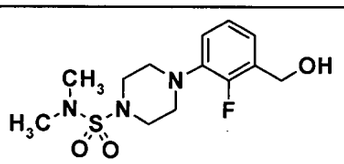
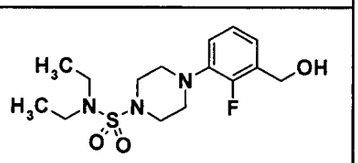
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
767	R767		768	R767	
769	R341		770	R341	
771	R341		772	R772	
773	R776		774	R776	
775	R776		776	R776	
777	R776		778	R776	
779	R776		780	R776	
781	R776		782	R776	

Tabla 53

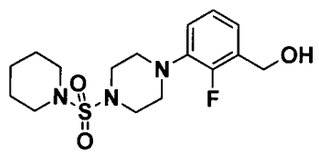
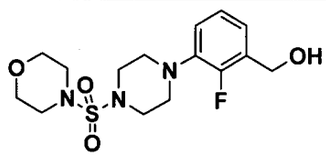
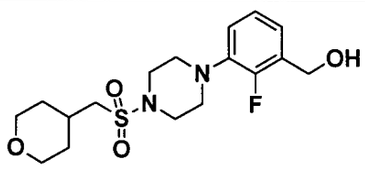
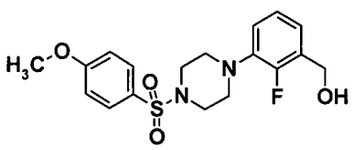
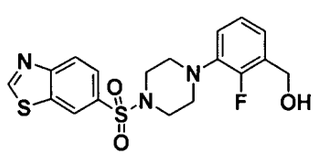
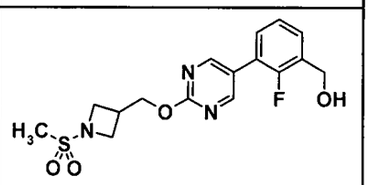
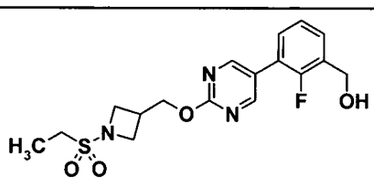
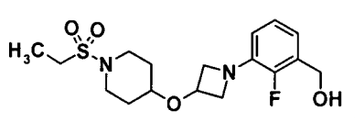
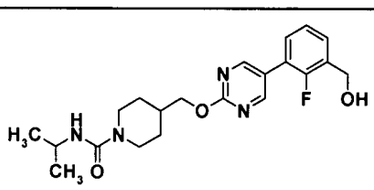
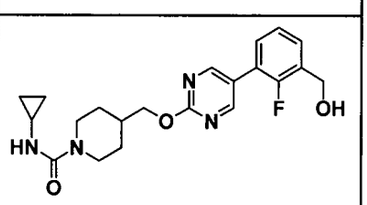
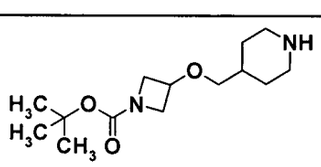
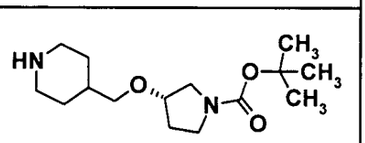
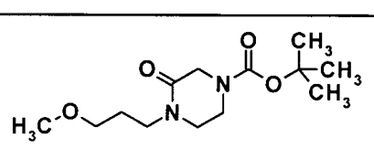
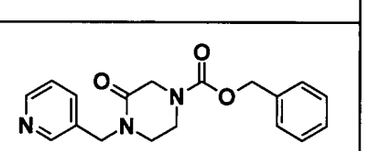
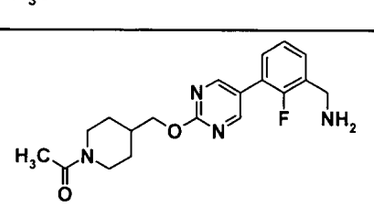
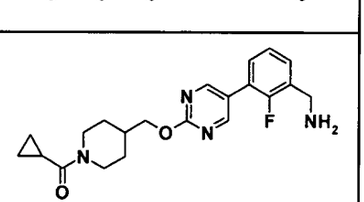
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
783	R776		784	R776	
785	R776		786	R776	
787	R776		788	R776	
789	R776		790	R776	
791	R791		792	R791	
793	R793		794	R793	
795	R796		796	R796	
797	R801		798	R801	

Tabla 54

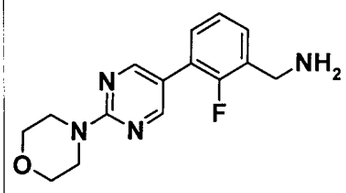
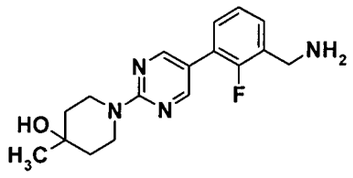
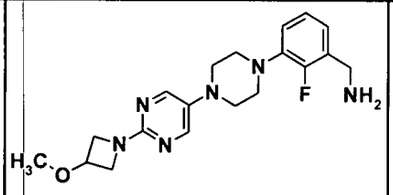
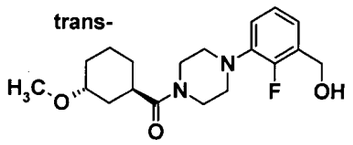
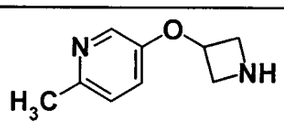
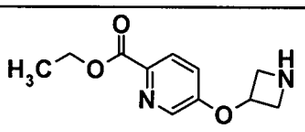
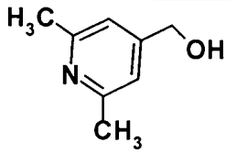
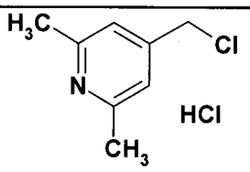
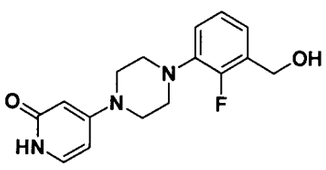
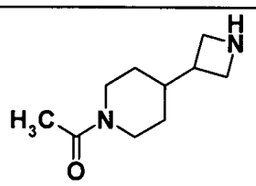
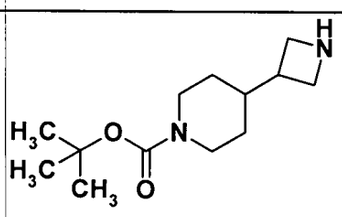
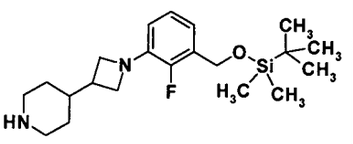
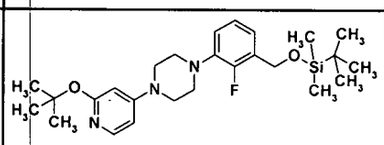
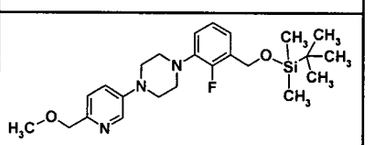
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
799	R801		800	R801	
801	R801		802	R343	
803	R803		804	R803	
805	R805		806	R806	
807	R807		808	R809	
809	R809		810	R810	
811	R228		812	R228	

Tabla 55

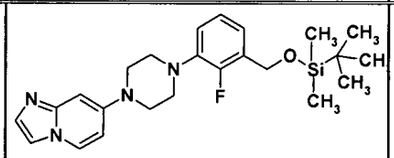
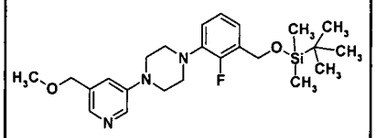
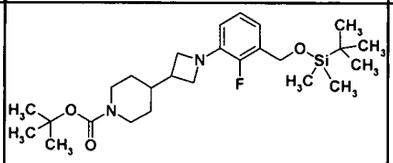
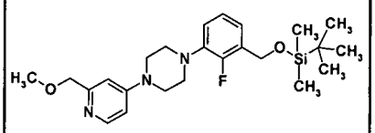
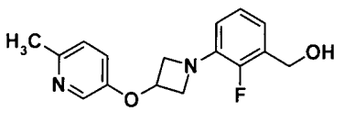
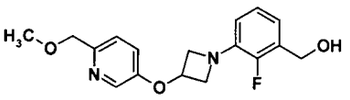
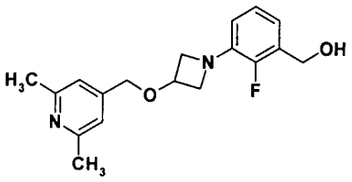
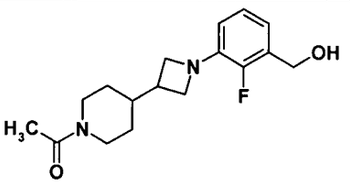
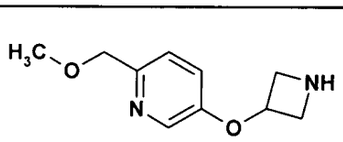
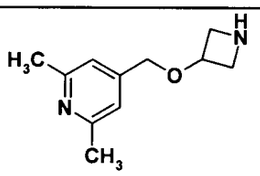
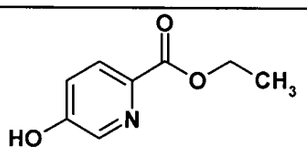
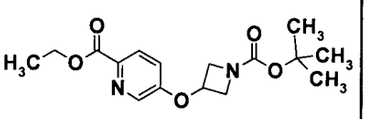
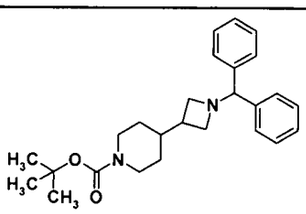
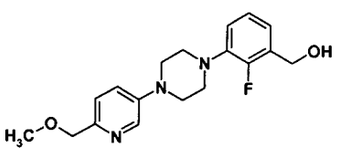
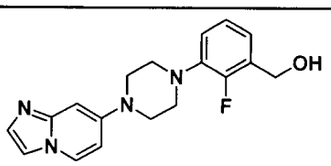
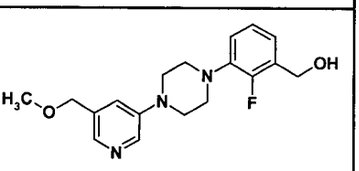
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
813	R228		814	R228	
815	R228		816	R228	
817	R285		818	R285	
819	R285		820	R285	
821	R821		822	R821	
823	R309		824	R347	
825	R347		826	R376	
827	R376		828	R376	

Tabla 56

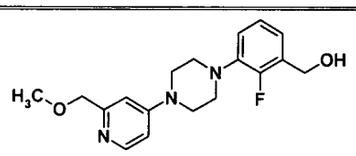
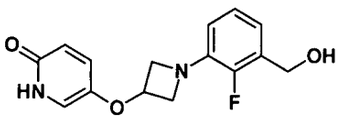
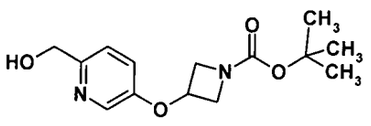
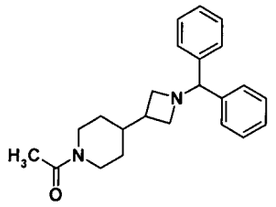
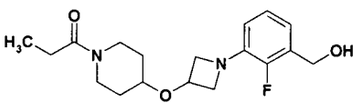
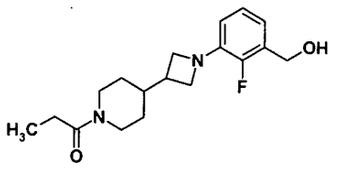
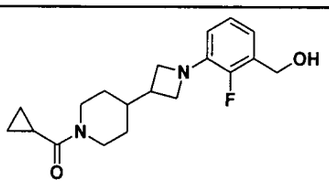
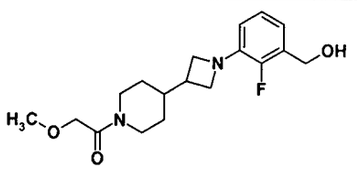
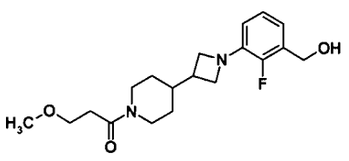
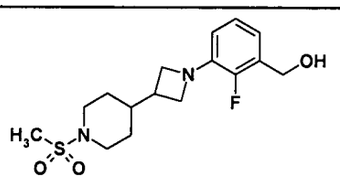
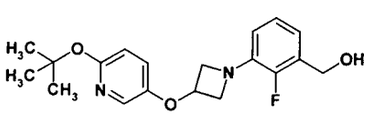
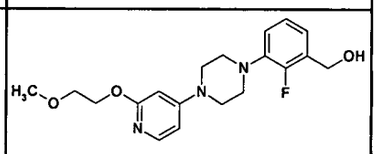
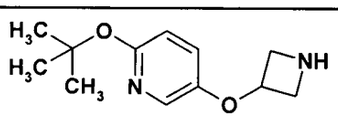
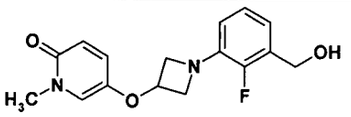
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
829	R376		830	R830	
831	R663		832	R677	
833	R686		834	R834	
835	R834		836	R836	
837	R836		838	R776	
839	R285		840	R840	
841	R841		842	R842	

Tabla 57

Rf	Datos
1	ESI+: 500
2	ESI+: 288
3	ESI+: 288
4	ESI+: 320
5	ESI+: 288
6	ESI+: 288
7	ESI+: 218
8	ESI+: 356
9	ESI+: 275
10	ESI+: 289
11	ESI+: 272
12	ESI+: 270
13	ESI+: 277
14	ESI+: 340
15	ESI+: 385
16	ESI+: 371
17	ESI+: 369
18	ESI+: 461
19	ESI+: 538, 540
20	ESI+: 334
21	ESI+: 221
22	ESI+: 286
23	ESI+: 237
24	ESI+: 286
25	ESI+: 286
26	APCI/ESI+: 290
27	APCI/ESI+: 306
28	APCI/ESI+: 347
29	APCI/ESI+: 347
30	APCI/ESI+: 287
31	APCI/ESI+: 287
32	ESI+: 308
33	EI: 234

Tabla 58

Rf	Datos
34	EI: 248
35	EI: 248
36	EI: 252
37	EI: 268
38	APCI/ESI+: 182
39	EI: 166
40	ESI+: 501
41	ESI+: 444
42	APCI/ESI+: 282
43	APCI/ESI+: 296
44	ESI+: 399
45	ESI+: 285
46	ESI+: 299
47	ESI+: 418
48	ESI+: 429
49	ESI+: 285
50	ESI+: 200
51	ESI+: 257
52	ESI+: 271
53	ESI+: 369 [M]+
54	ESI+: 284 [M]+
55	ESI+: 341 [M]+
56	ESI+: 355 [M]+
57	ESI+: 211
58	ESI+: 251
59	ESI+: 265
60	ESI+: 303
61	ESI+: 303
62	ESI+: 164
63	ESI+: 193
64	ESI+: 207
65	ESI+: 165
66	ESI+: 179

Tabla 59

Rf	Datos
67	ESI+: 460
68	ESI+: 502
69	ESI+: 399
70	ESI+: 364
71	ESI+: 290
72	ESI+: 290
73	ESI+: 290
74	ESI+: 290
75	ESI+: 308
76	ESI+: 304
77	ESI+: 320
78	ESI+: 333
79	ESI+: 373
80	ESI+: 239
81	ESI+: 288
82	APCI/ESI+: 289
83	APCI/ESI+: 289
84	ESI+: 332.15
85	ESI+: 333.09
86	ESI+: 341
87	ESI+: 345
88	ESI+: 380
89	ESI+: 334
90	ESI+: 372
91	ESI+: 356
92	ESI+: 443
93	APCI/ESI+: 481, 483
94	APCI/ESI+: 288, 290
95	APCI/ESI+: 264, 266
96	ESI+: 370
97	ESI+: 532
98	ESI+: 532
99	ESI+: 271

Tabla 60

Rf	Datos
100	ESI+: 374
101	ESI+: 389
102	ESI+: 317
103	ESI+: 318
104	ESI+: 317
105	ESI+: 334
106	ESI+: 443
107	ESI+: 360
108	ESI+: 376
109	ESI+: 402
110	ESI+: 375
111	ESI+: 318
112	ESI+: 186
113	ESI+: 166
114	ESI+: 360
115	ESI+: 332
116	ESI+: 224
117	ESI+: 460
118	ESI+: 292
119	ESI+: 319
120	ESI+: 331
121	ESI+: 331
122	ESI+: 327
123	ESI+: 399
124	ESI+: 355
125	ESI+: 441
126	ESI+: 404
127	ESI+: 447
128	ESI+: 454
129	ESI+: 399
130	ESI+: 373
131	ESI+: 300
132	ESI+: 274

Tabla 61

Rf	Datos
133	ESI+: 256
134	ESI+: 274
135	ESI+: 300
136	ESI+: 314
137	ESI+: 328
138	ESI+: 348
139	ESI+: 292
140	ESI+: 292
141	ESI+: 274
142	APCI/ESI+: 248
143	APCI/ESI+: 318
144	APCI/ESI+: 288
145	ESI+: 306
146	APCI/ESI+: 373
147	APCI/ESI+: 306
148	APCI/ESI+: 304
149	APCI/ESI+: 336
150	ESI+: 372
151	ESI+: 386
152	ESI+: 290
153	APCI/ESI+: 304
154	APCI/ESI+: 390
155	APCI/ESI+: 465
156	APCI/ESI+: 408
157	APCI/ESI+: 278
158	ESI+: 388
159	ESI+: 415
160	ESI+: 376
161	ESI+: 277
162	EI: 194
163	ESI+: 249
164	ESI+: 341
165	ESI+: 472

Tabla 62

Rf	Datos
166	ESI+: 594
167	ESI+: 524
168	ESI+: 425
169	ESI+: 495
170	ESI+: 245
171	ESI+: 259
172	ESI+: 378
173	ESI+: 417
174	ESI+: 277
175	ESI+: 271
176	ESI+: 187
177	ESI+: 332
178	ESI+: 304
179	ESI+: 210
180	APCI/ESI+: 254
181	APCI/ESI+: 268
182	ESI+: 306
183	APCI/ESI+: 488
184	APCI/ESI+: 516
185	APCI/ESI+: 488
186	APCI/ESI+: 516
187	APCI/ESI+: 487
188	APCI/ESI+: 532
189	APCI/ESI+: 487
190	APCI/ESI+: 488
191	APCI/ESI+: 407
192	ESI+: 487
193	APCI/ESI+: 508
194	ESI+: 470
195	APCI/ESI+: 433
196	APCI/ESI+: 459
197	APCI/ESI+: 503
198	APCI/ESI+: 326

Tabla 63

Rf	Datos
199	APCI/ESI+: 479
200	APCI/ESI+: 493
201	APCI/ESI+: 479
202	APCI/ESI+: 493
203	APCI/ESI+: 555
204	APCI/ESI+: 555
205	APCI/ESI+: 326
206	APCI/ESI+: 370
207	APCI/ESI+: 381
208	APCI/ESI+: 584
209	APCI/ESI+: 558
210	ESI+: 502
211	ESI+: 319
212	ESI+: 473
213	ESI+: 457
214	ESI+: 355
215	ESI+: 487
216	ESI+: 473
217	ESI+: 437
218	ESI+: 493
219	ESI+: 487
220	ESI+: 473
221	ESI+: 473
222	ESI+: 411
223	ESI+: 423
224	ESI+: 437
225	ESI+: 402
226	ESI+: 402
227	ESI+: 556
228	ESI+: 416
229	ESI+: 430
230	ESI+: 416
231	ESI+: 416

Tabla 64

Rf	Datos
232	ESI+: 403
233	ESI+: 416
234	ESI+: 416
235	ESI+: 416
236	ESI+: 416
237	ESI+: 416
238	ESI+: 408
239	ESI+: 416
240	ESI+: 417
241	ESI+: 430
242	ESI+: 427
243	ESI+: 413
244	ESI+: 397
245	ESI+: 389
246	ESI+: 390
247	ESI+: 350
248	ESI+: 470
249	ESI+: 398
250	ESI+: 384
251	ESI+: 384
252	ESI+: 488
253	ESI+: 402
254	ESI+: 401
255	ESI+: 431
256	ESI+: 445
257	ESI+: 459
258	ESI+: 401
259	ESI+: 478
260	APCI/ESI+: 487
261	APCI/ESI+: 487
262	APCI/ESI+: 487
263	APCI/ESI+: 487
264	APCI/ESI+: 503

Tabla 65

Rf	Datos
265	ESI+: 503
266	APCI/ESI+: 503
267	APCI/ESI+: 409
268	APCI/ESI+: 473
269	APCI/ESI+: 502
270	APCI/ESI+: 502
271	APCI/ESI+: 541
272	ESI+: 585
273	ESI+: 535
274	ESI+: 537
275	ESI+: 571
276	ESI+: 438
277	ESI+: 523
278	ESI+: 438
279	ESI+: 543
280	ESI+: 529
281	ESI+: 543
282	ESI+: 557
283	ESI+: 402
284	APCI/ESI+: 240
285	ESI+: 275
286	ESI+: 317
287	ESI+: 331
288	ESI+: 289
289	ESI+: 303
290	ESI+: 250
291	ESI+: 250
292	ESI+: 298
293	ESI+: 277
294	ESI+: 270
295	ESI+: 269
296	APCI/ESI+: 480, 482
297	EI: 300, 302

Tabla 66

Rf	Datos
298	ESI+: 319 321
299	ESI+: 257
300	APCI/ESI+: 353
301	ESI+: 416
302	ESI+: 286
303	ESI+: 417
304	ESI+: 403
305	APCI/ESI+: 320
306	ESI+: 200
307	APCI/ESI+: 174
308	EI: 215
309	EI: 182
310	ESI+: 358
311	ESI+: 346
312	ESI+: 343
313	APCI/ESI+: 361
314	APCI/ESI+: 347
315	APCI/ESI+: 347
316	ESI+: 375
317	
318	ESI+: 493
319	ESI+: 401
320	ESI+: 401
321	ESI+: 373
322	ESI+: 516
323	ESI+: 403
324	ESI+: 516
325	ESI+: 389
326	ESI+: 342
327	ESI+: 368
328	ESI+: 425
329	ESI+: 439
330	ESI+: 451

Tabla 67

Rf	Datos
331	ESI+: 465
332	ESI+: 451
333	APCI/ESI+: 312
334	ESI+: 398
335	ESI+: 398
336	APCI/ESI+: 323
337	APCI/ESI+: 321
338	APCI/ESI+: 405
339	APCI/ESI+: 337
340	APCI/ESI+: 335
341	ESI+: 363
342	APCI/ESI+: 409
343	APCI/ESI+: 414
344	APCI/ESI+: 398
345	APCI/ESI+: 405
346	ESI+: 393
347	FAB+: 286,288
348	ESI+: 312,314
349	ESI+: 345
350	ESI+: 215
351	FAB+: 266
352	APCI/ESI+: 374
353	APCI/ESI+: 402
354	APCI/ESI+: 374
355	APCI/ESI+: 402
356	APCI/ESI+: 373
357	APCI/ESI+: 418
358	APCI/ESI+: 374
359	APCI/ESI+: 373
360	ESI+: 358
361	ESI+: 402
362	APCI/ESI+: 376
363	APCI/ESI+: 376

Tabla 68

Rf	Datos
364	APCI/ESI+: 373
365	APCI/ESI+: 394
366	APCI/ESI+: 356
367	APCI/ESI+: 319
368	APCI/ESI+: 212
369	APCI/ESI+: 389
370	APCI/ESI+: 365
371	APCI/ESI+: 379
372	APCI/ESI+: 365
373	APCI/ESI+: 379
374	APCI/ESI+: 441
375	APCI/ESI+: 441
376	APCI/ESI+: 211
377	APCI/ESI+: 256
378	APCI/ESI+: 267
379	APCI/ESI+: 444
380	APCI/ESI+: 470
381	ESI+: 388
382	ESI+: 407
383	ESI+: 374
384	ESI+: 379
385	ESI+: 374
386	ESI+: 338
387	ESI+: 338
388	ESI+: 402
389	ESI+: 402
390	ESI+: 411
391	ESI+: 343
392	ESI+: 311
393	ESI+: 325
394	ESI+: 337
395	ESI+: 337
396	ESI+: 351

Tabla 69

Rf	Datos
397	ESI+: 346
398	ESI+: 346
399	ESI+: 325
400	ESI+: 351
401	ESI+: 376
402	ESI+: 337
403	ESI+: 311
404	ESI+: 337
405	ESI+: 297
406	ESI+: 388
407	ESI+: 296
408	ESI+: 323
409	ESI+: 343
410	ESI+: 309
411	ESI+: 323
412	ESI+: 288
413	ESI+: 288
414	ESI+: 302
415	ESI+: 316
416	ESI+: 302
417	ESI+: 442
418	ESI+: 350
419	ESI+: 302
420	ESI+: 289
421	ESI+: 302
422	ESI+: 302
423	ESI+: 302
424	ESI+: 302
425	ESI+: 294
426	ESI+: 302
427	ESI+: 345
428	ESI+: 302
429	ESI+: 289

Tabla 70

Rf	Datos
430	ESI+: 346
431	ESI+: 346
432	ESI+: 303
433	ESI+: 316
434	ESI+: 313
435	ESI+: 315
436	ESI+: 285
437	ESI+: 299
438	ESI+: 287
439	ESI+: 301
440	ESI+: 303
441	ESI+: 289
442	ESI+: 388
443	ESI+: 356
444	ESI+: 284
445	EI: 150
446	APCI/ESI+: 373
447	APCI/ESI+: 373
448	APCI/ESI+: 373
449	APCI/ESI+: 373
450	APCI/ESI+: 389
451	APCI/ESI+: 389
452	APCI/ESI+: 389
453	APCI/ESI+: 295
454	APCI/ESI+: 388
455	APCI/ESI+: 388
456	ESI+: 324
457	ESI+: 324
458	ESI+: 242
459	ESI+: 341
460	ESI+: 132
461	ESI+: 276
462	ESI+: 494

Tabla 71

Rf	Datos
463	ESI+: 424
464	ESI+: 432
465	ESI+: 432
466	ESI+: 235
467	ESI+: 256
468	ESI+: 219
469	ESI+: 249
470	ESI+: 223
471	ESI+: 249
472	ESI+: 279
473	ESI+: 185
474	ESI+: 199
475	ESI+: 318
476	ESI+: 189
477	ESI+: 175
478	ESI+: 250
479	ESI+: 193
480	ESI+: 240
481	ESI+: 285
482	ESI+: 271
483	ESI+: 269
484	ESI+: 361
485	ESI+: 438, 440
486	ESI+: 299
487	ESI+: 299
488	ESI+: 255
489	ESI+: 341
490	ESI+: 354
491	ESI+: 304
492	ESI+: 347
493	ESI+: 354
494	ESI+: 299
495	ESI+: 273

Tabla 72

Rf	Datos
496	ESI+: 206
497	APCI/ESI+: 249
498	APCI/ESI+: 265
499	ESI+: 171
500	ESI+: 347
501	ESI+: 321
502	ESI+: 323
503	ESI+: 333
504	ESI+: 309
505	ESI+: 240
506	ESI+: 254
507	APCI/ESI+: 307
508	APCI/ESI+: 324
509	ESI+: 340
510	APCI/ESI+: 390
511	ESI+: 318
512	ESI+: 290
513	ESI+: 286
514	ESI+: 288
515	ESI+: 482 [M]+
516	ESI+: 411 [M]+
517	ESI+: 494 [M]+
518	ESI+: 270
519	ESI+: 270
520	ESI+: 374
521	ESI+: 287
522	ESI+: 288
523	ESI+: 345
524	ESI+: 331
525	ESI+: 387
526	ESI+: 317
527	ESI+: 287
528	ESI+: 364

Tabla 73

Rf	Datos
529	ESI+: 432
530	APCI/ESI+: 325
531	APCI/ESI+: 241
532	APCI/ESI+: 255
533	APCI/ESI+: 241
534	APCI/ESI+: 255
535	APCI/ESI+: 317
536	APCI/ESI+: 317
537	ESI+: 339
538	ESI+: 353
539	ESI+: 339
540	ESI+: 255
541	ESI+: 418
542	ESI+: 353
543	ESI+: 448
544	ESI+: 339
545	ESI+: 339
546	ESI+: 460
547	ESI+: 422
548	ESI+: 192
549	APCI/ESI+: 339
550	APCI/ESI+: 407
551	APCI/ESI+: 418
552	APCI/ESI+: 451
553	APCI/ESI+: 404
554	ESI+: 414
555	ESI+: 297
556	ESI+: 437
557	ESI+: 409
558	ESI+: 395
559	ESI+: 409
560	ESI+: 423
561	APCI/ESI+: 451

Tabla 74

Rf	Datos
562	APCI/ESI+: 451
563	ESI+: 306
564	ESI+: 206
565	ESI+: 340
566	ESI+: 337
567	ESI+: 590
568	EI: 222
569	ESI+: 342
570	APCI/ESI+: 314
571	APCI/ESI+: 314
572	ESI+: 265
573	EI: 236 +
574	FAB+: 273
575	ESI+: 316
576	FAB+: 280
577	ESI+: 374
578	ESI+: 303
579	ESI+: 303
580	ESI+: 397
581	ESI+: 326
582	ESI+: 339
583	ESI+: 347
584	ESI+: 305
585	ESI+: 297
586	ESI+: 173
587	ESI+: 277
588	ESI+: 327
589	EI: 256, 258
590	ESI+: 261, 263
591	ESI+: 289, 291
592	EI: 142
593	APCI/ESI+: 362
594	APCI/ESI+: 243, 245

Tabla 75

Rf	Datos
595	APCI/ESI+: 521, 523, 524
596	APCI/ESI+: 243, 245
597	ESI+: 502
598	ESI+: 376
599	ESI+: 305
600	ESI+: 305
601	ESI+: 313
602	ESI+: 429
603	ESI+: 401
604	ESI+: 415
605	ESI+: 399
606	ESI+: 328
607	APCI/ESI+: 346
608	APCI/ESI+: 318
609	APCI/ESI+: 318
610	APCI/ESI+: 310
611	APCI/ESI+: 349
612	ESI+: 312
613	APCI/ESI+: 249
614	ESI+: 258, 260
615	ESI+: 489
616	ESI+: 515
617	ESI+: 419
618	ESI+: 447
619	ESI+: 503
620	APCI/ESI+: 365
621	ESI+: 440
622	FAB+: 232
623	ESI+: 293
624	ESI+: 194
625	ESI+: 410
626	ESI+: 424
627	ESI+: 279

Tabla 76

Rf	Datos
628	ESI+: 289
629	ESI+: 289
630	ESI+: 306
631	ESI+: 302
632	ESI+: 318
633	ESI+: 331
634	ESI+: 532
635	ESI+: 504
636	ESI+: 441
637	ESI+: 566
638	APCI/ESI+: 259
639	ESI+: 460
640	ESI+: 552
641	ESI+: 582
642	ESI+: 454
643	APCI/ESI+: 552
644	ESI+: 490
645	APCI/ESI+: 538
646	ESI+: 548
647	ESI+: 279
648	ESI+: 194
649	ESI+: 347
650	APCI/ESI+: 319
651	APCI/ESI+: 360
652	APCI/ESI+: 390
653	APCI/ESI+: 249
654	APCI/ESI+: 305
655	APCI/ESI+: 305
656	APCI/ESI+: 355
657	APCI/ESI+: 326
658	APCI/ESI+: 348
659	APCI/ESI+: 346
660	APCI/ESI+: 305

Tabla 77

Rf	Datos
661	APCI/ESI+: 279
662	APCI/ESI+: 235
663	ESI+: 238
664	ESI+: 300
665	ESI+: 340
666	ESI+: 354
669	ESI+: 349
670	ESI+: 236
671	APCI/ESI+: 303
672	ESI+: 433
673	ESI+: 305
674	ESI+: 291
675	ESI+: 305
676	ESI+: 319
677	ESI+: 144
678	ESI+: 454
679	ESI+: 328
680	ESI+: 330
681	ESI+: 365
682	ESI+: 351
683	ESI+: 296
684	ESI+: 322
685	APCI/ESI+: 376
686	APCI/ESI+: 335
687	ESI+: 346
688	APCI/ESI+: 376
689	APCI/ESI+: 375
690	APCI/ESI+: 360
691	APCI/ESI+: 408
692	APCI/ESI+: 388
693	APCI/ESI+: 402
694	APCI/ESI+: 386
695	APCI/ESI+: 379

Tabla 78

Rf	Datos
696	APCI/ESI+: 393
697	ESI+: 332
698	ESI+: 318
699	ESI+: 362
700	ESI+: 348
701	ESI+: 342
702	ESI+: 365
703	ESI+: 337
704	ESI+: 323
705	ESI+: 337
706	ESI+: 377
707	ESI+: 289
708	ESI+: 303
709	APCI/ESI+: 362
710	ESI+: 264
711	ESI+: 264
712	ESI+: 151
713	ESI+: 386
714	APCI/ESI+: 283
715	APCI/ESI+: 253
716	APCI/ESI+: 281
717	APCI/ESI+: 345
718	APCI/ESI+: 422
719	APCI/ESI+: 374
720	APCI/ESI+: 388
721	APCI/ESI+: 329
722	APCI/ESI+: 422
723	APCI/ESI+: 315
724	ESI+: 389
725	ESI+: 417
726	APCI/ESI+: 297
727	APCI/ESI+: 323
728	APCI/ESI+: 309

Tabla 79

Rf	Datos
729	APCI/ESI+: 364
730	APCI/ESI+: 351
731	APCI/ESI+: 345
732	APCI/ESI+: 345
733	APCI/ESI+: 316
734	APCI/ESI+: 316
735	APCI/ESI+: 316
736	APCI/ESI+: 418
737	APCI/ESI+: 404
738	APCI/ESI+: 404
739	APCI/ESI+: 423
740	APCI/ESI+: 423
741	APCI/ESI+: 423
742	APCI/ESI+: 337
743	APCI/ESI+: 351
744	APCI/ESI+: 404
745	APCI/ESI+: 402
746	APCI/ESI+: 432
747	APCI/ESI+: 336
748	APCI/ESI+: 364
749	ESI+: 200
750	ESI+: 488
751	ESI+: 488
752	ESI+: 403
753	ESI+: 401
754	ESI+: 164
755	ESI+: 335
756	ESI+: 321
757	ESI+: 454
758	ESI+: 452
759	ESI+: 452
760	
761	ESI+: 371

Tabla 80

Rf	Datos
762	APCI/ESI+: 375
763	APCI/ESI+: 389
764	APCI/ESI+: 375
765	APCI/ESI+: 389
766	ESI+: 447
767	APCI/ESI+: 389
768	APCI/ESI+: 403
769	ESI+: 309
770	ESI+: 365
771	ESI+: 391
772	ESI+: 493
773	APCI/ESI+: 396
774	APCI/ESI+: 410
775	APCI/ESI+: 289
776	APCI/ESI+: 303
777	APCI/ESI+: 315
778	APCI/ESI+: 317
779	APCI/ESI+: 317
780	APCI/ESI+: 357
781	APCI/ESI+: 318
782	APCI/ESI+: 346
783	APCI/ESI+: 358
784	APCI/ESI+: 360
785	ESI+: 373
786	ESI+: 381
787	ESI+: 408
788	ESI+: 368
789	ESI+: 382
790	ESI+: 373
791	APCI/ESI+: 403
792	APCI/ESI+: 401
793	ESI+: 271
794	ESI+: 285

Tabla 81

Rf	Datos
795	ESI+: 273
796	ESI+: 326
797	ESI+: 359
798	ESI+: 385
799	ESI+: 289
800	ESI+: 317
801	ESI+: 373
802	APCI/ESI+: 351
803	ESI+: 165
804	ESI+: 223
805	ESI+: 138
806	ESI+: 156
807	ESI+: 304
808	ESI+: 183
809	ESI+: 241
810	ESI+: 379
811	ESI+: 474
812	ESI+: 446
813	ESI+: 441
814	ESI+: 446
815	RMN-$CDCl_3$: 0.10(6H, s), 0.93(9H, s), 1.04-1.12(2H, m), 1.60-1.70(3H, m), 2.38-2.49(1H, m), 2.63-2.73(2H, m), 3.60-3.66(2H, m), 4.00-4.19(4H, m), 4.75(2H, s), 6.37(1H, t, J = 7Hz), 6.82-6.87(1H, t), 6.96(1H, t, J = 7Hz).
816	ESI+: 446
817	ESI+: 289
818	ESI+: 319
819	ESI+: 317
820	ESI+: 307
821	ESI+: 195
822	ESI+: 193
823	ESI+: 168
824	ESI+: 323
825	ESI+: 407
826	ESI+: 332

Tabla 82

Rf	Datos
827	ESI+: 327
828	ESI+: 332
829	ESI+: 332
830	ESI+: 291
831	ESI+: 281
832	ESI+: 349
833	ESI+: 337
834	ESI+: 321
835	ESI+: 333
836	ESI+: 337
837	ESI+: 351
838	ESI+: 343
839	ESI+: 347
840	ESI+: 362
841	ESI+: 223
842	ESI+: 305

Ejemplo I

Se agregó CDI (106 mg) a una mezcla de 1-(3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]etil}fenil)metanoamina (97 mg) y DMF (2 ml) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio entonces se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener una mezcla de reacción. Se suspendieron el clorhidrato de guanidina (40 mg) y terc-butóxido de potasio (45 mg) en DMF (2 ml), y se agregó una solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, agua después se agregó a la misma, y se recolectó la materia insoluble mediante filtración. El sólido así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH), y se agregó ácido L-tartárico (34 mg) a una mezcla del producto purificado (87 mg) en un solvente mezclado (3 ml) de MeCN y agua a 9:1, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó la materia insoluble mediante filtración para obtener L-tartrato de 1-carbamimidoil-3-(3-{2-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]etil}bencil)urea (173 mg).

Ejemplo 2

Se agregó CDI (248 mg) a una mezcla de {3-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}metanol (241 mg) y DMF (7 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó carbonato de guanidina (344 mg) a esta mezcla a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la capa orgánica bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y se recolectó el sólido generado mediante filtración.

Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH). Se agregó ácido L-tartárico (99.3 mg) a una mezcla del producto purificado así obtenido (265 mg) y EtOH (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con EtOH, y después se secó bajo presión reducida a 50°C para obtener de 3-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato (181 mg).

Ejemplo 3

Se mezclaron 1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (187 mg), DMF (5.5 ml), y CDI (201 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó carbonato de guanidina (279 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por enfriamiento con hielo y se agitó durante 30 minutos, y se recolectó el sólido generado mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a 50°C bajo presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 2-fluoro-3-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (160 mg).

Ejemplo 23

Se agregó CDI (110 mg) a una mezcla de 1-{4-[({5-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}oxi)metil]piperidin-1-il}propan-1-ona (124 mg) y DMF (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó carbonato de guanidina (220 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la capa orgánica bajo presión reducida, se agregó agua al residuo, y se recolectó el sólido generado mediante filtración.

Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de

gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (0.1 ml) a una mezcla del producto purificado así obtenido (135.1 mg) y EtOH (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con éter y después se recolectó mediante filtración para obtener diclorhidrato de 2-fluoro-3-{2-[(1-propionilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}bencilcarbamimidoilcarbamato (140 mg) como un sólido incoloro.

Ejemplo 112

Se agregó CDI (225 mg) a una mezcla de 1-(4-{5-[3-(hidroximetil)fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-2-metoxietanona (216 mg) y DMF (6 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se agregó carbonato de guanidina (220 mg) a la mezcla, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con $CHCl_3$. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. Una mezcla obtenida al disolver ácido L-tartárico (59 mg) en un solvente mezclado (1 ml) de MeCN y agua a 9:1 se agregó a una mezcla del residuo obtenido (166.9 mg) en un solvente mezclado (4 ml) de MeCN y agua a 9:1, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener L-tartrato de 3-{2-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}bencilcarbamimidoilcarbamato (177 mg) como un sólido incoloro.

Ejemplo 316

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/EtOH 4 M (1.5 ml) a una mezcla de 2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato (285 mg) y EtOH (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido de color amarillo precipitado mediante filtración y se lavó con EtOH. Se secó el sólido obtenido a 40°C bajo presión reducida para obtener triclorhidrato de 2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato (330 mg).

Ejemplo 317

Se mezcló ({1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}oxi)acetato de etilo (45 mg) con etanol, y se agregó ácido L-tartárico (15 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente

durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se agregó dietiléter a la misma. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener L-tartrato de ({1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}oxi)acetato de etilo (28 mg).

Ejemplo 318

Se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M a una mezcla de 4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoato de metilo (208 mg), THF (2 ml), y EtOH (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M, y se recolectó el sólido precipitado mediante filtración. Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (1 ml) a una mezcla del sólido obtenido y dioxano (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recolectó la materia insoluble mediante filtración para obtener diclorhidrato del ácido 4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoico (112 mg).

Ejemplo 319

Se agregó hidruro de sodio (50% suspendido en aceite mineral, 45 mg) a una mezcla de {3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]fenil}metanol (230 mg) y DMF (6 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó CDI (275 mg) al mismo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y carbonato de guanidina (460 mg) y DBU (388 mg) después se agregaron a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, se agregó agua al residuo obtenido, y se recolectó la materia insoluble generada mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH). Se agregó ácido L-tartárico (23 mg) a una mezcla del producto purificado así obtenido (54 mg), MeCN, y agua, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recolectó la materia insoluble generada mediante filtración, y se lavó con MeCN para obtener L-tartrato de 3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (66 mg).

Ejemplo 328

Se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (1.14 ml) a una mezcla

de metiléster de 5-[4-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)piperazin-1-il]piridina-2-carboxilato (326 mg), THF (9 ml), y MeOH (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico 1 M (1.14 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó el sólido generado mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener ácido 5-[4-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)piperazin-1-il]piridina-2-carboxílico (293 mg).

Ejemplo 344

Se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M a una mezcla de 4-{1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}butanoato de etilo (256 mg), THF (3.3 ml), y EtOH (3.3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó la materia insoluble mediante filtración, se evaporó el solvente bajo presión reducida, y al residuo después se agregaron agua y ácido clorhídrico 1 M (1.052 ml) a 0°C, seguido por agitación a 0°C durante 30 minutos. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con agua, y después se secó a 50°C bajo presión reducida. Se agregó a la mezcla de reacción MeCN (8 ml), y se agregó una mezcla de ácido L-tartárico (76.6 mg), MeCN (4 ml), y agua (0.2 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con MeCN, y después se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener L-tartrato del ácido 4-{1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}butanoico (276 mg).

Ejemplo 345

Se agregó a una mezcla de ácido 1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ilbenzoico (252 mg) y MeOH una solución acuosa de NaOH 1 M (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa de HCl 1 M (1 ml), y a continuación, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) tal como estaba.

Se agregó al producto purificado así obtenido EtOH, y se agregó cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M (1 ml) al mismo, seguido por agitación a

temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y después se agregó dietiléter a la misma. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener diclorhidrato de 2-fluoro-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (110 mg).

Ejemplo 347

Se agregó a una mezcla de 1-(3-{2-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}fenil)metanamina (158 mg) y DMF (3 ml) CDI (110 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener una mezcla de reacción. Se suspendieron clorhidrato de guanidina e hidruro de sodio en DMF (2 ml), y se agregó una solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregó agua a la misma, y se recolectó la materia insoluble mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se agregó al producto purificado así obtenido (73 mg) un solvente mezclado (3.3 ml) de MeCN y agua a 9:1, y además, se agregó ácido L-tartárico (29 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó la materia insoluble mediante filtración para obtener L-tartrato de 1-carbamimidoil-3-(3-{2-[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}bencil)urea (65 mg).

Ejemplo 397

Se mezcló 4-(4-{5-[3-(aminometil)fenil]pirimidin-2-il}piperazin-1-il)-3-clorobenzoato de metilo (207 mg) con DMF (5 ml), y se agregó CDI (154 mg) al mismo a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregó a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con DMF (5 ml), y se agregaron clorhidrato de guanidina (50 mg) y DBU(204 mg) a la misma, seguido por agitación a 70°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, agua después se agregó a la

misma, y se recolectó la materia insoluble mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-clorobenzoato de metilo (208 mg).

Ejemplo 398

Se mezcló 1-{5-[3-(aminometil)fenil]pirimidin-2-il}piperidina-4-carboxilato de etilo (303 mg) con DMF (5 ml), y se agregó CDI (188 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y EtOAc y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio a continuación se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se suspendieron clorhidrato de guanidina (170 mg) e hidruro de sodio (55% suspendido en aceite) (77 mg) en DMF (2 ml), y se agregó una solución de la mezcla de reacción obtenida inmediatamente antes en DMF (1 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, agua después se agregó a la misma, y se recolectó la materia insoluble mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH) para obtener 1-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]piperidina-4-carboxilato de etilo (74 mg).

Ejemplo 546

Se mezclaron [3-(2-cloropirimidin-5-il)bencil]carbamato de terc-butilo (16 mg) y 1-metil-2-pirrolidinona (0.2 ml), y se agregaron 4-aminopiperidina-1-carboxilato de etilo (8 mg) y carbonato de sodio (20 mg) a los mismos, seguido por agitación a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se filtró, y se purificó el filtrado mediante cromatografía líquida preparativa (MeOH/0.1% de solución acuosa de ácido fórmico). Se agregaron al producto purificado así obtenido MeOH (0.5 ml) y una solución de cloruro de hidrógeno/EtOAc 4 M (0.5 ml), seguido por agitación durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se agregaron al residuo obtenido DMF (0.2 ml) y CDI (4 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó a la mezcla de reacción carbonato de guanidina (9 mg), seguido por agitación a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y

la materia insoluble después se filtró. Se purificó el filtrado mediante cromatografía líquida preparativa (MeOH/0.1% de solución acuosa del ácido fórmico) para obtener 4-{[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)pirimidin-2-il]amino}piperidina-1-carboxilato de etilo (1.9 mg).

Ejemplo 567

Se mezclaron 4-{1-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]azetidin-3-il}piperidina (70 mg) y TEA (73 mg) con diclorometano (2 ml), y se agregó cloruro de acetilo (22 mg) a los mismos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla de reacción $CHCl_3$ y una solución acuosa de NaOH 1 M, se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con THF (2 ml), y se agregó una solución de TBAF/THF 1 M (0.3 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron a la mezcla de reacción $CHCl_3$ y una solución de acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con DMF, y se agregó CDI (65 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción carbonato de guanidina (140 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregó agua a la misma, y se recolectó la materia insoluble mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (1 ml), y se agregó ácido L-tartárico (16 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener L-tartrato 3-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato (49 mg).

Ejemplo 568

Se disolvió 3-[4-(6-terc-butoxipiridin-3-il)piperazin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato (132 mg) en diclorometano (3.4 ml), y se agregó TFA (508 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión

reducida, se mezcló el residuo con $CHCl_3$/MeOH, y se agregó gel de sílice básico a la misma, seguido por concentración bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice básico ($CHCl_3$/ MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con EtOH (5 ml), y se agregó ácido L-tartárico (41.0 mg) al mismo, seguido por agitación a 80°C durante 1 hora, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó el sólido mediante filtración, se lavó con EtOH, y después se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener L-tartrato de 2-fluoro-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (125 mg).

Ejemplo 588

Se mezclaron 5-{4-[({1-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]azetidin-3-il}oxi)metil]piperidin-1-il}piridina-2-carboxilato de metilo (69 mg), DMF (2 ml), y CDI (60 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción carbonato de guanidina (120 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se agregaron agua y $CHCl_3$ a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH).

Se mezcló el producto purificado así obtenido con metanol (1 ml) y THF (2 ml), y se agregó una solución acuosa de NaOH 1 M (0.2 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1 M (0.2 ml), seguido por concentración bajo presión reducida. Se agregó al residuo metanol, se separó la materia insoluble mediante filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregó al residuo metanol, se separó la materia insoluble mediante filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se agregó al residuo una pequeña cantidad de metanol y después dietiléter. Se recolectó el sólido precipitado mediante filtración para obtener ácido 5-[4-({[1-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)azetidin-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]piridina-2-carboxílico (23 mg).

Ejemplo 615

Se agregó a una mezcla de (3-{3-[(6-terc-butoxipiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}-2-fluorofenil)metanol (120 mg) y DMF (2 ml) CDI (130 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de

reacción carbonato de guanidina (260 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se agregaron agua y $CHCl_3$ a la misma, y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH). Se mezcló el producto purificado así obtenido con diclorometano (2 ml), y se agregó TFA (0.5 ml) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida, y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y $CHCl_3$ después se agregaron a la misma. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y a continuación, se concentró bajo presión reducida. Se mezcló el residuo obtenido con una solución mezclada de MeCN y H_2O a 95:5, y se agregó ácido L-tartárico (41 mg) al mismo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recolectó el sólido mediante filtración para obtener L-tartrato de 2-fluoro-3-{3-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato (118 mg).

Ejemplo 619

Se mezclaron clorhidrato de 2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (54 mg), $CHCl_3$ (8 ml), y MeOH (3 ml), y se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio al mismo, seguido por agitación durante 10 minutos. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se lavó el residuo sólido con EtOAc y se filtró para obtener un sólido incoloro.

Se mezcló el sólido obtenido con un solvente mezclado de EtOH (0.54 ml) y agua (0.54 ml), y una solución acuosa del ácido fosfórico 1 M, seguido por agitación durante 1 hora. Se recolectó el sólido mediante filtración, y se lavó con una mezcla (1:1) de EtOH y agua. Se secó el sólido obtenido a 50°C bajo presión reducida para obtener fosfato de 2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato (45 mg) como un sólido incoloro.

Se preparados los compuestos de los Ejemplos mostrados en las tablas más adelante al usar las materias primas correspondientes respectivas de la misma manera como los métodos de ejemplos anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 83

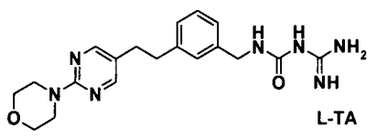
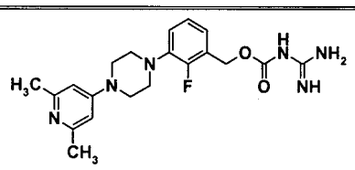
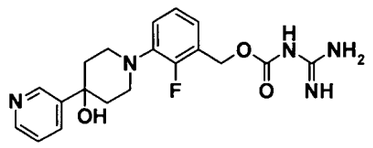
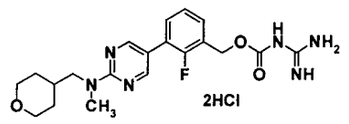
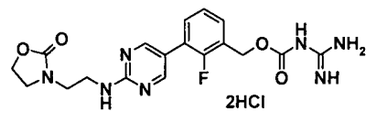
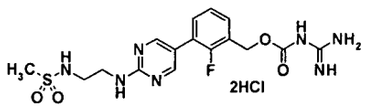
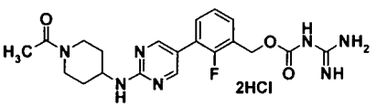
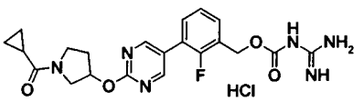
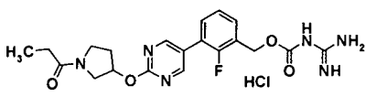
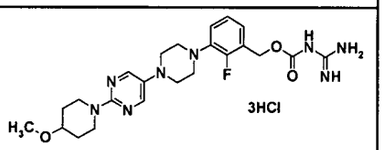
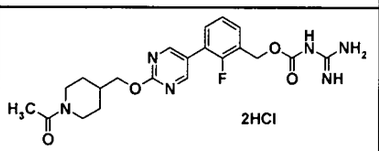
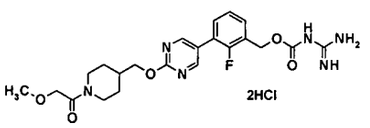
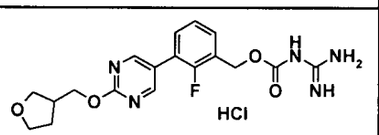
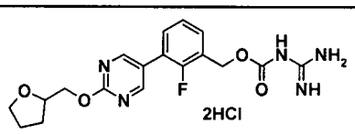
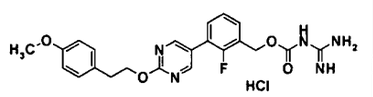
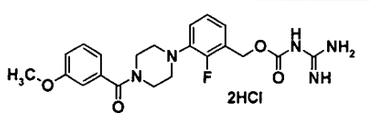
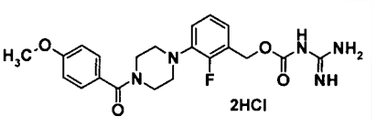
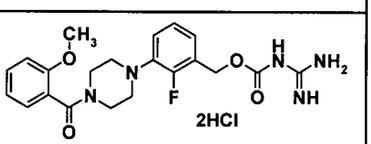
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
1	1	 L-TA	2	2	
3	3		4	23	 2HCl
5	23	 2HCl	6	23	 2HCl
7	23	 2HCl	8	23	 HCl
9	23	 HCl	10	23	 3HCl
11	23	 2HCl	12	23	 2HCl
13	23	 HCl	14	23	 2HCl
15	23	 HCl	16	23	 2HCl
17	23	 2HCl	18	23	 2HCl

Tabla 84

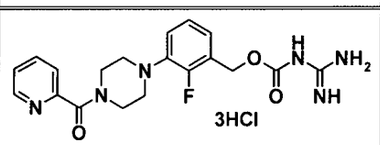
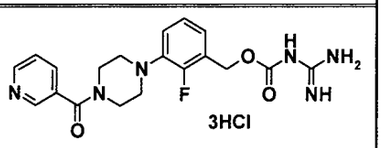
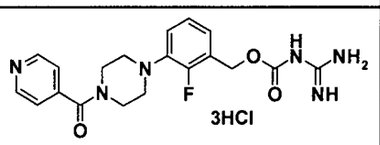
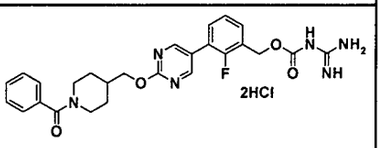
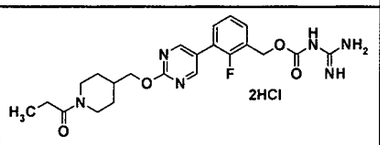
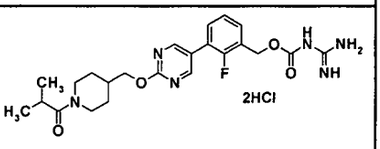
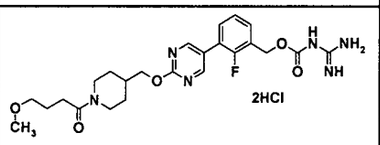
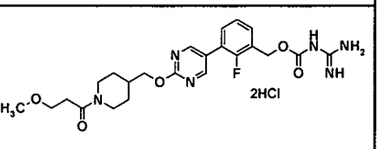
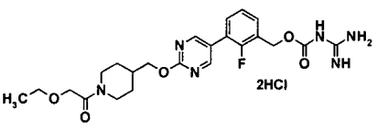
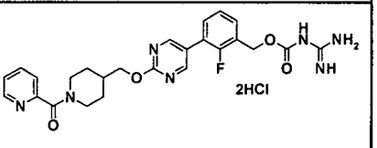
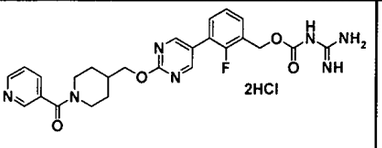
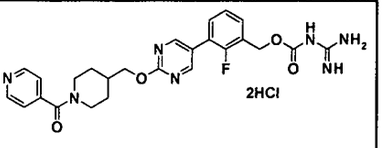
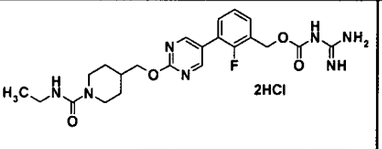
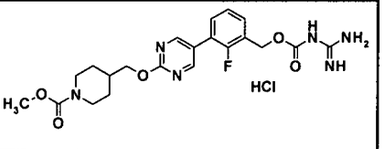
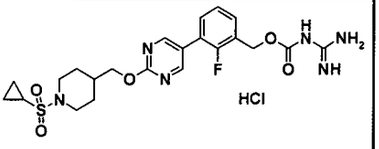
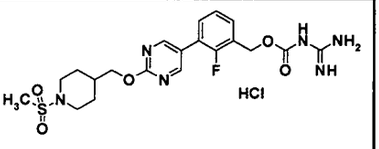
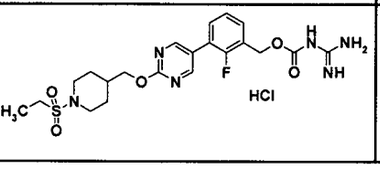
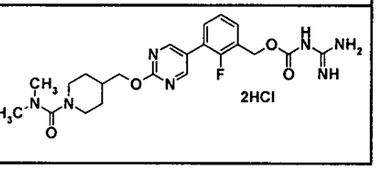
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
19	23	 3HCl	20	23	 3HCl
21	23	 3HCl	22	23	 2HCl
23	23	 2HCl	24	23	 2HCl
25	23	 2HCl	26	23	 2HCl
27	23	 2HCl	28	23	 2HCl
29	23	 2HCl	30	23	 2HCl
31	23	 2HCl	32	23	 HCl
33	23	 HCl	34	23	 HCl
35	23	 HCl	36	23	 2HCl

Tabla 85

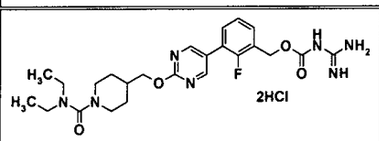
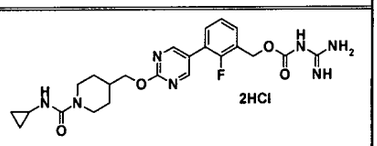
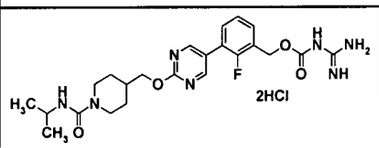
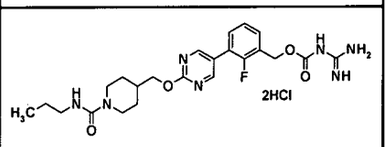
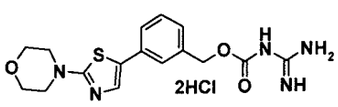
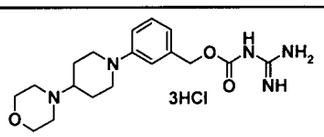
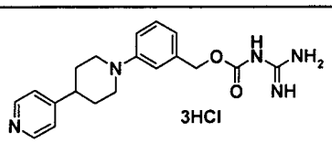
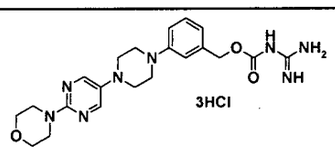
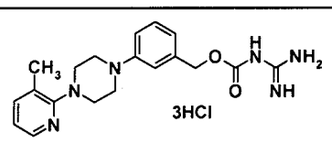
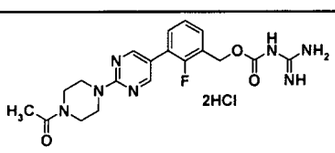
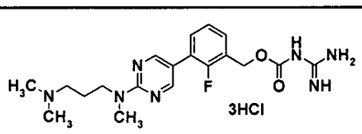
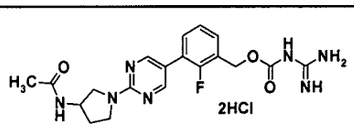
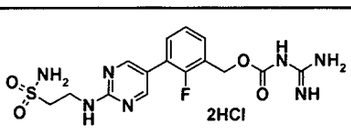
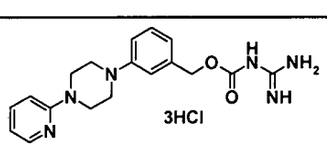
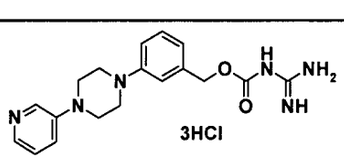
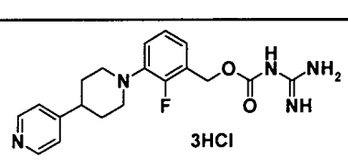
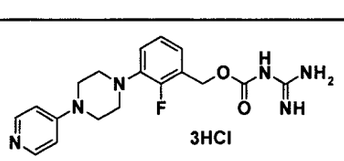
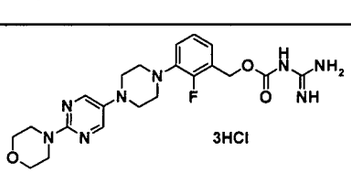
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
37	23		38	23	
39	23		40	23	
41	23		42	23	
43	23		44	23	
45	23		46	23	
47	23		48	23	
49	23		50	23	
51	23		52	23	
53	23		54	23	

Tabla 86

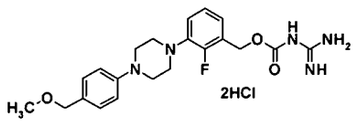
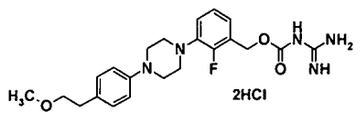
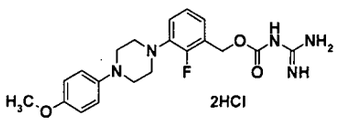
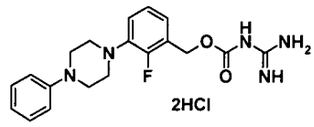
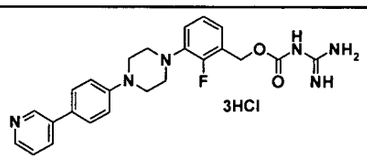
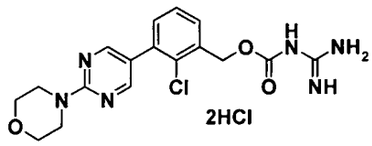
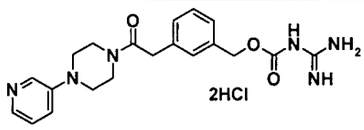
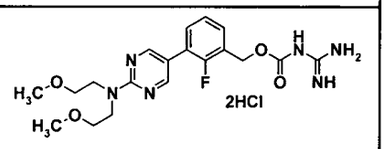
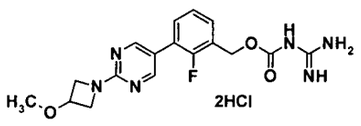
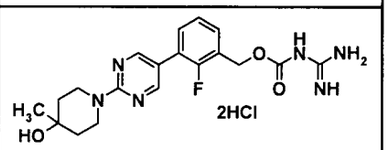
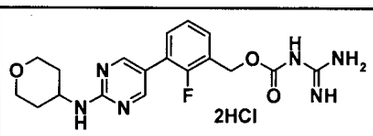
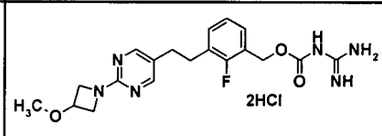
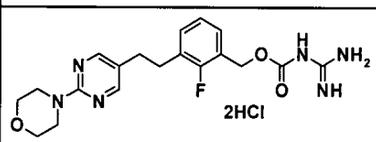
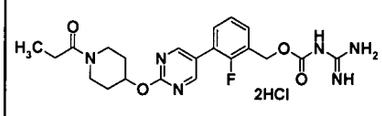
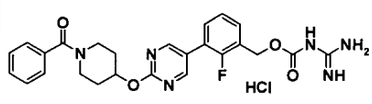
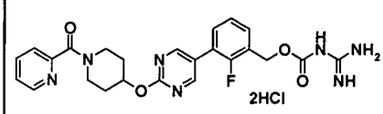
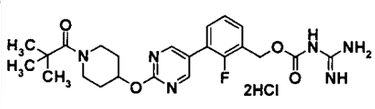
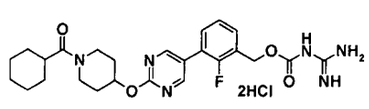
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
55	23		56	23	
57	23		58	23	
59	23		60	23	
61	23		62	23	
63	23		64	23	
65	23		66	23	
67	23		68	23	
69	23		70	23	
71	23		72	23	

Tabla 87

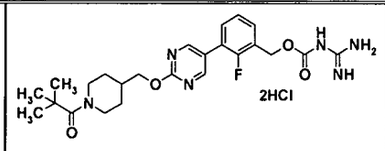
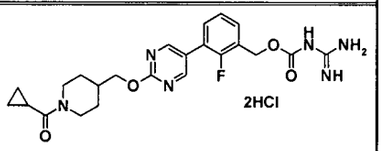
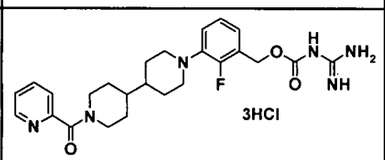
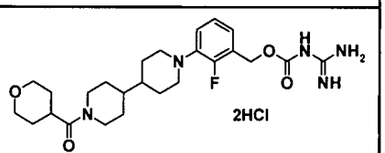
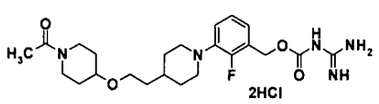
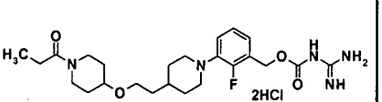
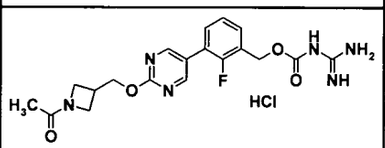
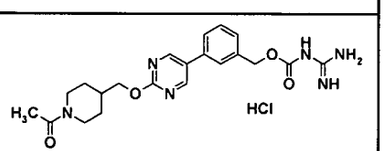
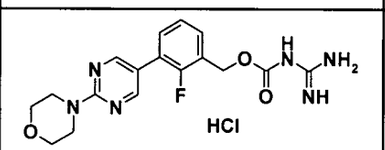
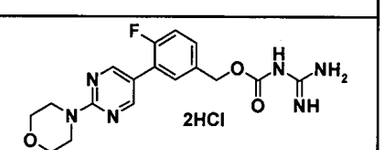
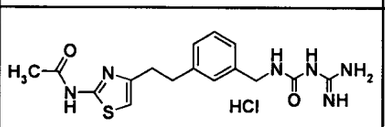
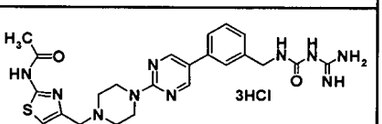
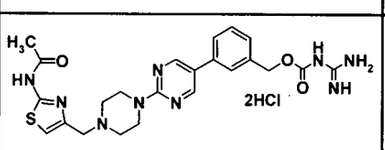
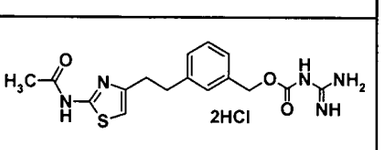
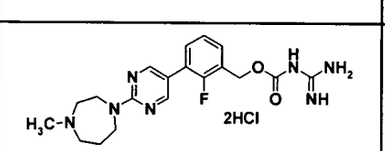
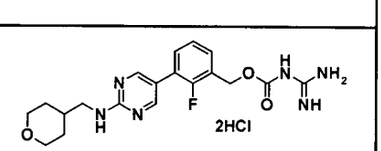
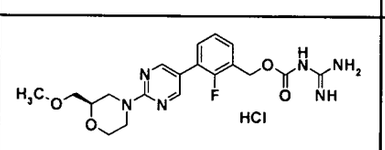
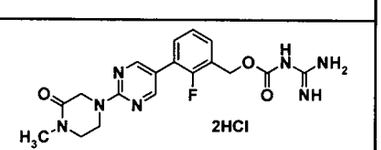
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
73	23		74	23	
75	23		76	23	
77	23		78	23	
79	23		80	23	
81	23		82	23	
83	23		84	23	
85	23		86	23	
87	23		88	23	
89	23		90	23	

Tabla 88

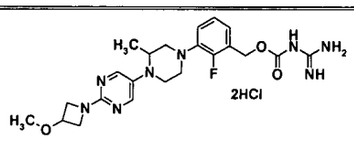
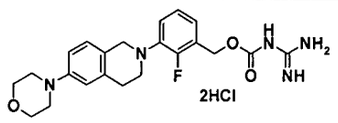
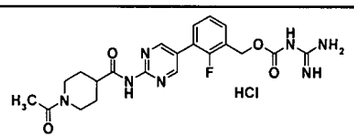
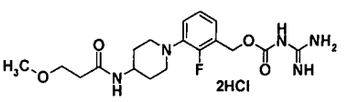
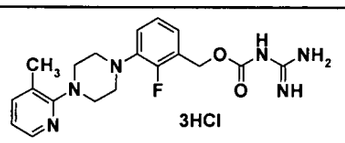
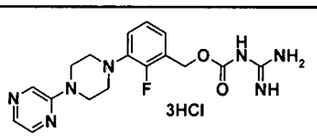
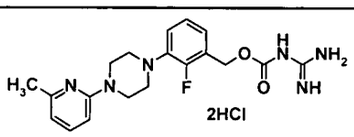
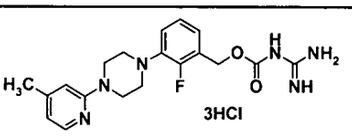
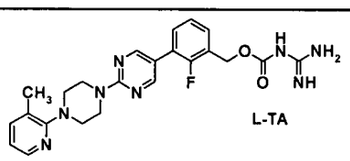
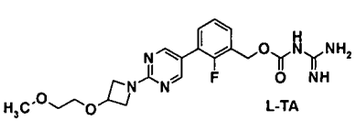
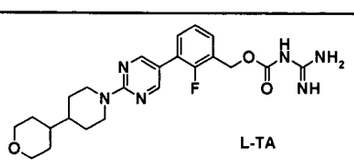
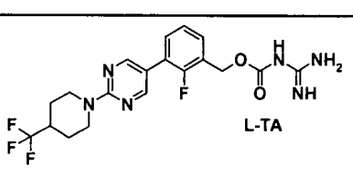
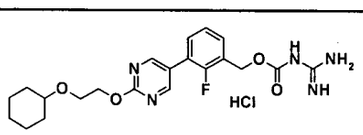
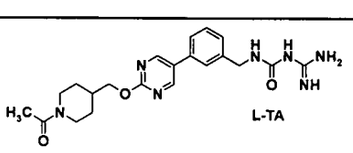
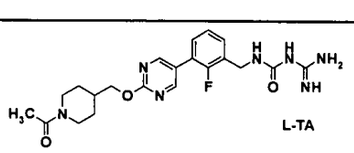
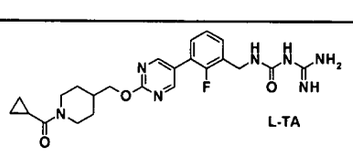
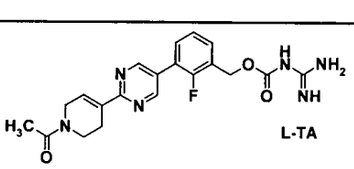
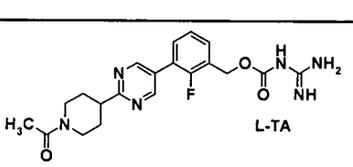
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
91	23	 2HCl	92	23	 2HCl
93	23	 HCl	94	23	 2HCl
95	23	 3HCl	96	23	 3HCl
97	23	 2HCl	98	23	 3HCl
99	112	 L-TA	100	112	 L-TA
101	112	 L-TA	102	112	 L-TA
103	23	 HCl	104	112	 L-TA
105	112	 L-TA	106	112	 L-TA
107	112	 L-TA	108	112	 L-TA

Tabla 89

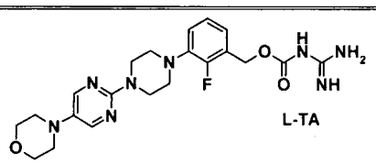
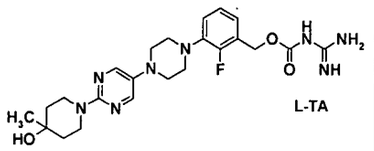
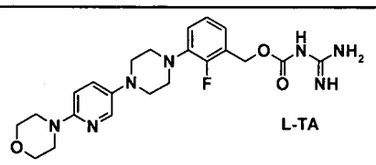
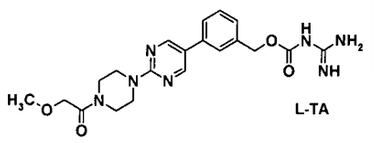
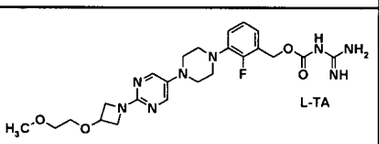
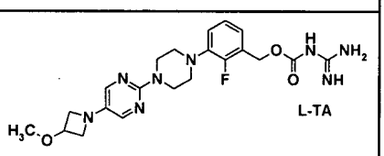
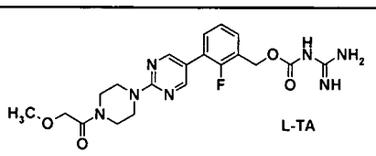
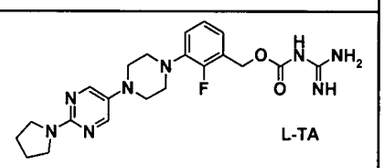
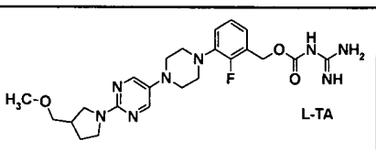
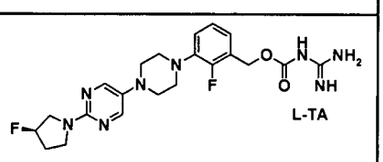
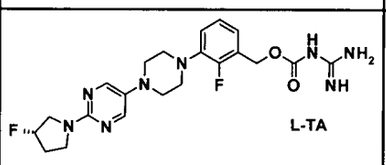
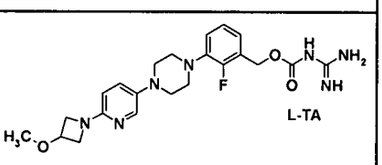
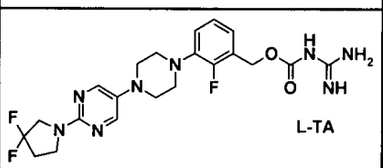
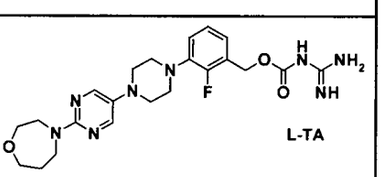
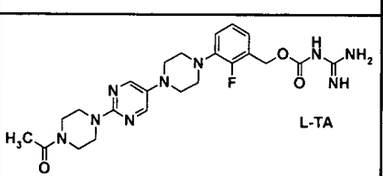
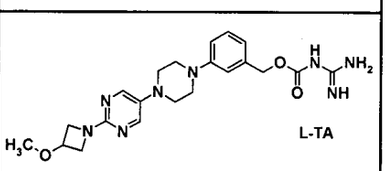
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
109	112	 L-TA	110	112	 L-TA
111	112	 L-TA	112	112	 L-TA
113	112	 L-TA	114	112	 L-TA
115	112	 L-TA	116	112	 L-TA
117	112	 L-TA	118	112	 L-TA
119	112	 L-TA	120	112	 L-TA
121	112	 L-TA	122	112	 L-TA
123	112	 L-TA	124	112	 L-TA

Tabla 90

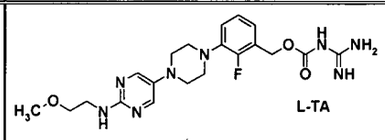
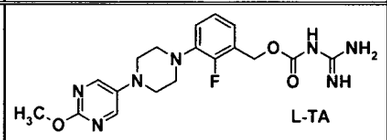
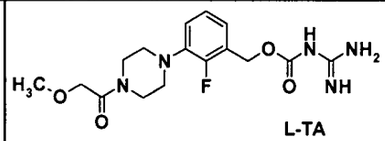
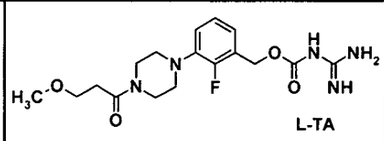
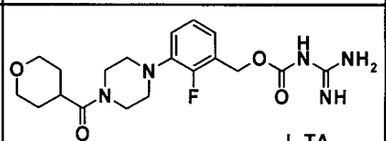
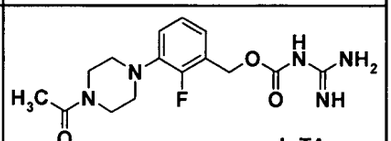
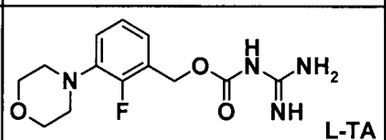
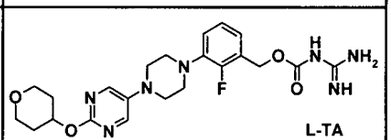
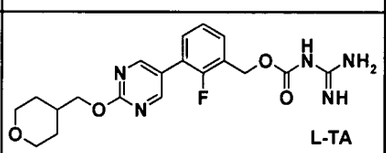
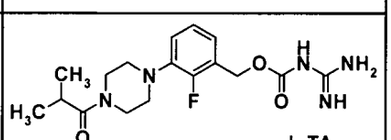
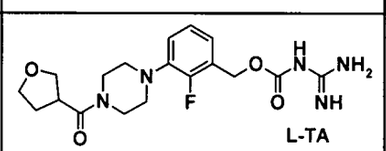
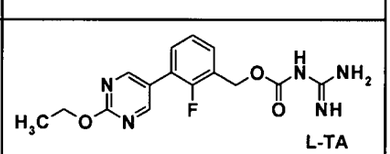
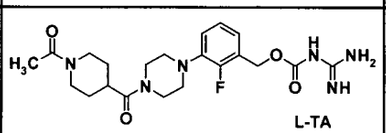
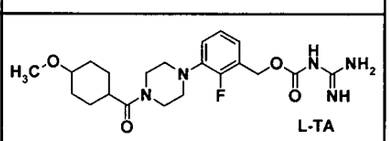
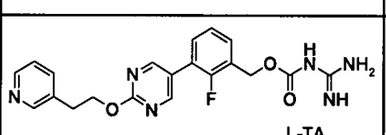
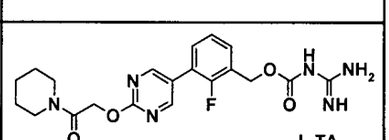
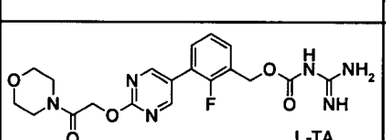
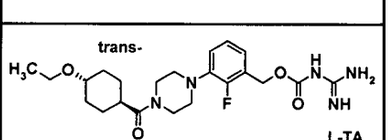
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
125	112	 L-TA	126	112	 L-TA
127	112	 L-TA	128	112	 L-TA
129	112	 L-TA	130	112	 L-TA
131	112	 L-TA	132	112	 L-TA
133	112	 L-TA	134	112	 L-TA
135	112	 L-TA	136	112	 L-TA
137	112	 L-TA	138	112	 L-TA
139	112	 L-TA	140	112	 L-TA
141	112	 L-TA	142	112	 trans- L-TA

Tabla 91

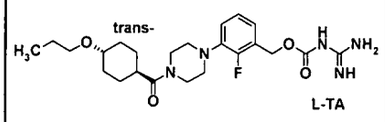
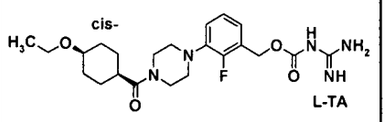
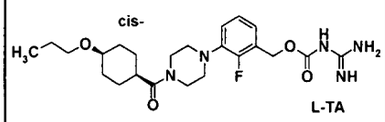
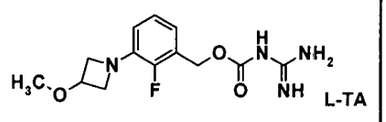
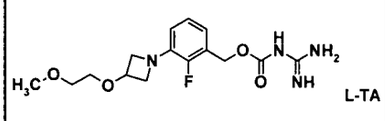
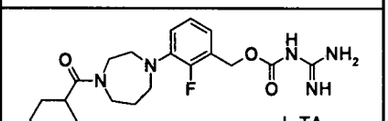
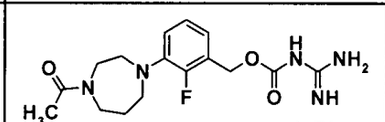
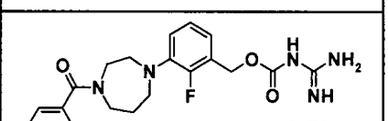
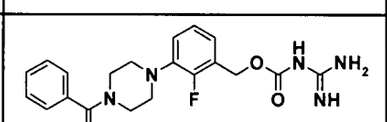
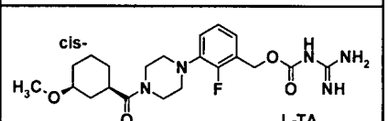
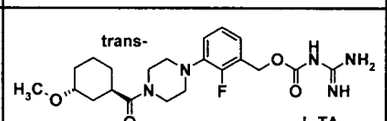
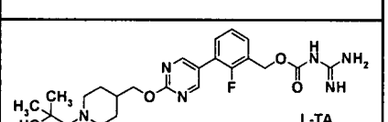
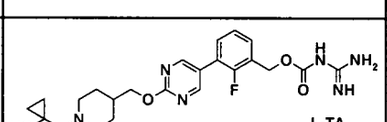
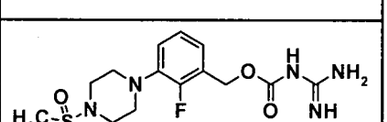
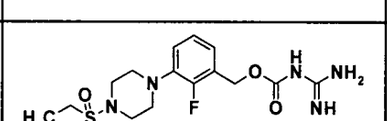
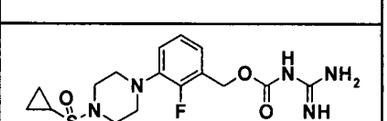
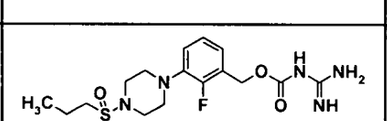
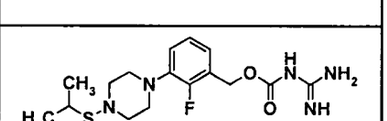
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
143	112		144	112	
145	112		146	112	
147	112		148	112	
149	112		150	112	
151	112		152	112	
153	112		154	112	
155	112		156	112	
157	112		158	112	
159	112		160	112	

Tabla 92

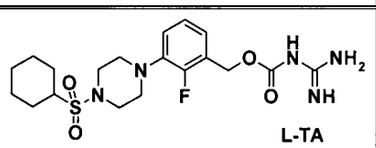
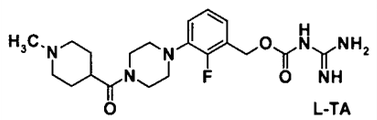
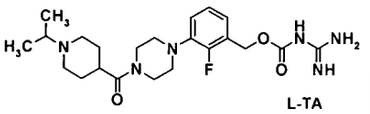
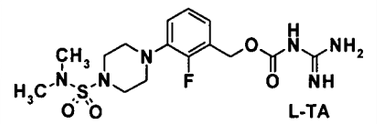
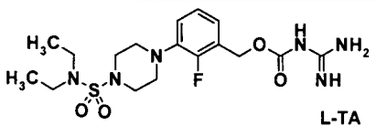
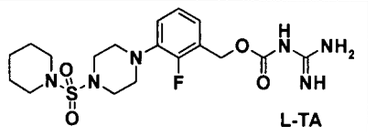
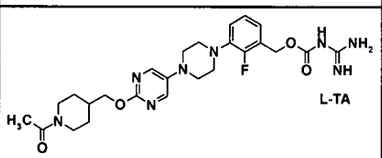
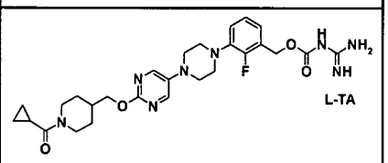
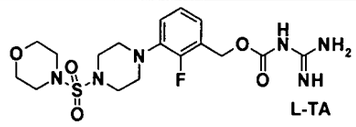
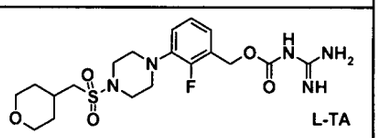
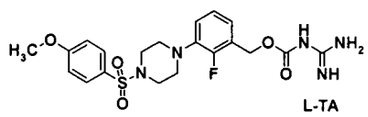
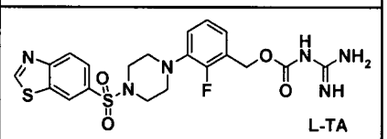
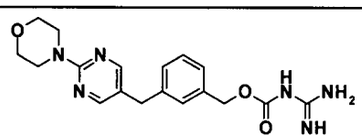
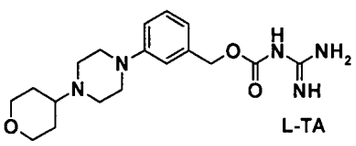
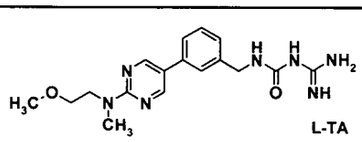
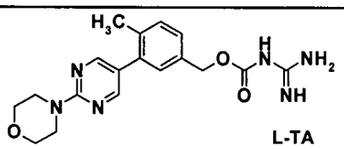
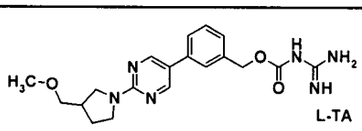
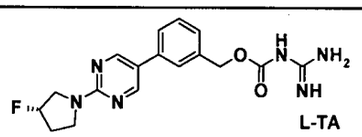
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
161	112	 L-TA	162	112	 L-TA
163	112	 L-TA	164	112	 L-TA
165	112	 L-TA	166	112	 L-TA
167	112	 L-TA	168	112	 L-TA
169	112	 L-TA	170	112	 L-TA
171	112	 L-TA	172	112	 L-TA
173	112	 L-TA	174	112	 L-TA
175	112	 L-TA	176	112	 L-TA
177	112	 L-TA	178	112	 L-TA

Tabla 93

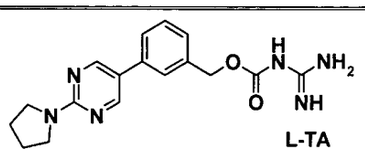
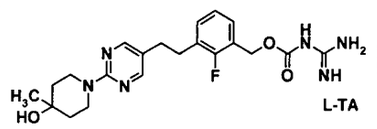
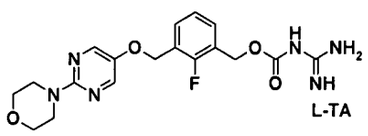
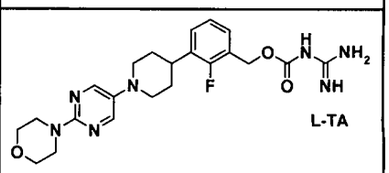
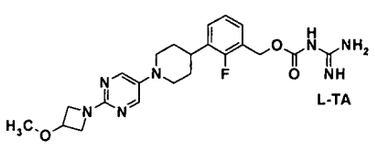
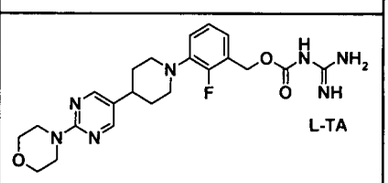
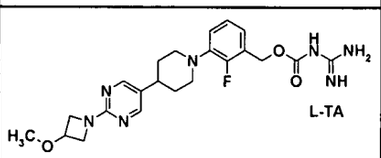
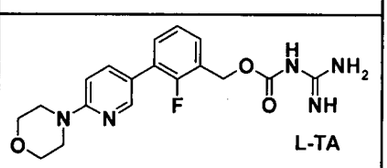
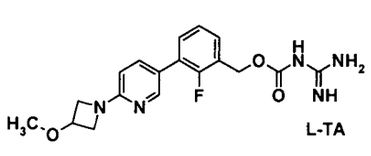
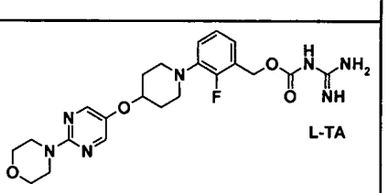
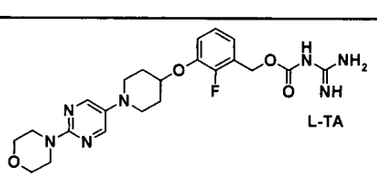
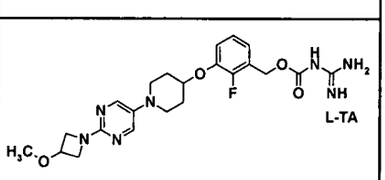
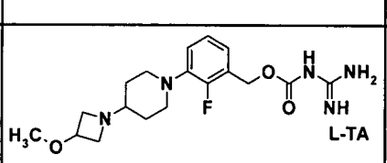
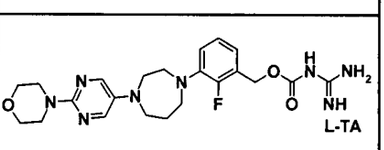
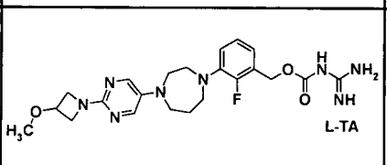
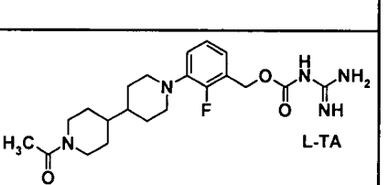
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
179	112	 L-TA	180	112	 L-TA
181	112	 L-TA	182	112	 L-TA
183	112	 L-TA	184	112	 L-TA
185	112	 L-TA	186	112	 L-TA
187	112	 L-TA	188	112	 L-TA
189	112	 L-TA	190	112	 L-TA
191	112	 L-TA	192	112	 L-TA
193	112	 L-TA	194	112	 L-TA

Tabla 94

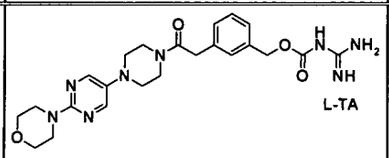
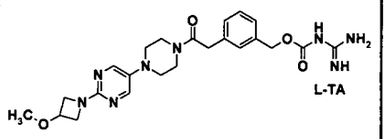
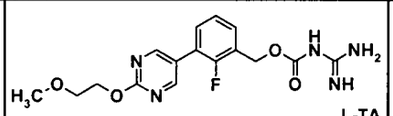
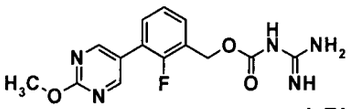
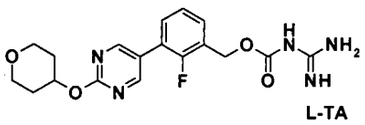
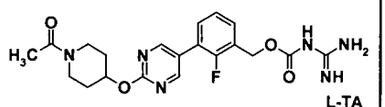
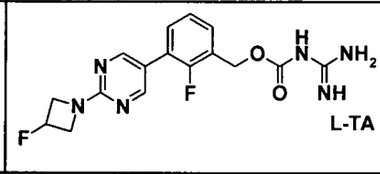
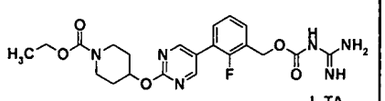
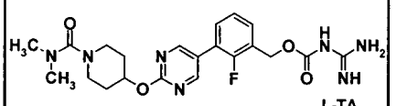
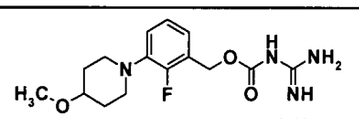
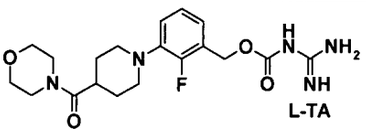
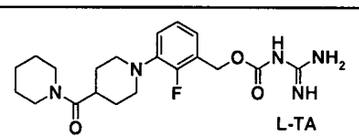
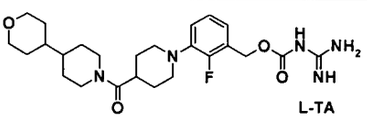
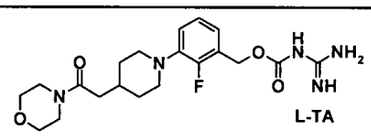
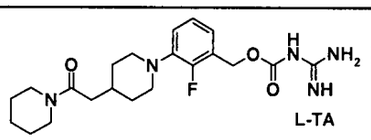
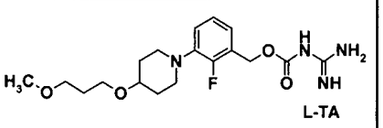
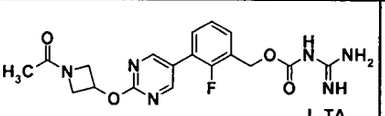
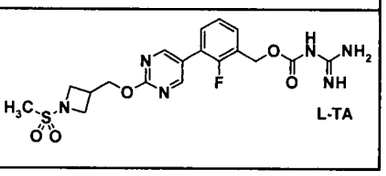
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
195	112		196	112	
197	112		198	112	
199	112		200	112	
201	112		202	112	
203	112		204	112	
205	112		206	112	
207	112		208	112	
209	112		210	112	
211	112		212	112	

Tabla 95

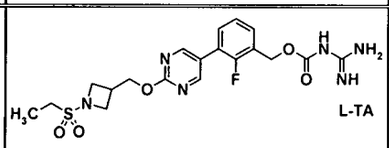
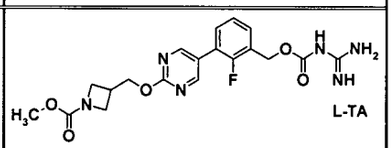
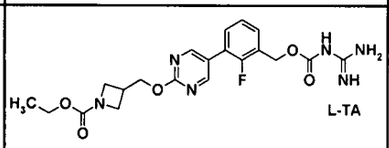
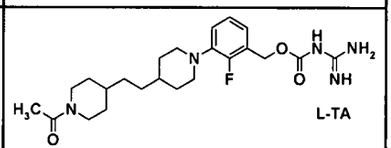
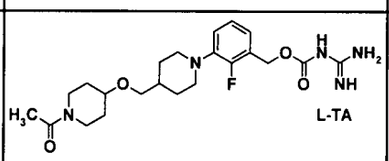
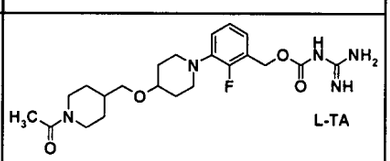
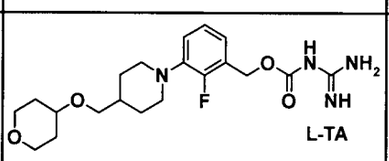
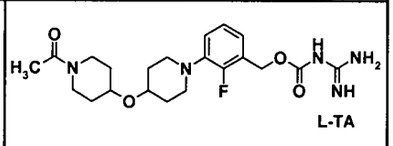
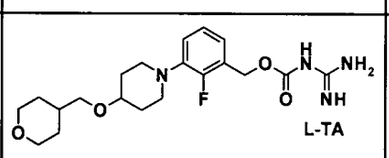
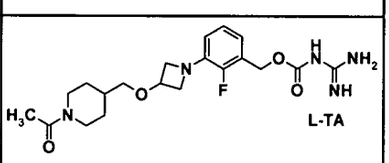
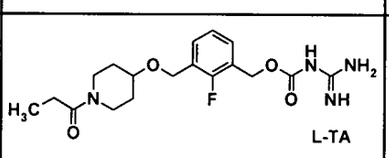
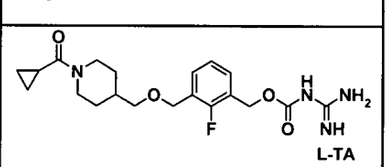
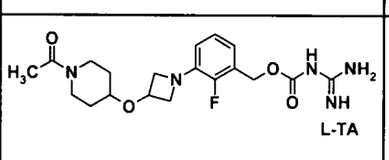
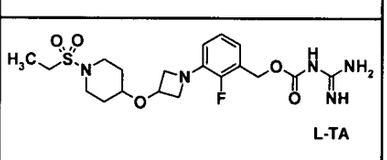
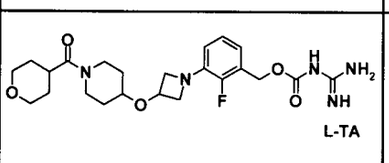
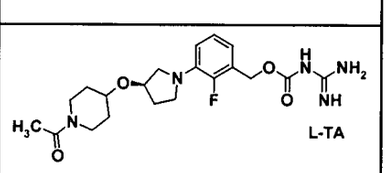
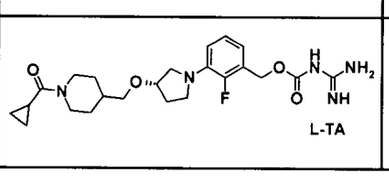
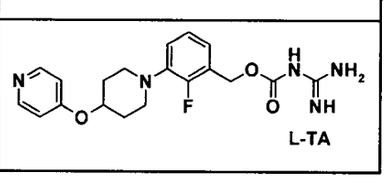
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
213	112		214	112	
215	112		216	112	
217	112		218	112	
219	112		220	112	
221	112		222	112	
223	112		224	112	
225	112		226	112	
227	112		228	112	
229	112		230	112	

Tabla 96

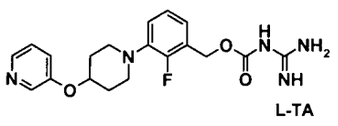
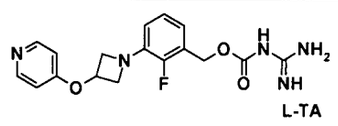
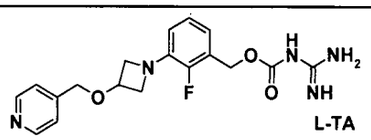
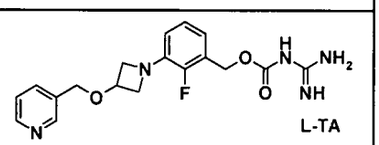
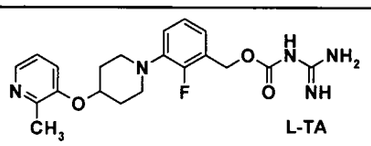
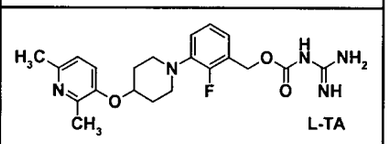
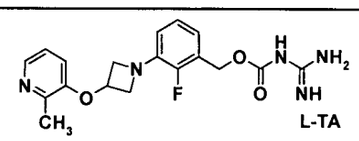
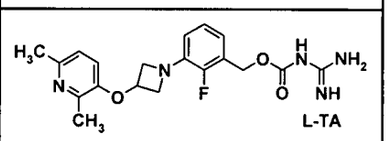
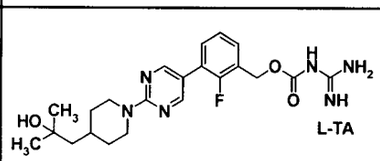
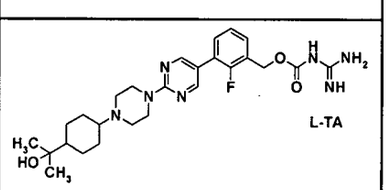
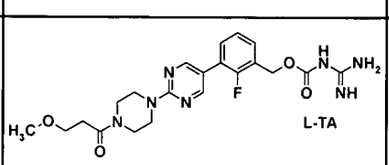
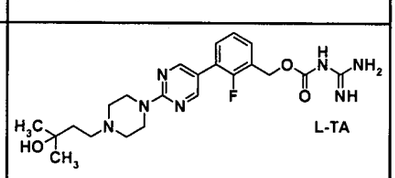
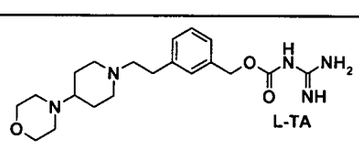
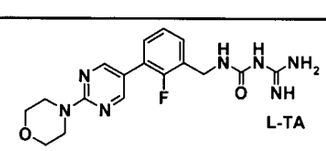
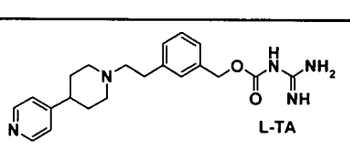
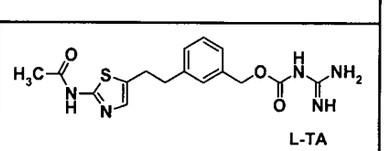
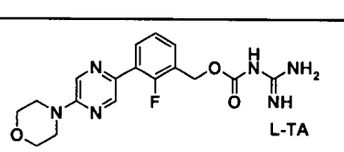
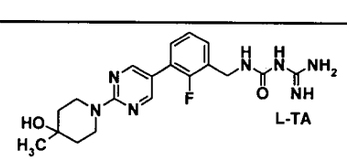
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
231	112	 L-TA	232	112	 L-TA
233	112	 L-TA	234	112	 L-TA
235	112	 L-TA	236	112	 L-TA
237	112	 L-TA	238	112	 L-TA
239	112	 L-TA	240	112	 L-TA
241	112	 L-TA	242	112	 L-TA
243	112	 L-TA	244	112	 L-TA
245	112	 L-TA	246	112	 L-TA
247	112	 L-TA	248	112	 L-TA

Tabla 97

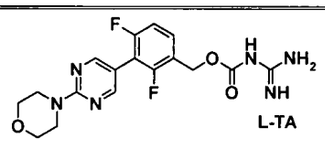
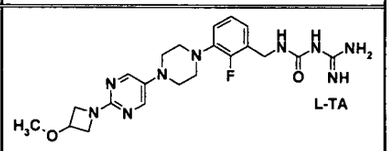
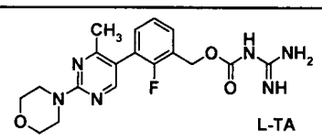
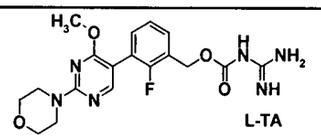
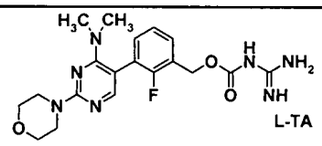
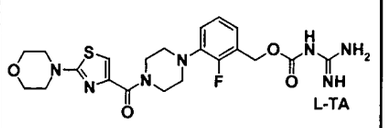
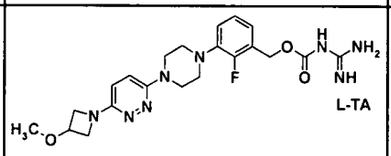
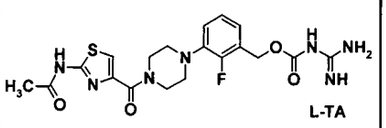
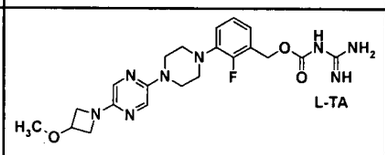
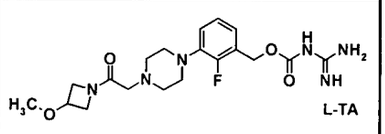
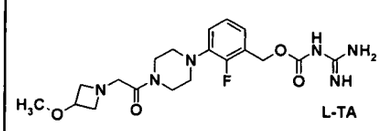
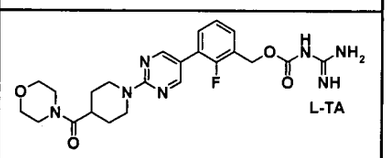
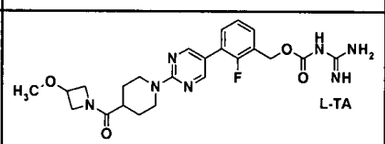
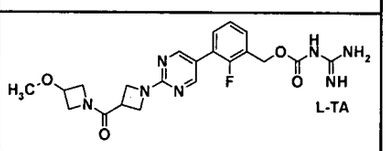
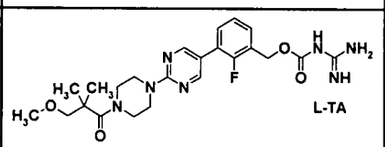
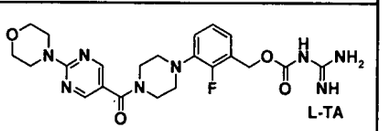
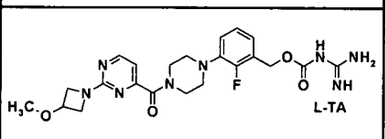
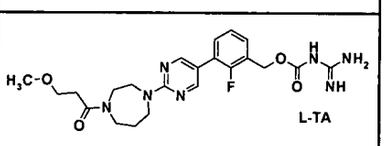
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
249	112		250	112	
251	112		252	112	
253	112		254	112	
255	112		256	112	
257	112		258	112	
259	112		260	112	
261	112		262	112	
263	112		264	112	
265	112		266	112	

Tabla 98

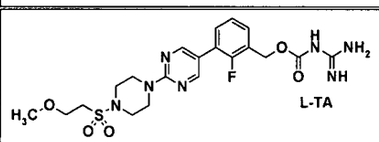
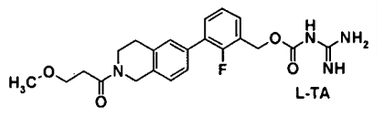
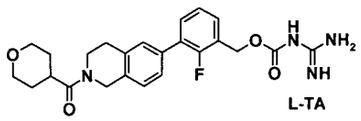
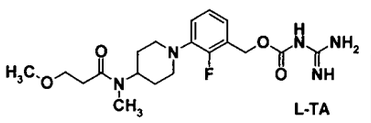
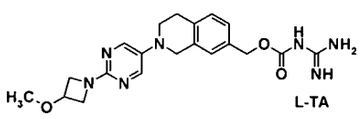
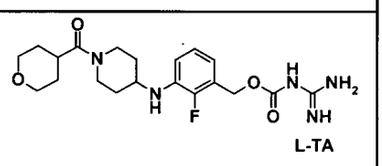
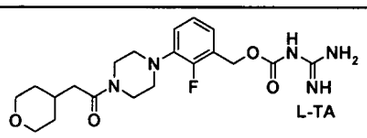
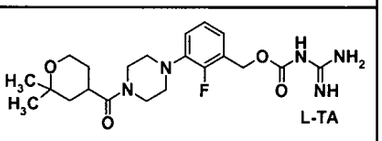
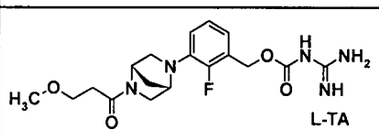
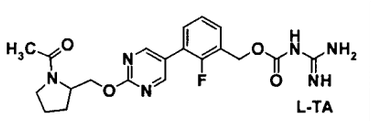
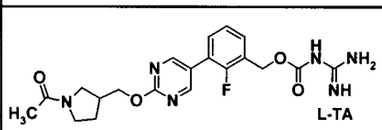
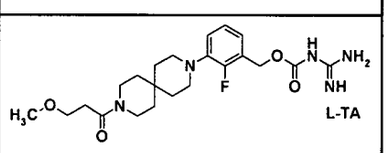
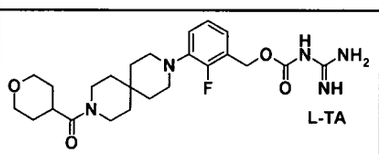
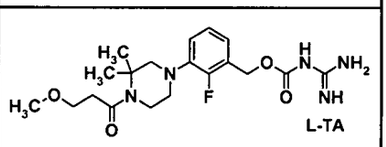
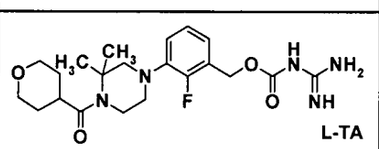
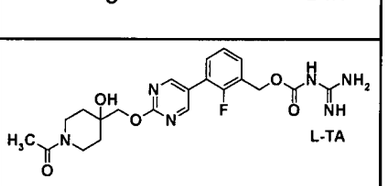
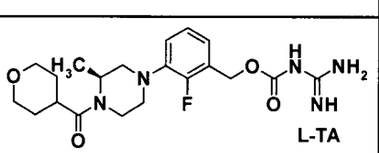
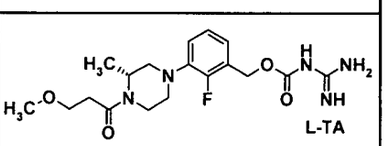
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
267	112		268	112	
269	112		270	112	
271	112		272	112	
273	112		274	112	
275	112		276	112	
277	112		278	112	
279	112		280	112	
281	112		282	112	
283	112		284	112	

Tabla 99

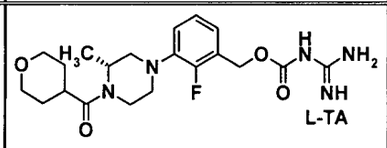
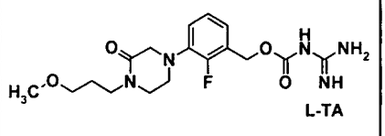
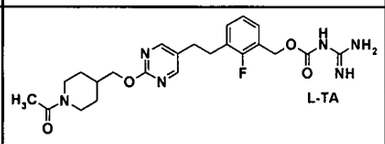
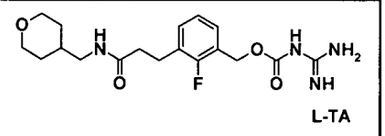
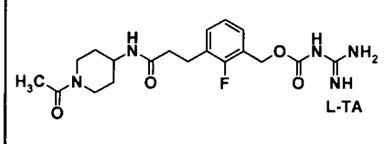
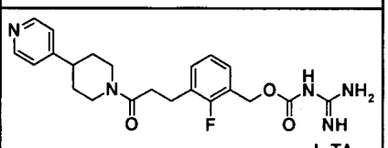
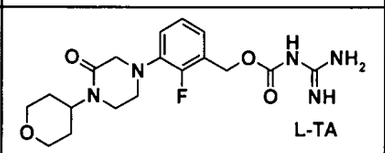
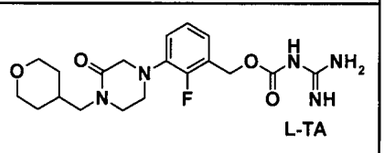
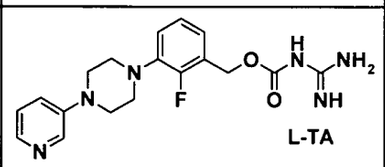
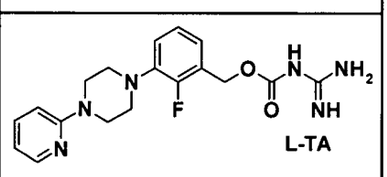
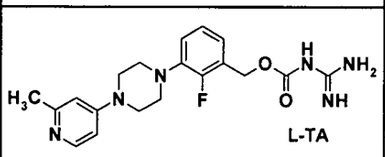
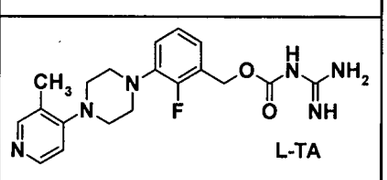
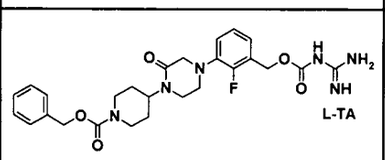
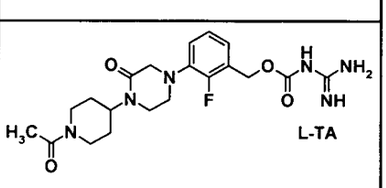
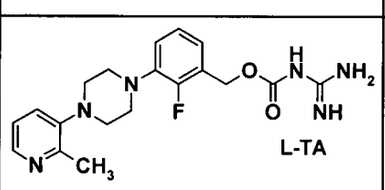
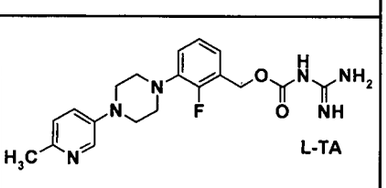
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
285	112		286	112	
287	112		288	112	
289	112		290	112	
291	112		292	112	
293	112		294	112	
295	112		296	112	
297	112		298	112	
299	112		300	112	

Tabla 100

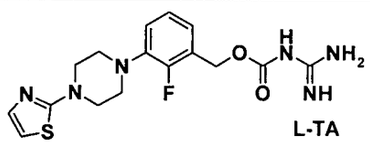
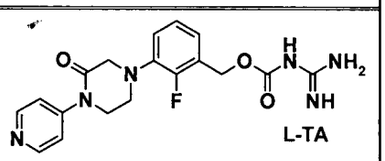
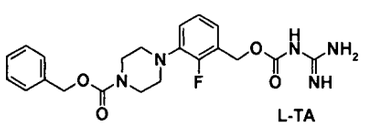
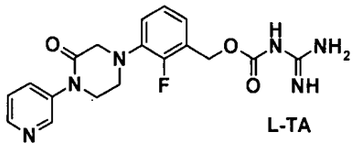
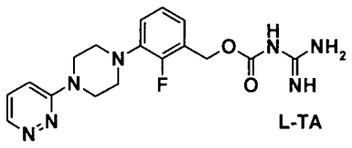
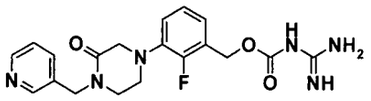
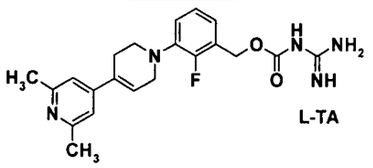
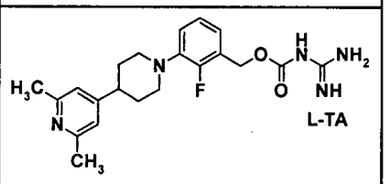
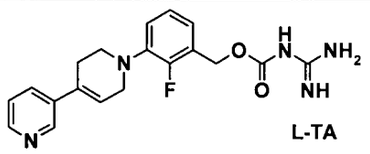
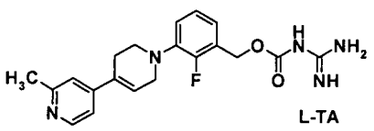
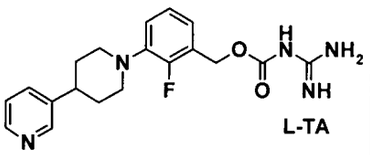
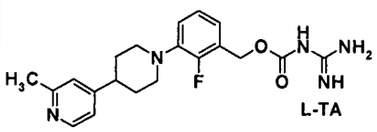
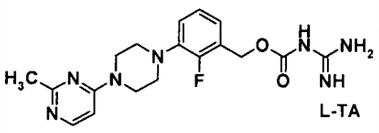
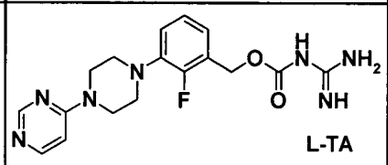
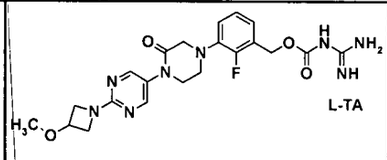
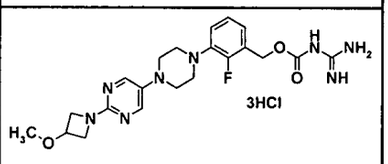
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
301	112	 L-TA	302	112	 L-TA
303	112	 L-TA	304	112	 L-TA
305	112	 L-TA	306	112	 L-TA
307	112	 L-TA	308	112	 L-TA
309	112	 L-TA	310	112	 L-TA
311	112	 L-TA	312	112	 L-TA
313	112	 L-TA	314	112	 L-TA
315	112	 L-TA	316	316	 3HCl

Tabla 101

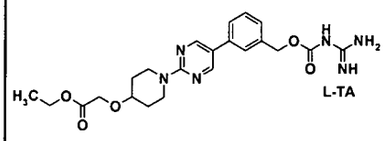
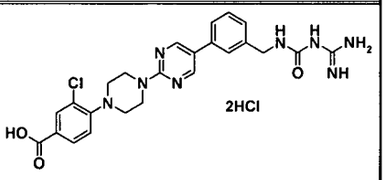
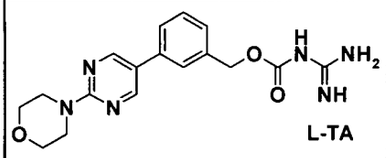
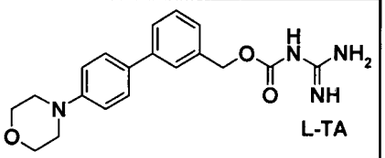
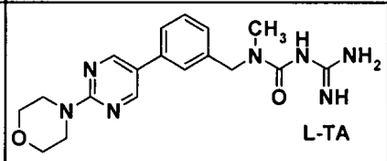
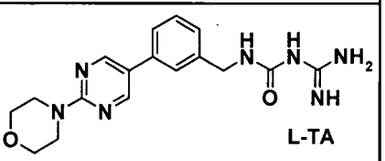
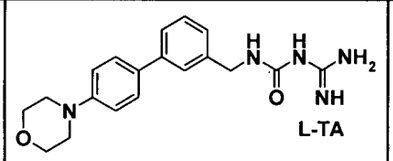
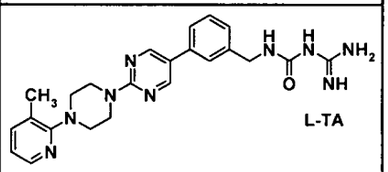
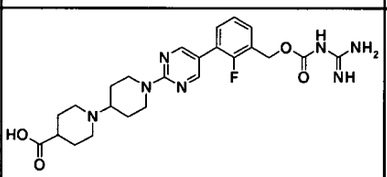
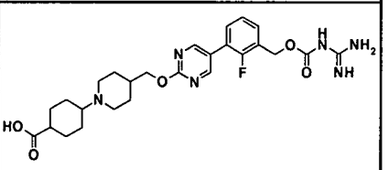
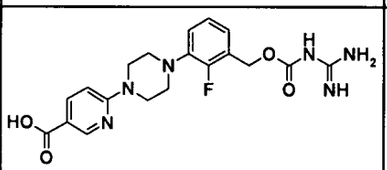
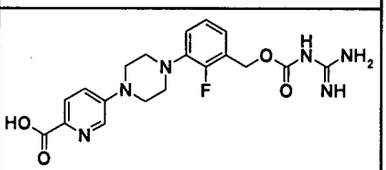
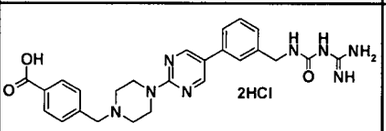
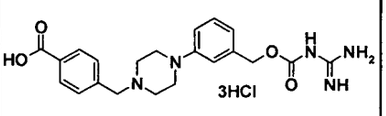
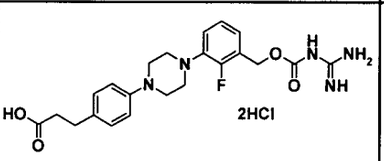
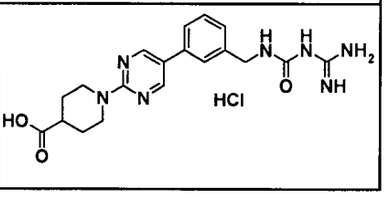
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
317	317	 L-TA	318	318	 2HCl
319	319	 L-TA	320	319	 L-TA
321	319	 L-TA	322	319	 L-TA
323	319	 L-TA	324	319	 L-TA
325	328		326	328	
327	328		328	328	
329	318	 2HCl	330	318	 3HCl
331	318	 2HCl	332	318	 HCl

Tabla 102

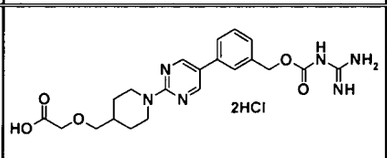
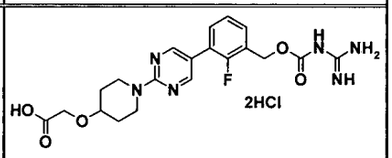
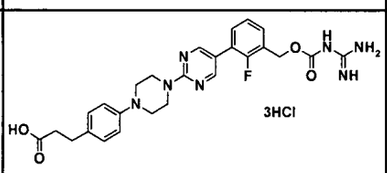
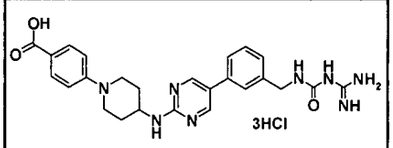
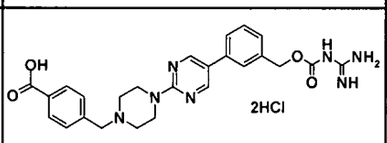
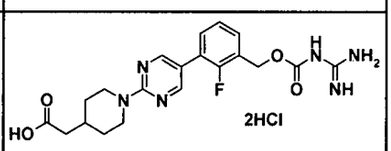
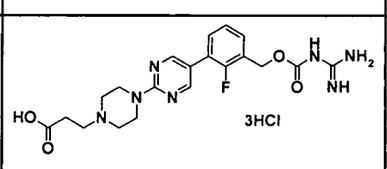
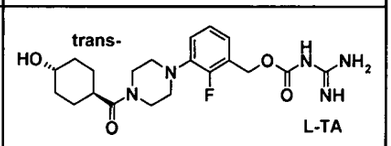
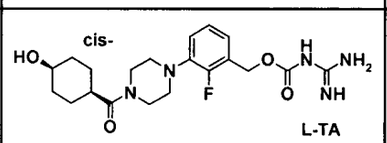
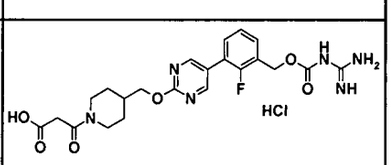
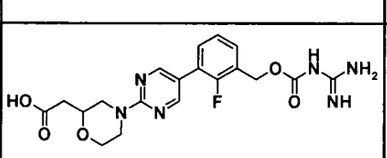
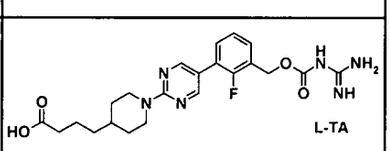
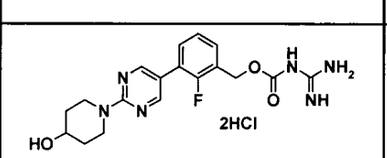
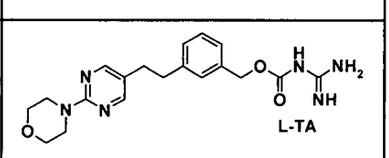
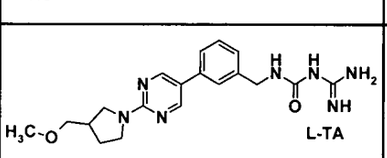
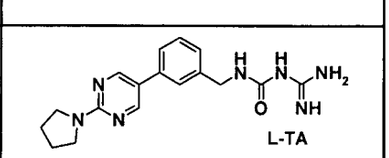
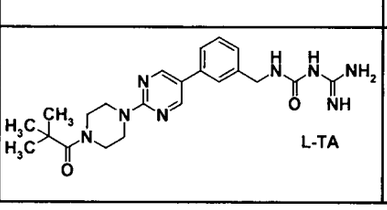
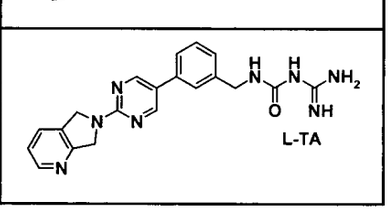
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
333	318		334	318	
335	318		336	318	
337	318		338	318	
339	318		340	344	
341	344		342	318	
343	344		344	344	
345	345		346	347	
347	347		348	347	
349	347		350	347	

Tabla 103

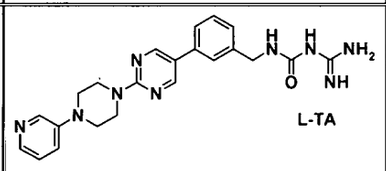
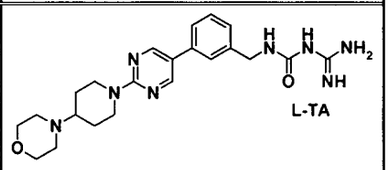
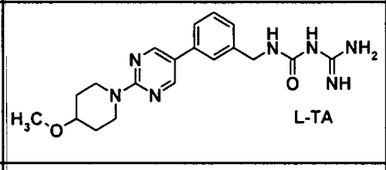
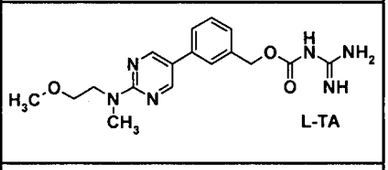
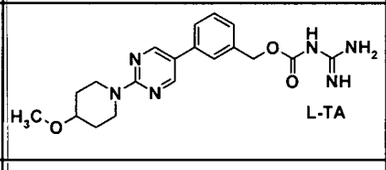
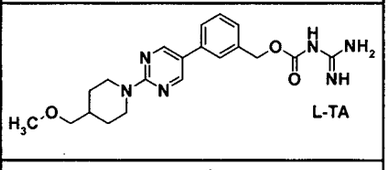
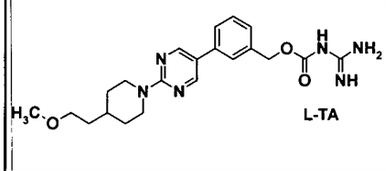
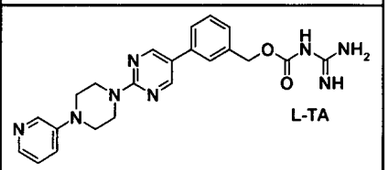
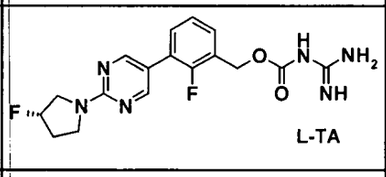
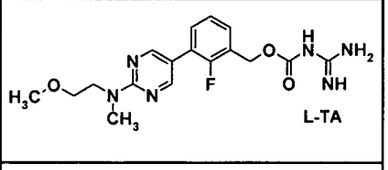
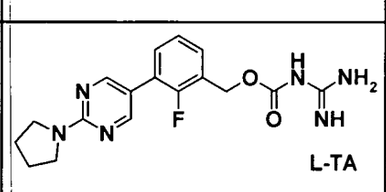
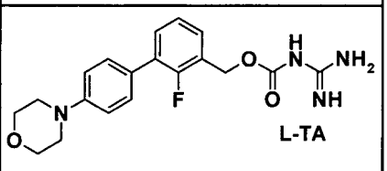
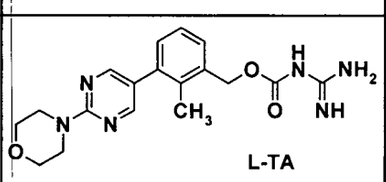
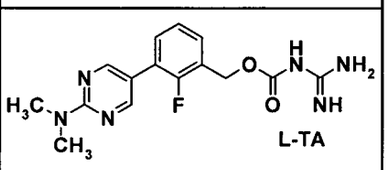
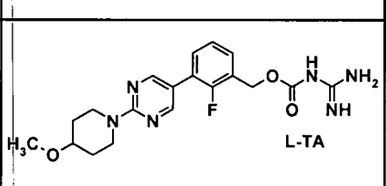
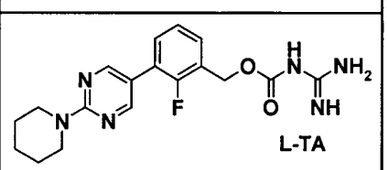
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
351	347	 L-TA	352	347	 L-TA
353	347	 L-TA	354	347	 L-TA
355	347	 L-TA	356	347	 L-TA
357	347	 L-TA	358	347	 L-TA
359	347	 L-TA	360	347	 L-TA
361	347	 L-TA	362	347	 L-TA
363	347	 L-TA	364	347	 L-TA
365	347	 L-TA	366	347	 L-TA

Tabla 104

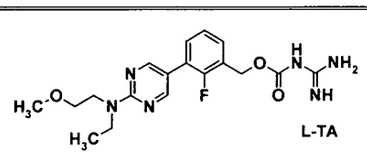
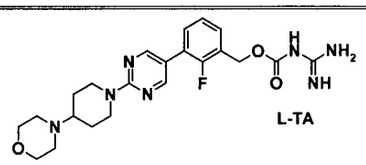
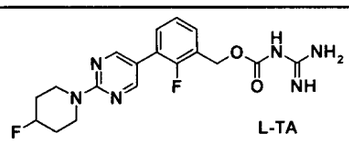
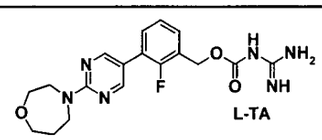
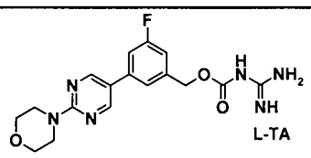
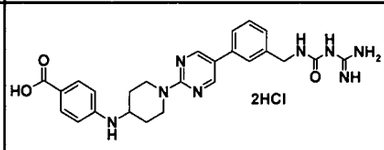
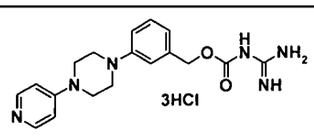
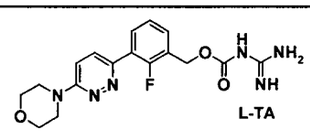
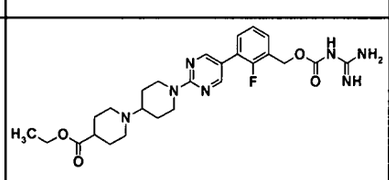
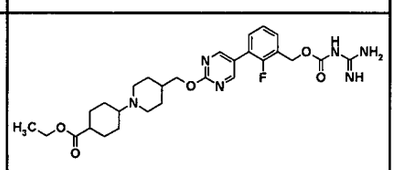
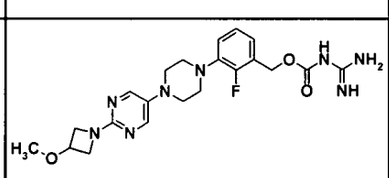
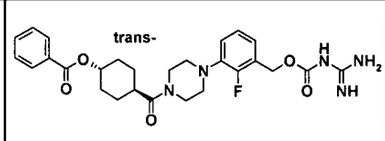
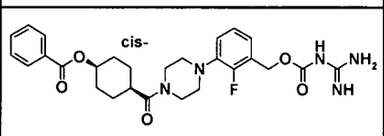
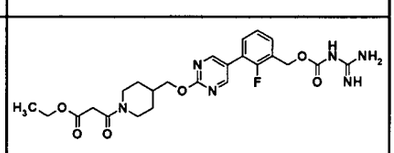
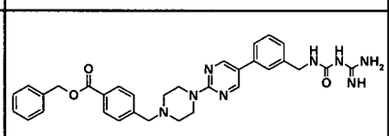
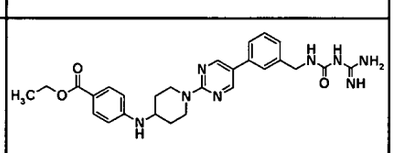
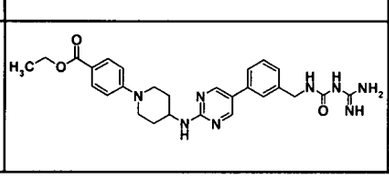
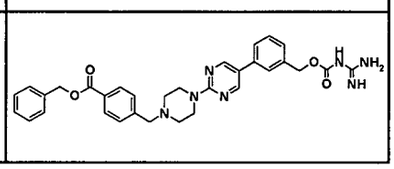
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
367	347	 L-TA	368	347	 L-TA
369	347	 L-TA	370	347	 L-TA
371	347	 L-TA	372	318	 2HCl
373	23	 3HCl	374	112	 L-TA
375	3		376	3	
377	3		378	3	 trans-
379	3	 cis-	380	3	
381	3		382	3	
383	3		384	3	

Tabla 105

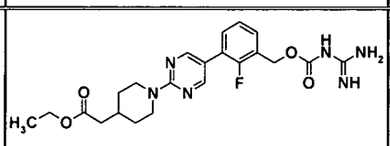
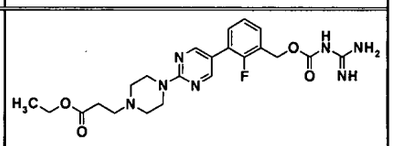
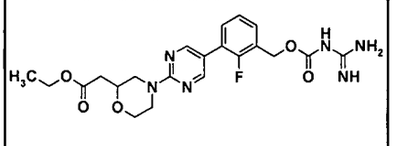
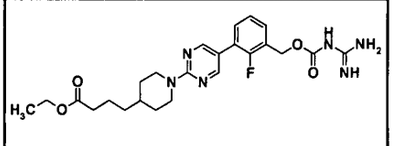
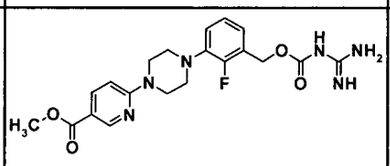
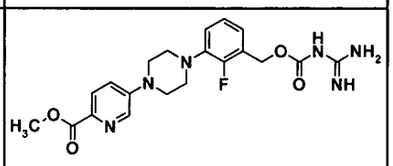
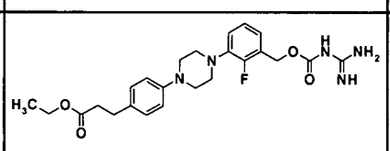
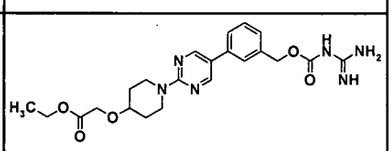
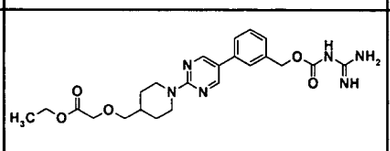
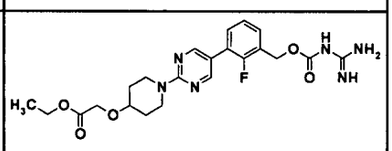
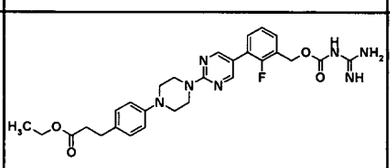
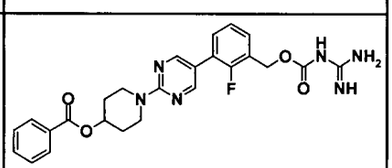
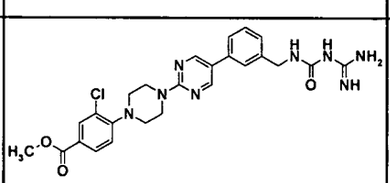
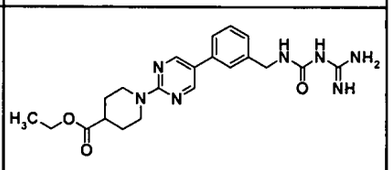
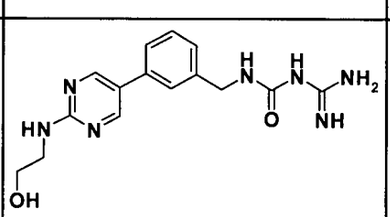
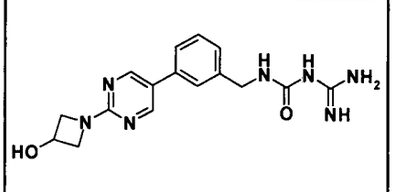
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
385	3		386	3	
387	3		388	3	
389	3		390	3	
391	3		392	3	
393	3		394	3	
395	3		396	3	
397	397		398	398	
399	546		400	546	

Tabla 106

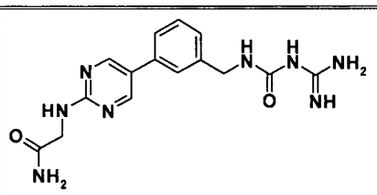
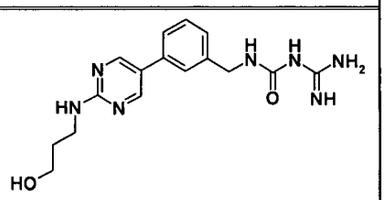
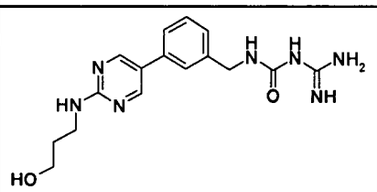
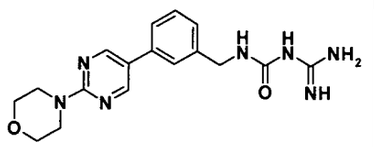
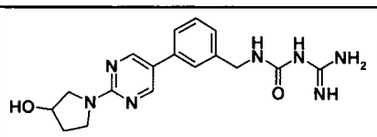
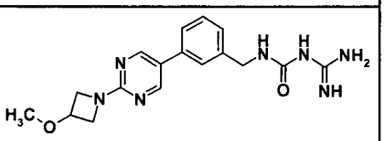
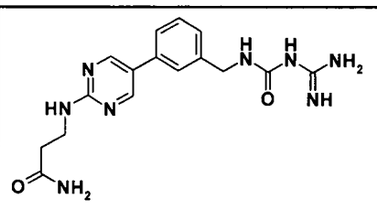
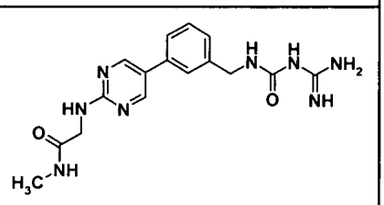
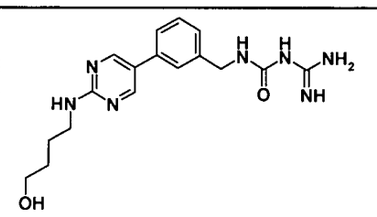
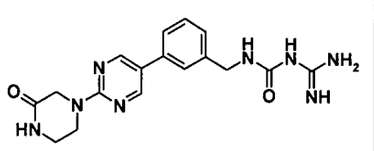
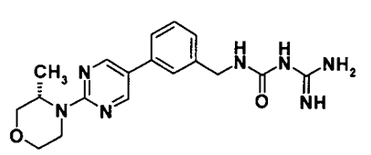
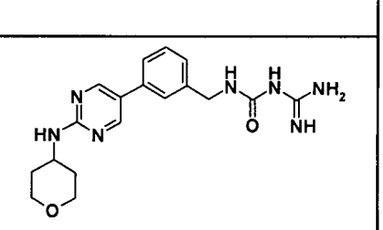
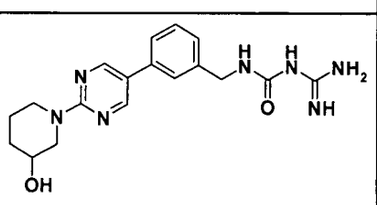
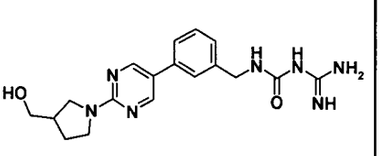
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
401	546		402	546	
403	546		404	546	
405	546		406	546	
407	546		408	546	
409	546		410	546	
411	546		412	546	
413	546		414	546	

Tabla 107

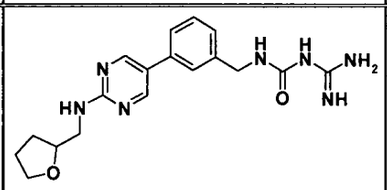
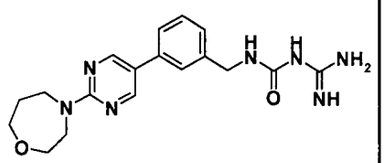
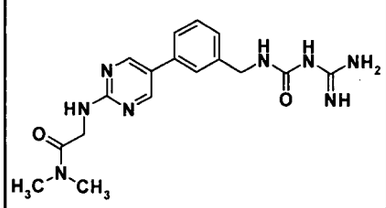
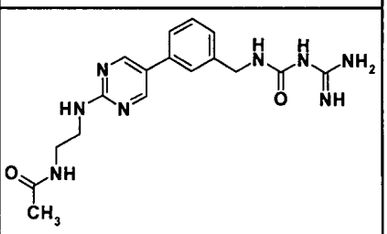
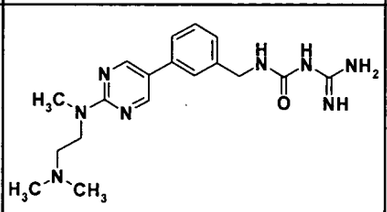
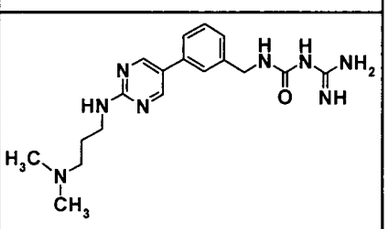
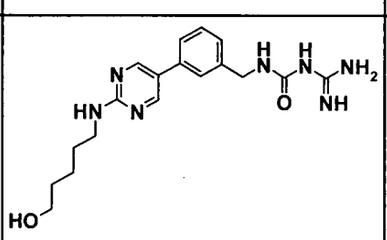
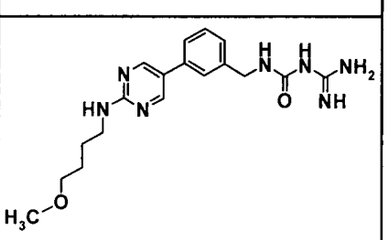
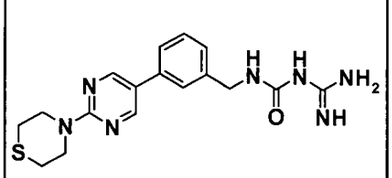
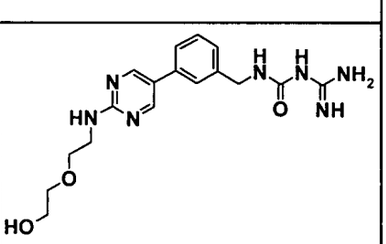
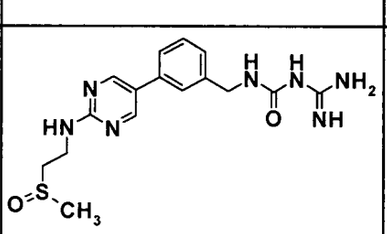
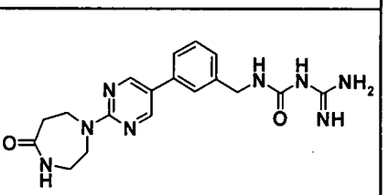
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
415	546		416	546	
417	546		418	546	
419	546		420	546	
421	546		422	546	
423	546		424	546	
425	546		426	546	

Tabla 108

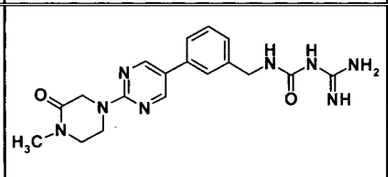
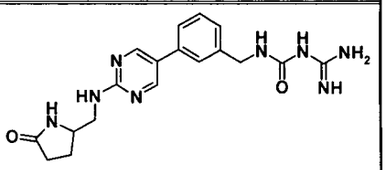
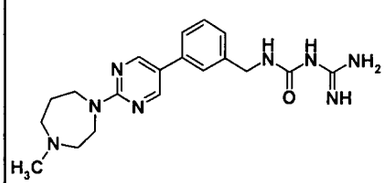
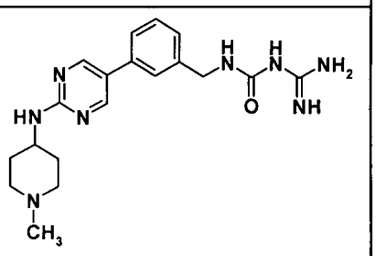
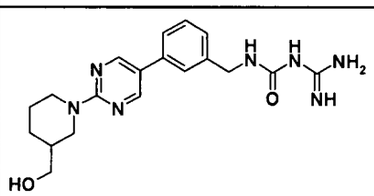
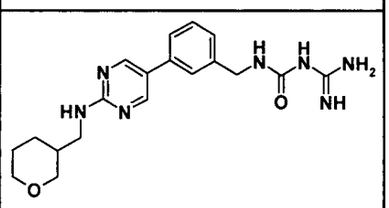
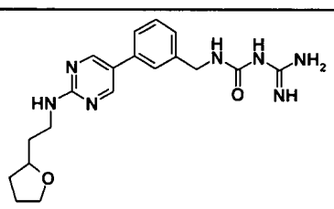
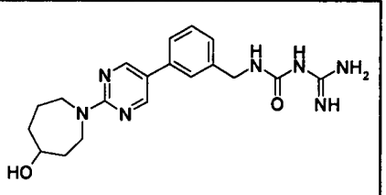
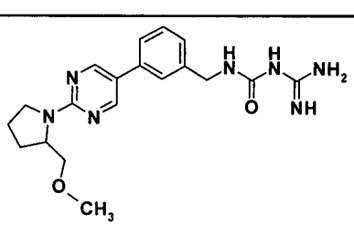
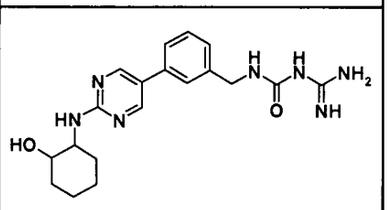
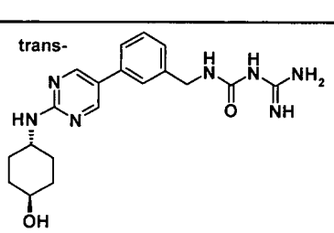
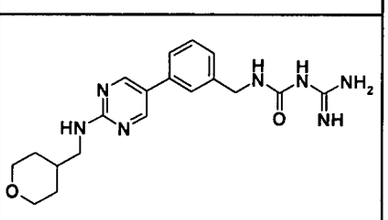
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
427	546		428	546	
429	546		430	546	
431	546		432	546	
433	546		434	546	
435	546		436	546	
437	546		438	546	

Tabla 109

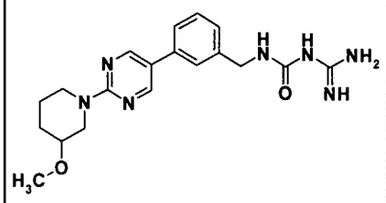
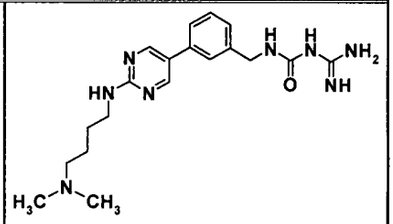
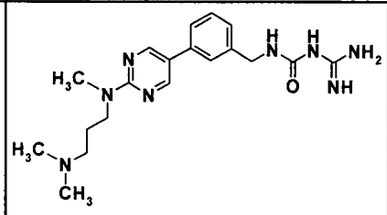
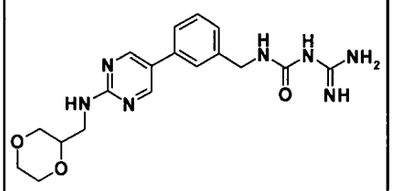
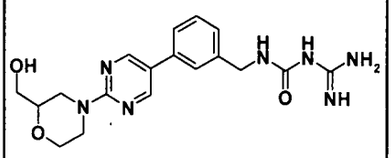
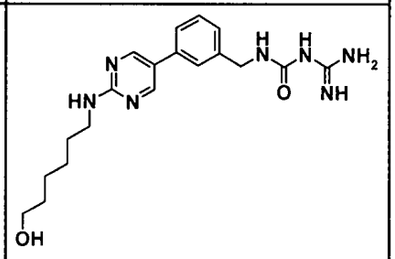
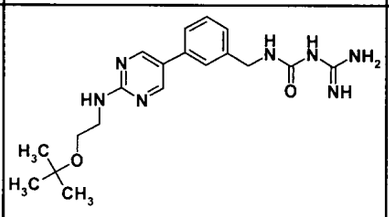
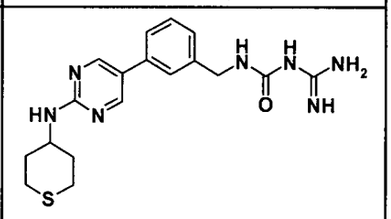
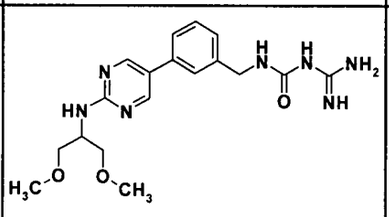
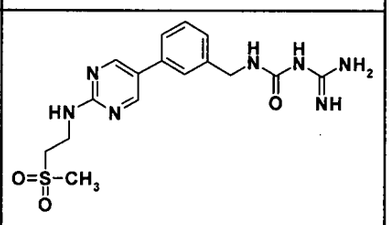
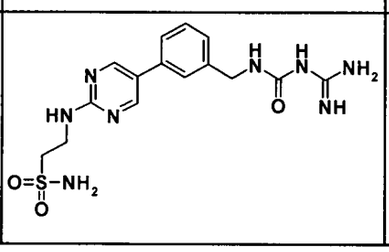
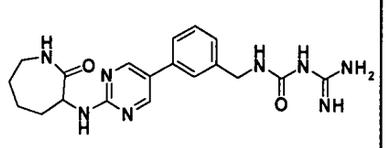
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
439	546		440	546	
441	546		442	546	
443	546		444	546	
445	546		446	546	
447	546		448	546	
449	546		450	546	

Tabla 110

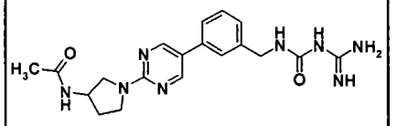
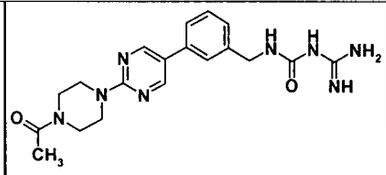
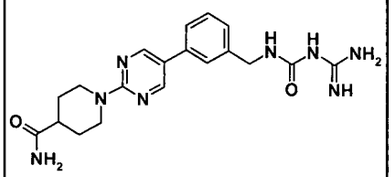
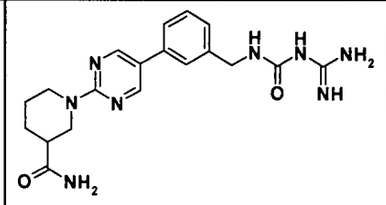
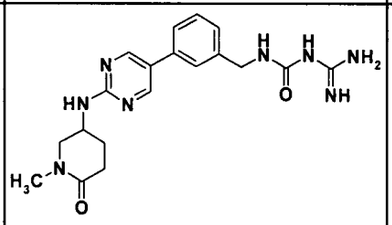
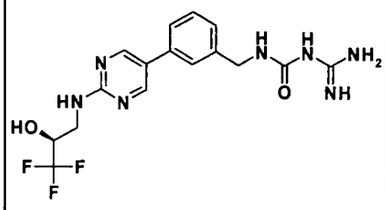
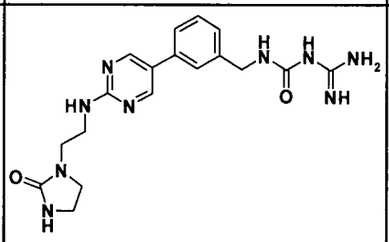
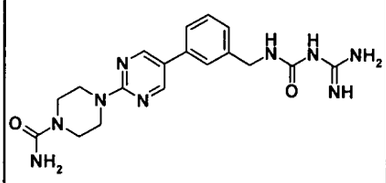
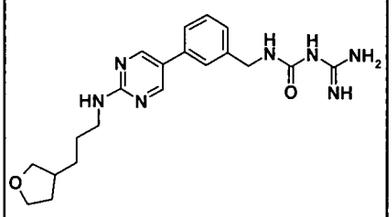
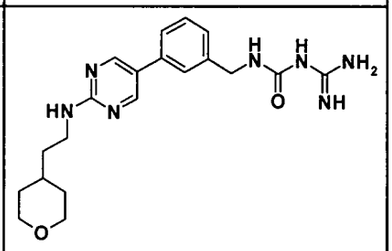
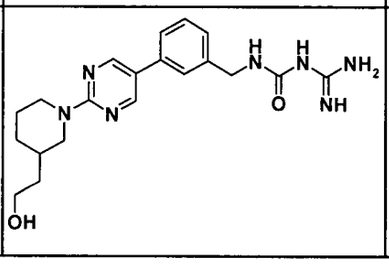
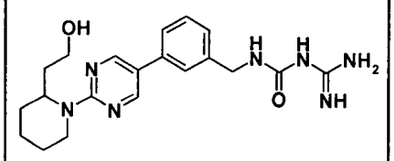
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
451	546		452	546	
453	546		454	546	
455	546		456	546	
457	546		458	546	
459	546		460	546	
461	546		462	546	

Tabla 111

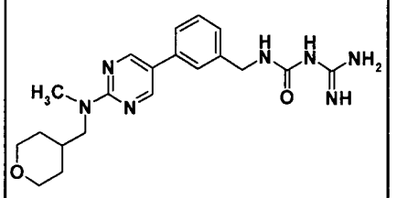
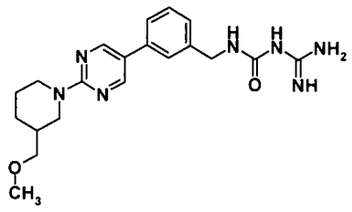
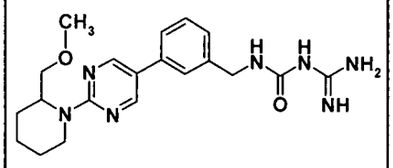
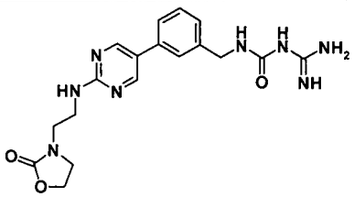
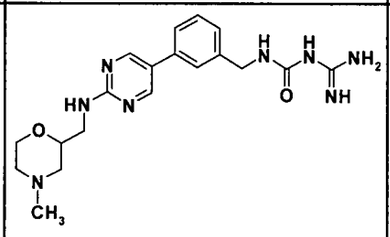
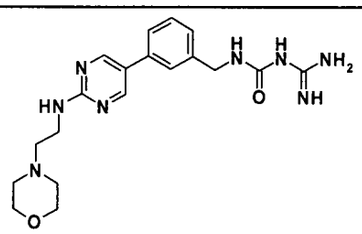
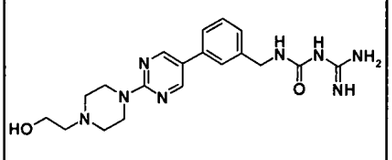
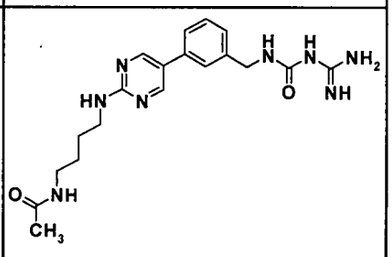
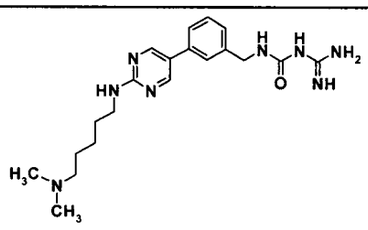
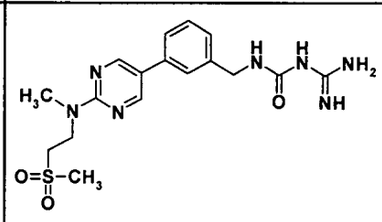
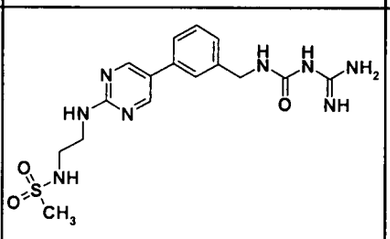
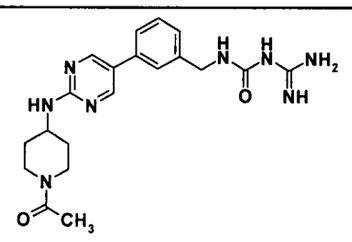
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
463	546		464	546	
465	546		466	546	
467	546		468	546	
469	546		470	546	
471	546		472	546	
473	546		474	546	

Tabla 112

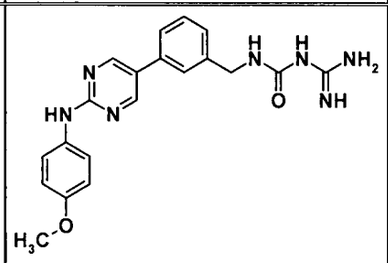
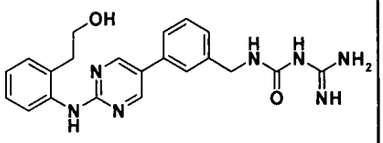
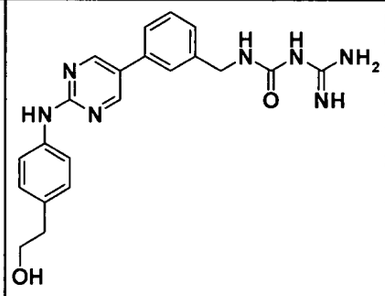
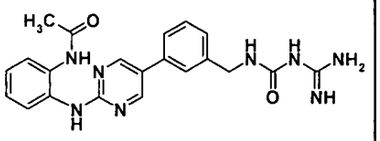
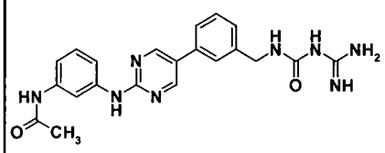
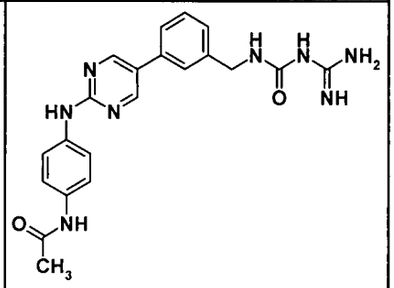
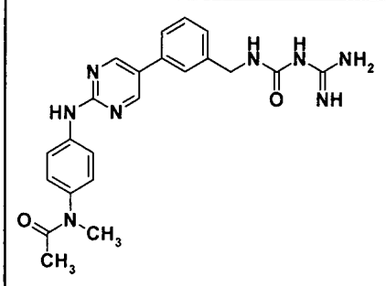
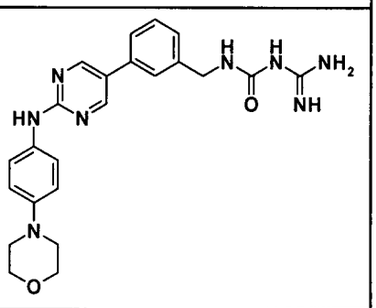
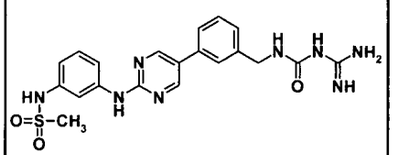
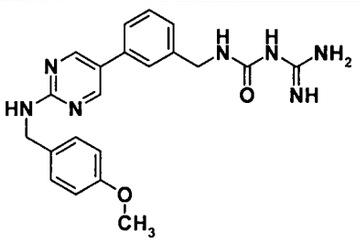
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
475	546		476	546	
477	546		478	546	
479	546		480	546	
481	546		482	546	
483	546		484	546	

Tabla 113

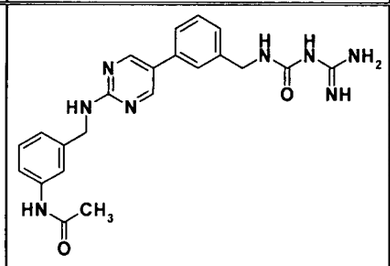
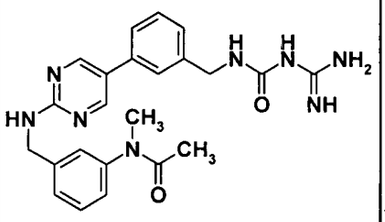
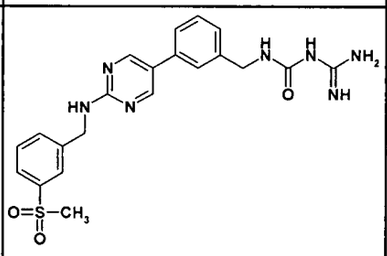
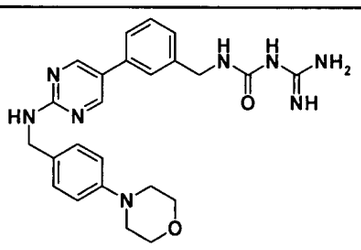
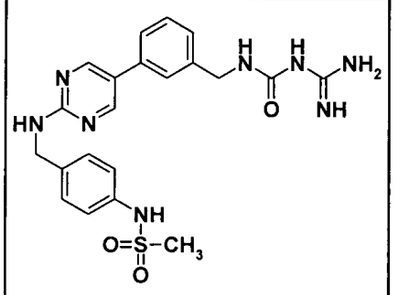
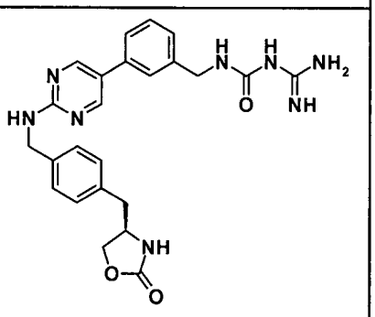
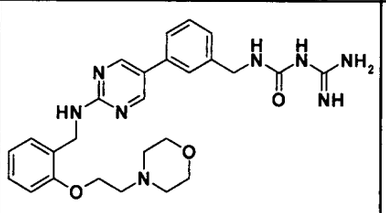
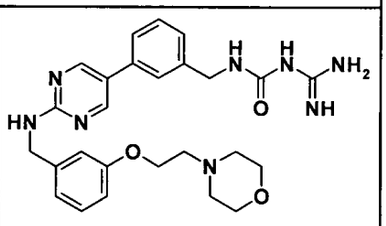
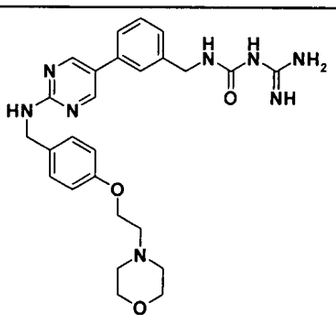
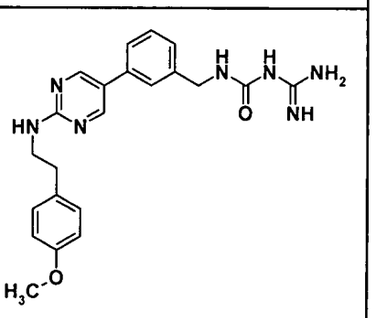
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
485	546		486	546	
487	546		488	546	
489	546		490	546	
491	546		492	546	
493	546		494	546	

Tabla 114

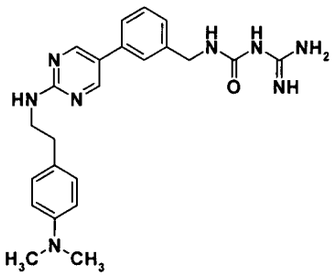
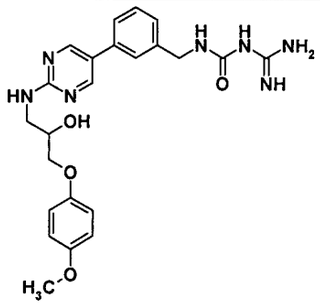
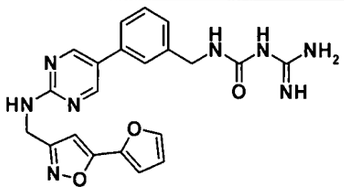
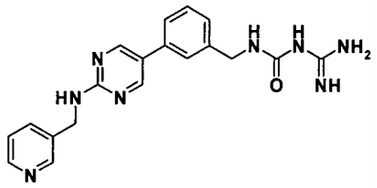
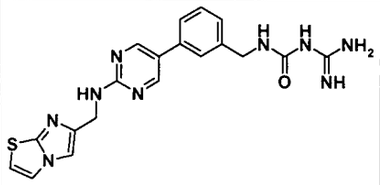
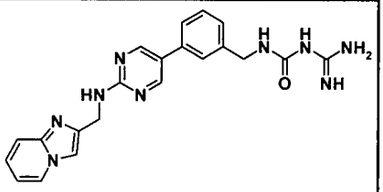
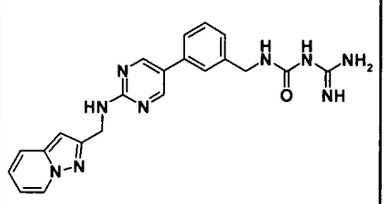
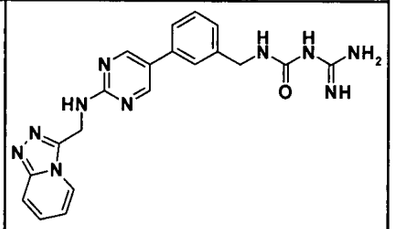
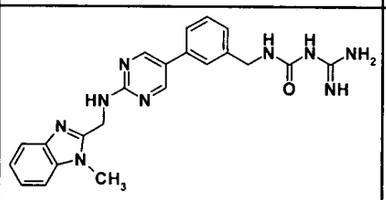
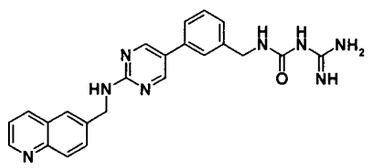
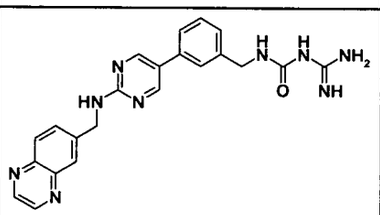
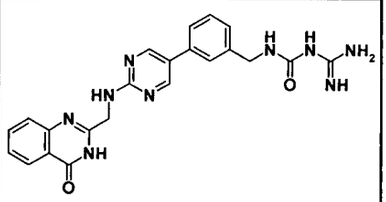
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
495	546		496	546	
497	546		498	546	
499	546		500	546	
501	546		502	546	
503	546		504	546	
505	546		506	546	

Tabla 115

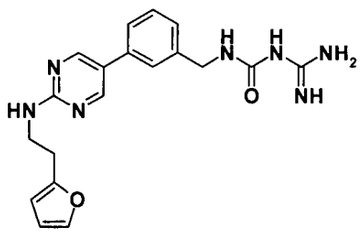
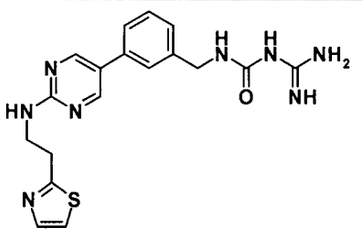
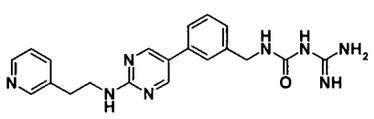
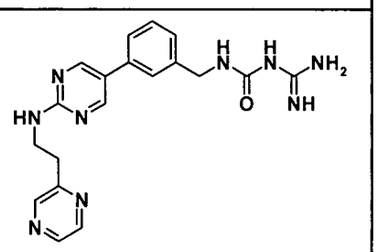
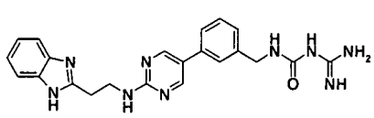
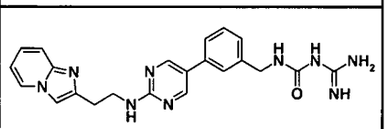
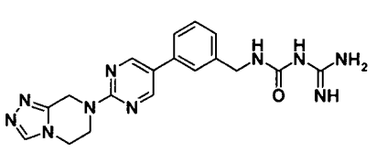
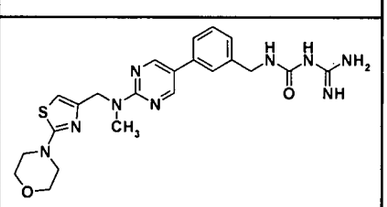
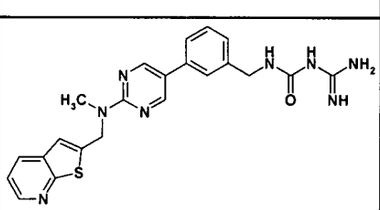
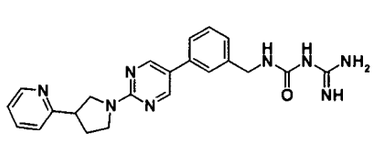
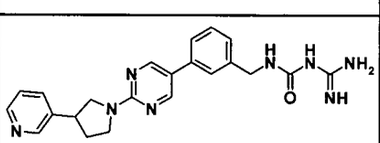
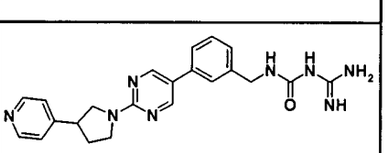
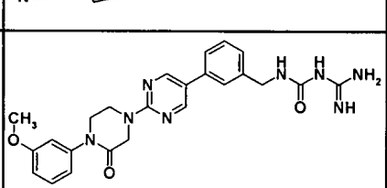
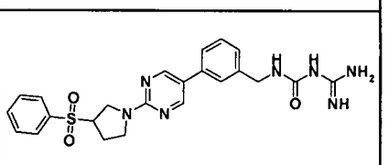
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
507	546		508	546	
509	546		510	546	
511	546		512	546	
513	546		514	546	
515	546		516	546	
517	546		518	546	
519	546		520	546	

Tabla 116

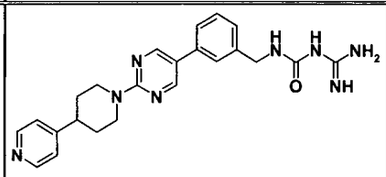
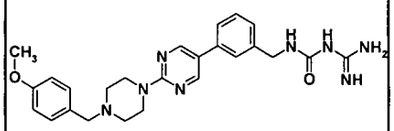
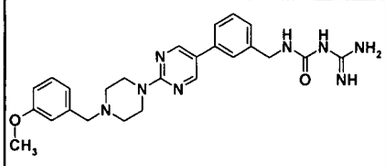
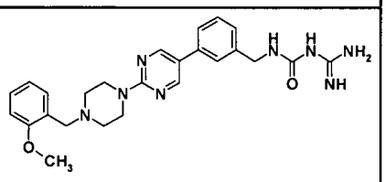
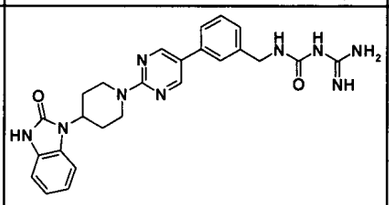
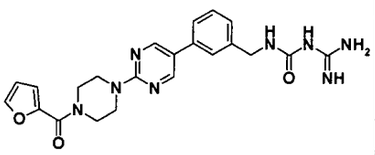
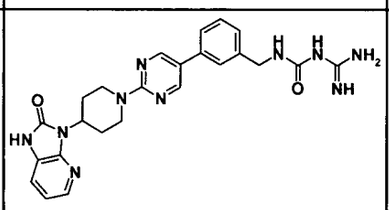
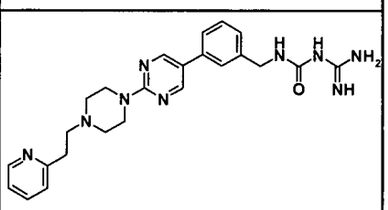
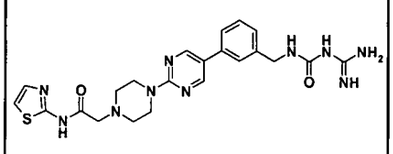
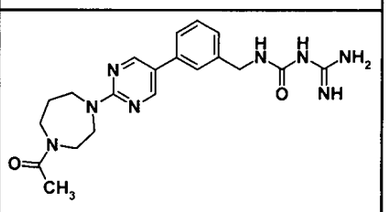
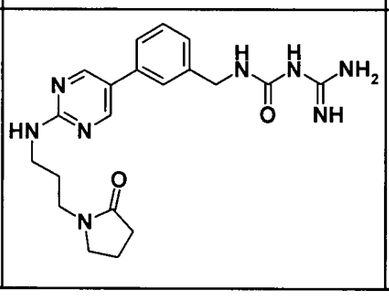
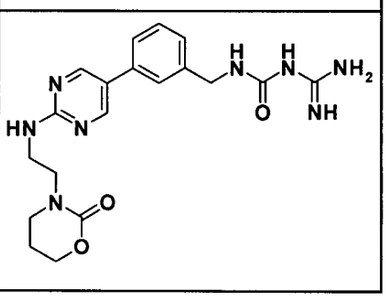
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
521	546		522	546	
523	546		524	546	
525	546		526	546	
527	546		528	546	
529	546		530	546	
531	546		532	546	

Tabla 117

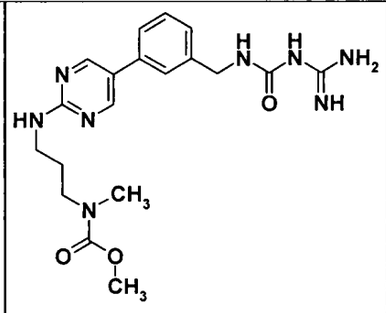
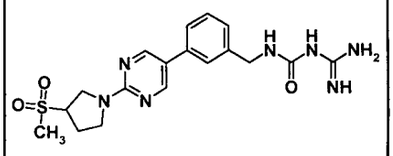
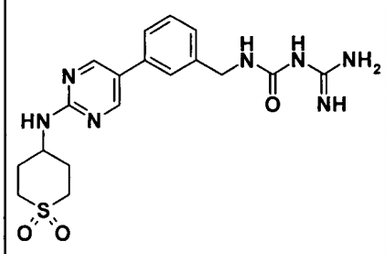
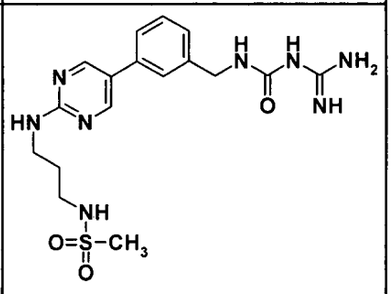
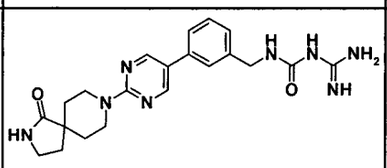
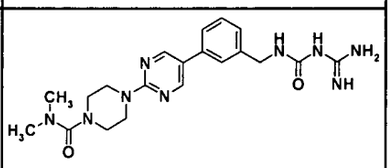
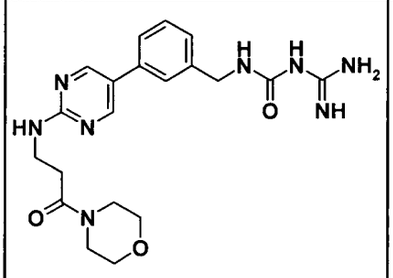
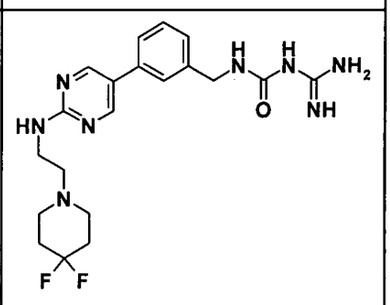
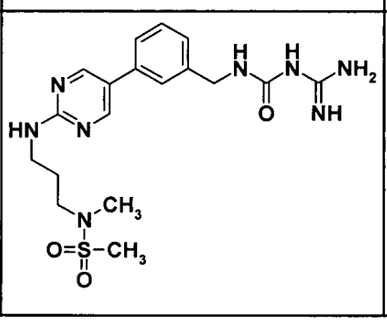
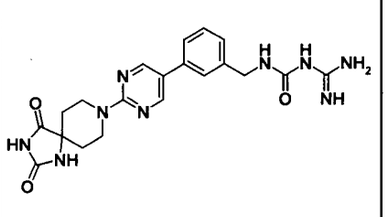
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
533	546		534	546	
535	546		536	546	
537	546		538	546	
539	546		540	546	
541	546		542	546	

Tabla 118

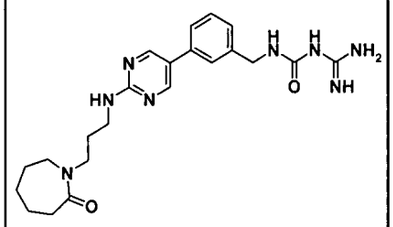
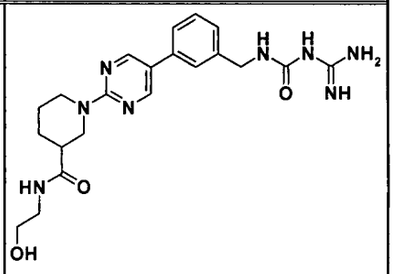
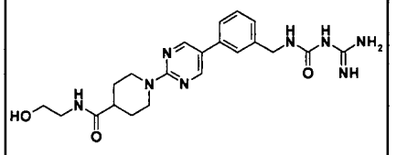
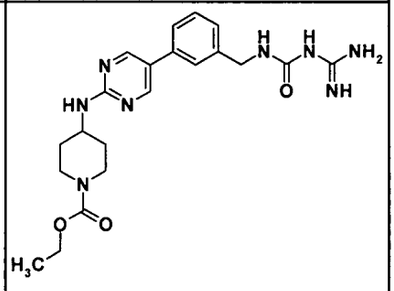
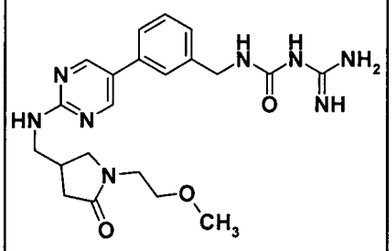
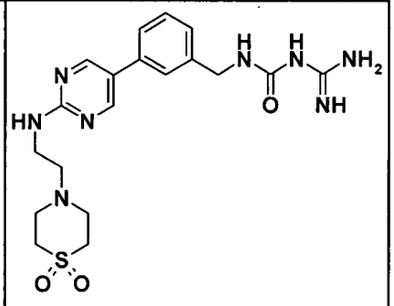
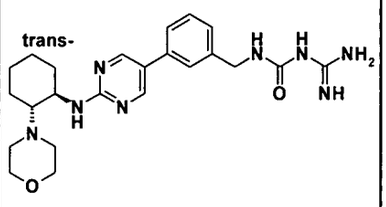
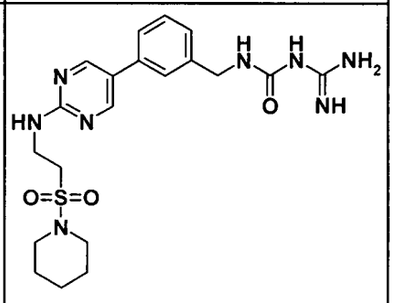
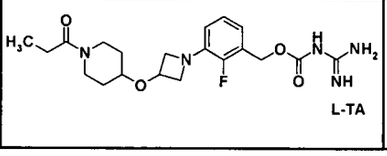
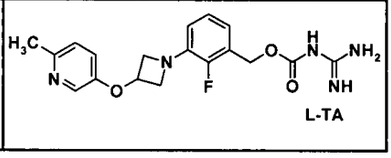
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
543	546		544	546	
545	546		546	546	
547	546		548	546	
549	546		550	546	
551	112		552	112	

Tabla 119

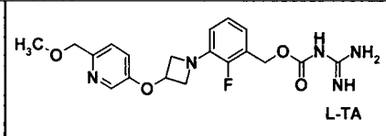
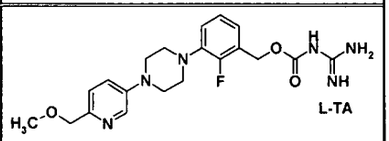
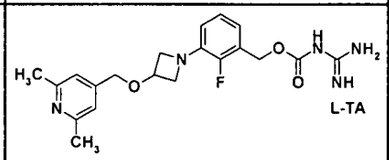
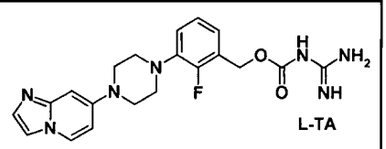
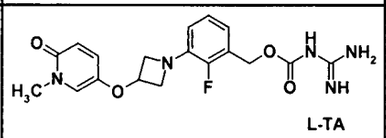
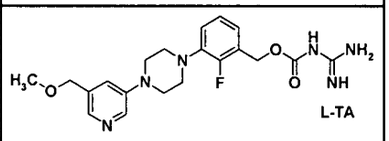
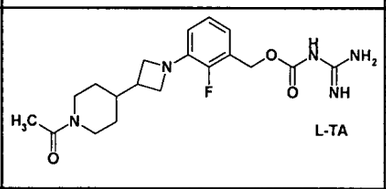
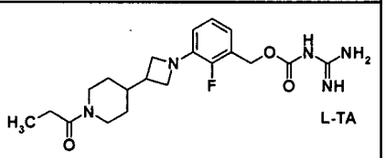
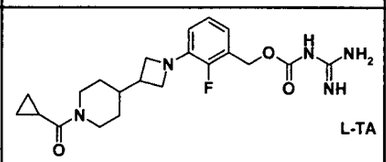
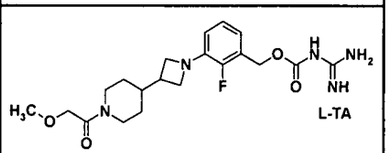
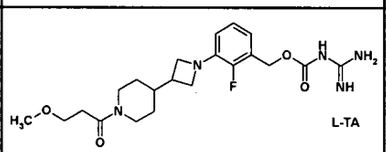
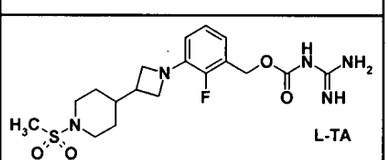
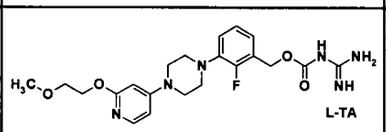
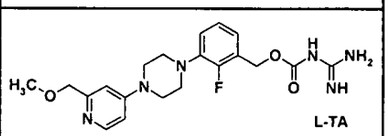
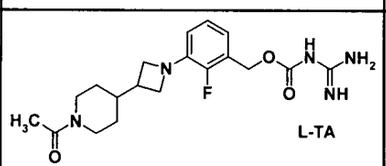
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
553	112		554	112	
555	112		556	112	
557	112		558	112	
559	567		560	112	
561	112		562	112	
563	112		564	112	
565	112		566	112	
567	567				

Tabla 120

Ex	Datos
1	ESI+: 384
2	ESI+: 401
3	ESI+: 388
4	ESI+: 417
5	ESI+: 418
6	ESI+: 426
7	ESI+: 430
8	ESI+: 443
9	ESI+: 431
10	ESI+: 487 RMN-DMSO-d_6: 1.37-1.50 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.21-3.50 (14H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.29 (2H, s), 7.08-7.22 (3H, m), 8.49 (2H, s)
11	ESI+: 445 RMN-DMSO-d_6: 1.06-1.34 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.01-2.14 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.36-4.46 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 8.78-8.83 (2H, m)
12	ESI+: 475
13	ESI+: 390
14	ESI+: 390
15	ESI+: 440
16	ESI+: 430
17	ESI+: 430
18	ESI+: 430
19	ESI+: 401
20	ESI+: 401
21	ESI+: 401
22	ESI+: 507
23	ESI+: 459 RMN-DMSO-d_6: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.32 (2H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.32 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.24 (2H, d, J = 6.25 Hz), 4.38-4.48 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 8.77-8.83 (2H, m)
24	ESI+: 473

Tabla 121

Ex	Datos
25	ESI+: 503
26	ESI+: 489
27	ESI+: 489
28	ESI+: 508
29	ESI+: 508
30	ESI+: 508
31	ESI+: 474
32	ESI+: 461
33	ESI+: 507
34	ESI+: 481
35	ESI+: 495
36	ESI+: 474
37	ESI+: 502
38	ESI+: 486
39	ESI+: 488
40	ESI+: 488
41	ESI+: 362
42	ESI+: 362
43	ESI+: 354
44	ESI+: 441
45	ESI+: 369
46	ESI+: 416 RMN-DMSO-d_6: 2.06 (3H, s), 3.54-3.56 (4H, m), 3.77-3.86 (4H, m), 5.35 (2H, s), 7.33-7.37 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.61 (2H, s)
47	ESI+: 404
48	ESI+: 416
49	ESI+: 412
50	ESI+: 355
51	ESI+: 355 RMN-DMSO-d_6: 3.36-3.38 (4H, m), 3.59-3.62 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.08 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 9.0,5.4 Hz), 8.15-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.53 (1H, d)

Tabla 122

Ex	Datos
52	ESI+: 372 RMN-DMSO-d_6: 1.88-2.01 (4H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.49-3.52 (2H, m), 5.28 (2H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 8.08-8.09 (2H, m), 8.87-8.88 (2H, m)
53	ESI+: 373 RMN-DMSO-d_6: 3.17-3.19 (4H, m), 3.85-3.88 (4H, m), 5.29 (2H, s), 7.11-7.20 (3H, m), 7.27-7.28 (2H, m), 8.27-8.30 (2H, m)
54	ESI+: 459
55	ESI+: 416
56	ESI+: 430
57	ESI+: 402
58	ESI+: 372
59	ESI+: 449
60	ESI+: 391, 393
61	ESI+: 397
62	ESI+: 421
63	ESI+: 375 RMN-DMSO-d_6: 3.27 (3H, s), 3.89-3.95 (2H, m), 4.27-4.39 (3H, m), 5.35 (2H, s), 7.31-7.38 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.53-8.58 (2H, m)
64	ESI+: 403 RMN-DMSO-d_6: 1.17 (3H, s), 1.41-1.60 (4H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 4.20-4.29 (2H, m), 5.35 (2H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.53-8.58 (2H, m)
65	ESI+: 389
66	ESI+: 403
67	ESI+: 403
68	ESI+: 445
69	ESI+: 493
70	ESI+: 494
71	ESI+: 473
72	ESI+: 499
73	ESI+: 487

Tabla 123

Ex	Datos
74	ESI+: 471 RMN-DMSO-d_6: 0.61-0.78 (4H, m), 1.00-1.35 (2H, m), 1.66-1.91 (2H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.53-2.69 (1H, m), 3.00-3.21 (1H, m), 4.15-4.48 (4H, m), 5.37 (2H, s), 7.33-7.43 (1H, m), 7.52-7.63 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.74-8.84 (2H, m)
75	ESI+: 483
76	ESI+: 490
77	ESI+: 464
78	ESI+: 478
79	ESI+: 417
80	ESI+: 427
81	ESI+: 375 RMN-DMSO-d_6: 3.67-3.71 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 5.35 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.59-8.60 (2H, m)
82	ESI+: 375
83	ESI+: 361
84	ESI+: 509
85	ESI+: 510
86	ESI+: 362
87	ESI+: 402
88	ESI+: 403
89	ESI+: 419
90	ESI+: 402
91	ESI+: 473
92	ESI+: 428
93	ESI+: 458
94	ESI+: 396
95	ESI+: 387
96	ESI+: 374
97	ESI+: 387
98	ESI+: 387
99	ESI+: 465
100	ESI+: 419
101	ESI+: 457

Tabla 124

Ex	Datos
102	ESI+: 441
103	ESI+: 432
104	ESI+: 426
105	ESI+: 444 RMN-DMSO-d_6: 1.09-1.18 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.78 (2H, t, J = 16 Hz), 2.00 (3H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 14 Hz), 4.09 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 6 Hz), 4.40-4.42 (3H, m), 7.31 (1H, t, J = 7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7 Hz), 8.78-8.79 (2H, m)
106	ESI+: 470 RMN-DMSO-d_6: 0.62-0.75 (4H, m), 1.08-1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 3.05-3.17 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.20-4.45 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7 Hz), 8.78-8.79 (2H, m)
107	ESI+: 413
108	ESI+: 415
109	ESI+: 459
110	ESI+: 487
111	ESI+: 458
112	FAB+: 428
113	ESI+: 503 RMN-DMSO-d_6: 3.10-3.19 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.42-3.55 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.12-4.21 (3H, m), 4.35-4.43 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.98-7.15 (3H, m), 8.25 (2H, s)
114	ESI+: 459
115	ESI+: 446
116	ESI+: 443
117	ESI+: 487
118	ESI+: 461
119	ESI+: 461
120	ESI+: 458
121	ESI+: 479
122	ESI+: 473
123	ESI+: 500
124	ESI+: 441

Tabla 125

Ex	Datos
125	ESI+: 447
126	ESI+: 404
127	ESI+: 367
128	ESI+: 382
129	ESI+: 408
130	ESI+: 338
131	ESI+: 297
132	ESI+: 474
133	ESI+: 404
134	ESI+: 366
135	ESI+: 394
136	ESI+: 334
137	ESI+: 449
138	ESI+: 436
139	ESI+: 411
140	EI: 431
141	ESI+: 433
142	ESI+: 450
143	ESI+: 464
144	ESI+: 450 RMN-DMSO-d_6: 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.31-1.51 (4H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.88-3.04 (4H, m), 3.39 (2H, q, J = 7 Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 4.21 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.05-7.13 (1H, m)
145	ESI+: 464
146	ESI+: 297
147	ESI+: 341
148	ESI+: 422
149	ESI+: 352
150	ESI+: 414
151	ESI+: 400
152	ESI+: 436
153	ESI+: 436
154	ESI+: 489

Tabla 126

Ex	Datos
155	ESI+: 487
156	ESI+: 374
157	ESI+: 388
158	ESI+: 400
159	ESI+: 402
160	ESI+: 402
161	ESI+: 442
162	ESI+: 421
163	ESI+: 449
164	ESI+: 403
165	ESI+: 431
166	ESI+: 443
167	ESI+: 529
168	ESI+: 555
169	ESI+: 445
170	ESI+: 458
171	ESI+: 466
172	ESI+: 493
173	ESI+: 371
174	ESI+: 362
175	ESI+: 358
176	ESI+: 371
177	ESI+: 385
178	ESI+: 359
179	ESI+: 341
180	ESI+: 431
181	ESI+: 405
182	ESI+: 458
183	ESI+: 458 RMN-DMSO-d_6: 1.76-1.92 (4H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.24 (1H, s), 4.25-4.31 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.13-7.21 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.22 (2H, s)
184	ESI+: 458

Tabla 127

Ex	Datos
185	ESI+: 458
186	ESI+: 374
187	ESI+: 374
188	ESI+: 474
189	ESI+: 474
190	ESI+: 474
191	ESI+: 380
192	ESI+: 473
193	ESI+: 473
194	ESI+: 420
195	ESI+: 483
196	ESI+: 483
197	ESI+: 364
198	ESI+: 320
199	ESI+: 390
200	ESI+: 431
201	ESI+: 363
202	ESI+: 461
203	ESI+: 460
204	ESI+: 325
205	ESI+: 408
206	ESI+: 406
207	ESI+: 490
208	ESI+: 422
209	ESI+: 420
210	ESI+: 383
211	ESI+: 403
212	ESI+: 453
213	ESI+: 467
214	ESI+: 433
215	ESI+: 447
216	ESI+: 448
217	ESI+: 450

Tabla 128

Ex	Datos
218	ESI+: 450
219	ESI+: 409
220	ESI+: 436
221	ESI+: 409
222	ESI+: 422
223	ESI+: 381
224	ESI+: 407
225	ESI+: 408
226	ESI+: 458
227	ESI+: 478
228	ESI+: 422
229	ESI+: 462
230	ESI+: 388
231	ESI+: 388
232	ESI+: 360
233	ESI+: 374
234	ESI+: 374
235	ESI+: 402
236	ESI+: 416
237	ESI+: 374 RMN-DMSO-d_6: 2.39 (3H, s), 3.84-3.92 (2H, m), 4.21 (1H, s), 4.40-4.48 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.12-5.21 (1H, m), 6.56-6.64 (1H, m), 6.75-6.82 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 8.02-8.08 (1H, m)
238	ESI+: 388
239	ESI+: 445
240	ESI+: 514
241	ESI+: 460 RMN-DMSO-d_6: 2.63 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.57-3.60 (6H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.59-8.60 (2H, m)
242	ESI+: 460
243	ESI+: 390

Tabla 129

Ex	Datos
244	ESI+: 374 RMN-DMSO-d_6: 3.67-3.70 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.58-7.59 (2H, m)
245	ESI+: 382
246	ESI+: 362
247	ESI+: 375
248	ESI+: 402
249	ESI+: 393
250	ESI+: 458
251	ESI+: 389
252	ESI+: 405
253	ESI+: 418
254	ESI+: 492
255	ESI+: 459
256	ESI+: 464
257	ESI+: 459
258	ESI+: 423
259	ESI+: 423
260	ESI+: 486
261	ESI+: 486
262	ESI+: 458
263	ESI+: 488
264	ESI+: 487
265	ESI+: 487
266	ESI+: 474
267	ESI+: 496
268	ESI+: 429
269	ESI+: 455
270	ESI+: 410
271	ESI+: 412
272	ESI+: 422
273	ESI+: 422
274	ESI+: 436
275	ESI+: 394

Tabla 130

Ex	Datos
276	ESI+: 431
277	ESI+: 431
278	ESI+: 450
279	ESI+: 476
280	ESI+: 410
281	ESI+: 436
282	ESI+: 461
283	ESI+: 422
284	ESI+: 396
285	ESI+: 422
286	ESI+: 382
287	ESI+: 473
288	ESI+: 381
289	ESI+: 408
290	ESI+: 428
291	ESI+: 394
292	ESI+: 408
293	ESI+: 373 RMN-DMSO-d_6: 3.15-3.17 (4H, m), 3.35-3.37 (4H, m), 5.07 (2H, s), 7.01-7.14 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J = 4.6, 8.4 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 1.3, 4.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz)
294	ESI+: 373
295	ESI+: 387 RMN-DMSO-d_6: 2.37 (3H, s), 3.14-3.17 (4H, m), 3.28-3.30 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 3.0, 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.9 Hz)
296	ESI+: 387
297	ESI+: 527
298	ESI+: 435
299	ESI+: 387
300	ESI+: 387 RMN-DMSO-d_6: 2.37 (3H, s), 3.14-3.17 (4H, m), 3.28-3.30 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 3.0, 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.9 Hz)
301	ESI+: 379
302	ESI+: 387

Tabla 131

Ex	Datos
303	ESI+: 430
304	ESI+: 387
305	ESI+: 374
306	ESI+: 401
307	ESI+: 398
308	ESI+: 400
309	ESI+: 370
310	ESI+: 384
311	ESI+: 372
312	ESI+: 386
313	ESI+: 388
314	ESI+: 374
315	ESI+: 473
316	ESI+: 459 RMN-DMSO-d_6: 3.20-3.29 (8H, m), 3.30-3.39 (3H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.28-4.37 (3H, m), 5.29 (2H, s), 7.09-7.22 (3H, m), 8.48 (2H, s)
317	ESI+: 457
318	ESI+: 509
319	ESI+: 357 RMN-DMSO-d_6: 3.67-3.70 (4H, m), 3.74-3.77 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.6,7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 (2H, s)
320	ESI+: 355
321	ESI+: 370
322	ESI+: 356 RMN-DMSO-d_6: 3.64-3.71 (4H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.02 (1H, s), 4.27-4.38 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.70 (2H, s)
323	ESI+: 354
324	FAB+: 446
325	ESI+: 500
326	FAB+: 529
327	ESI+: 417
328	ESI+: 417
329	ESI+: 489

Tabla 132

Ex	Datos
330	ESI+: 412
331	ESI+: 444
332	ESI+: 398
333	ESI+: 443
334	ESI+: 447
335	ESI+: 522 RMN-DMSO-d_6: 2.51-2.59 (3H, m), 2.77-2.86 (3H, m), 3.42-3.60 (4H, br s), 4.00-4.40 (4H, br s), 7.30-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 8.65-8.70 (2H, m)
336	ESI+: 489
337	ESI+: 490
338	ESI+: 431 RMN-DMSO-d_6: 1.09-1.20 (2H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.20 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 4.67-4.72 (2H, m), 4.84 and 5.35 (2H, s and s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 8.55-8.56 (2H, m)
339	ESI+: 446
340	ESI+: 422
341	ESI+: 422
342	ESI+: 489
343	ESI+: 433
344	ESI+: 459 RMN-DMSO-d_6: 1.00-1.11 (2H, m), 1.21-1.26 (2H, m), 1.51-1.59 (3H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 2.21 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 4.68-4.73 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 8.53-8.54 (2H, m)
345	ESI+: 389
346	ESI+: 385
347	ESI+: 384
348	ESI+: 340
349	ESI+: 439
350	ESI+: 389
351	ESI+: 432
352	FAB+: 439
353	ESI+: 384

Tabla 133

Ex	Datos
354	ESI+: 359
355	ESI+: 385
356	ESI+: 399
357	ESI+: 413
358	ESI+: 433
359	ESI+: 377
360	ESI+: 377
361	ESI+: 359
362	ESI+: 373
363	ESI+: 371
364	ESI+: 333
365	ESI+: 403 RMN-DMSO-d_6: 1.37-1.52 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.40-3.52 (3H, m), 4.16-4.27 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.23-7.32 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 8.52-8.57 (2H, m)
366	ESI+: 373
367	ESI+: 391
368	ESI+: 458
369	ESI+: 391
370	ESI+: 389
371	ESI+: 375
372	ESI+: 489
373	ESI+: 355
374	ESI+: 375
375	ESI+: 528
376	ESI+: 557
377	APCI/ESI+: 459
378	APCI/ESI+: 526
379	APCI/ESI+: 526
380	APCI/ESI+: 517
381	ESI+: 579
382	ESI+: 517
383	ESI+: 517
384	ESI+: 580

Tabla 134

Ex	Datos
385	ESI+: 459
386	ESI+: 474
387	ESI+: 461
388	ESI+: 487
389	ESI+: 431
390	ESI+: 431
391	ESI+: 472
392	APCI/ESI+: 457
393	APCI/ESI+: 471
394	APCI/ESI+: 475
395	APCI/ESI+: 550
396	ESI+: 493
397	ESI+: 523, 525
398	ESI+: 426
399	ESI+: 330
400	ESI+: 342
401	ESI+: 343
402	ESI+: 344
403	ESI+: 344
404	ESI+: 356
405	ESI+: 356
406	ESI+: 356
407	ESI+: 357
408	ESI+: 357
409	ESI+: 358
410	ESI+: 369
411	ESI+: 370
412	ESI+: 370
413	ESI+: 370
414	ESI+: 370
415	ESI+: 370
416	ESI+: 370
417	ESI+: 371

Tabla 135

Ex	Datos
418	ESI+: 371
419	ESI+: 371
420	ESI+: 371
421	ESI+: 372
422	ESI+: 372
423	ESI+: 372
424	ESI+: 374
425	ESI+: 376
426	ESI+: 383
427	ESI+: 383
428	ESI+: 383
429	ESI+: 383
430	ESI+: 383
431	ESI+: 384
432	ESI+: 384
433	ESI+: 384
434	ESI+: 384
435	ESI+: 384
436	ESI+: 384
437	ESI+: 384
438	ESI+: 384
439	ESI+: 384
440	ESI+: 385
441	ESI+: 385
442	ESI+: 386
443	ESI+: 386
444	ESI+: 386
445	ESI+: 386
446	ESI+: 386
447	ESI+: 388
448	ESI+: 392
449	ESI+: 393
450	ESI+: 397

Tabla 136

Ex	Datos
451	ESI+: 397
452	ESI+: 397
453	ESI+: 397
454	ESI+: 397
455	ESI+: 397
456	ESI+: 398
457	ESI+: 398
458	ESI+: 398
459	ESI+: 398
460	ESI+: 398
461	ESI+: 398
462	ESI+: 398
463	ESI+: 398
464	ESI+: 398
465	ESI+: 398
466	ESI+: 399
467	ESI+: 399
468	ESI+: 399
469	ESI+: 399
470	ESI+: 399
471	ESI+: 399
472	ESI+: 406
473	ESI+: 407
474	ESI+: 411
475	ESI+: 392
476	ESI+: 406
477	ESI+: 406
478	ESI+: 419
479	ESI+: 419
480	ESI+: 419
481	ESI+: 433
482	ESI+: 447
483	ESI+: 455

Tabla 137

Ex	Datos
484	ESI+: 406
485	ESI+: 433
486	ESI+: 447
487	ESI+: 454
488	ESI+: 461
489	ESI+: 469
490	ESI+: 475
491	ESI+: 505
492	ESI+: 505
493	ESI+: 505
494	ESI+: 420
495	ESI+: 433
496	ESI+: 466
497	ESI+: 433
498	ESI+: 377
499	ESI+: 422
500	ESI+: 416
501	ESI+: 416
502	ESI+: 417
503	ESI+: 430
504	ESI+: 427
505	ESI+: 428
506	ESI+: 444
507	ESI+: 380
508	ESI+: 397
509	ESI+: 391
510	ESI+: 392
511	ESI+: 430
512	ESI+: 430
513	ESI+: 393
514	ESI+: 482
515	ESI+: 447
516	ESI+: 417

Tabla 138

Ex	Datos
517	ESI+: 417
518	ESI+: 417
519	ESI+: 475
520	ESI+: 480
521	ESI+: 431
522	ESI+: 475
523	ESI+: 475
524	ESI+: 475
525	ESI+: 486
526	ESI+: 449
527	ESI+: 487
528	ESI+: 460
529	ESI+: 495
530	ESI+: 411
531	ESI+: 411
532	ESI+: 413
533	ESI+: 415
534	ESI+: 418
535	ESI+: 418
536	ESI+: 421
537	ESI+: 423
538	ESI+: 426
539	ESI+: 427
540	ESI+: 433
541	ESI+: 435
542	ESI+: 438
543	ESI+: 439
544	ESI+: 441
545	ESI+: 441
546	ESI+: 441
547	ESI+: 441
548	ESI+: 447
549	ESI+: 453
550	ESI+: 461

Tabla 139

Ex	Datos
551	ESI+: 422 RMN-DMSO-d_6: 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27-1.50 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.35 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.03 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.19 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.57-3.80 (4H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.19-4.27 (3H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.03 (tH, 1, J = 7.8 Hz).
552	ESI+: 374 RMN-DMSO-d_6: 2.40 (3H, s), 3.82-3.89 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.37-4.44 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.13-5.20 (1H, m), 6.55-6.61 (1H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz).
553	ESI+: 404 RMN-DMSO-d_6: 3.28 (3H, s), 3.84-3.91 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.38-4.45 (4H, m), 5.02 (2H, s), 5.18-5.24 (1H, m), 6.55-6.62 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 8.19-8.22 (1H, m).
554	ESI+: 417 RMN-DMSO-d_6: 3.13-3.20 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.32-3.39 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.8 Hz).
555	ESI+: 402 RMN-DMSO-d_6: 2.41 (6H, s), 3.72-3.78 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.46-4.51 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.50-6.56 (1H, m), 6.71-6.77 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m).
556	ESI+: 412 RMN-DMSO-d_6: 3.12-3.20 (4H, m), 3.37-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.94-7.14 (4H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz).
557	ESI+: 390 RMN-DMSO-d_6: 3.39 (3H, s), 3.79-3.86 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.29-4.37 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.35-6.40 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29-7.35 (2H, m).
558	ESI+: 417 RMN-DMSO-d_6: 3.13-3.19 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.33-3.40 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.41 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.01-7.15 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Tabla 140

Ex	Datos
559	ESI+: 392 RMN-DMSO-d_6: 0.81-1.09 (2H, m), 1.59-1.75 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.39-2.52 (2H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.46-6.52 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
560	ESI+: 406 RMN-DMSO-d_6: 0.82-1.04 (5H, m), 1.59-1.78 (3H, m), 2.29 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.37-2.49 (2H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.34-4.43 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
561	ESI+: 418 RMN-DMSO-d_6: 0.63-0.75 (4H, m), 0.83-1.07 (2H, m), 1.56-1.80 (3H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.38-2.59 (2H, m), 2.99-3.11 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.19-4.22 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.7 Hz).
562	ESI+: 422 RMN-DMSO-d_6: 0.85-1.09 (2H, m), 1.62-1.76 (3H, m), 2.38-2.59 (2H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.93-4.11 (4H, m), 4.20 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.45-6.52 (1H, m), 6.68-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.7 Hz).
563	ESI+: 436 RMN-DMSO-d_6: 0.83-1.52 (2H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 2.37-2.58 (5H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.45-4.50 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
564	ESI+: 428 RMN-DMSO-d_6: 1.08-1.19 (2H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.53-3.65 (4H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.98 (1H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
565	ESI+: 447 RMN-DMSO-d_6: 3.05-3.12 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.41-3.47 (4H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.59-6.63 (1H, m), 6.98-713 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 6.1 Hz).

Tabla 141

Ex	Datos
566	**ESI+: 417** **RMN-DMSO-d_6: 3.10-3.15 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.49-3.55 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 6.1 Hz).**
567	**ESI+: 392** **RMN-DMSO-d6: 0.81-1.09 (2H, m), 1.59-1.75 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.39-2.52 (2H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.46-6.52 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).**

Se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación mostrados en las tablas más adelante al usar las materias primas correspondientes respectivas de la misma manera como los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores. Las estructuras, los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos para los compuestos de Ejemplos de Preparación se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 142

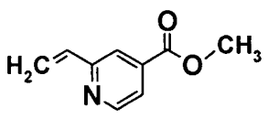
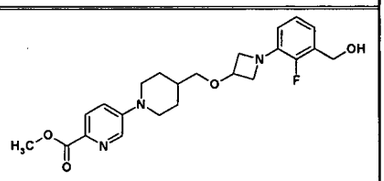
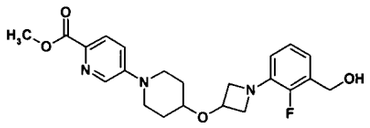
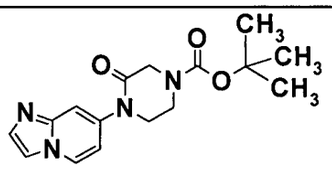
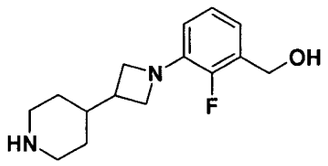
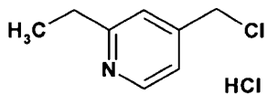
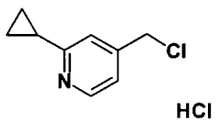
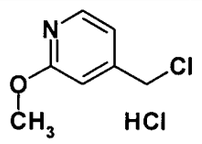
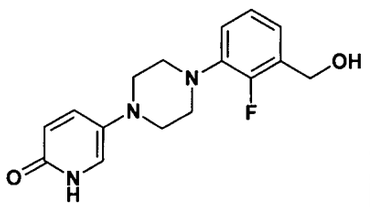
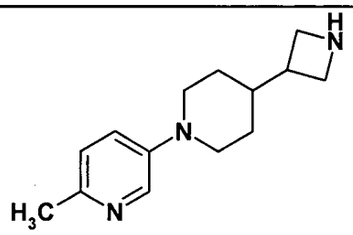
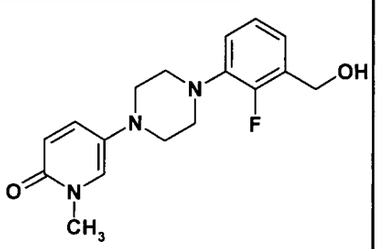
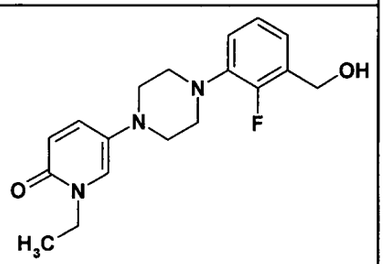
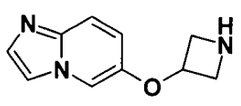
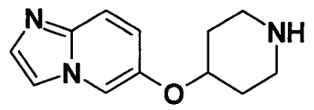
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
843	R12		844	R845	
845	R845		846	R70	
847	R847		848	R806	
849	R806		850	R806	
851	R807		852	R809	
853	R853		854	R853	
855	R855		856	R855	

Tabla 143

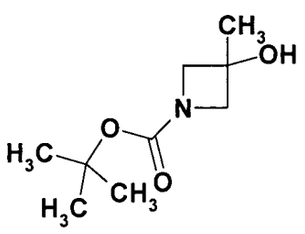
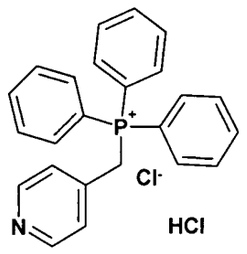
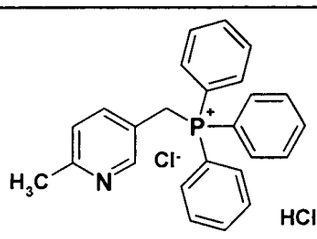
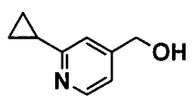
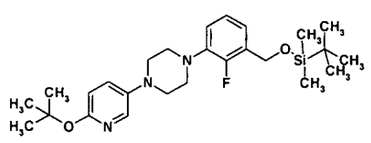
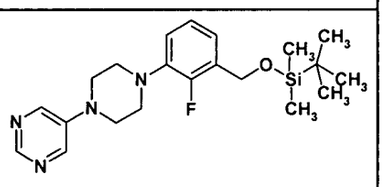
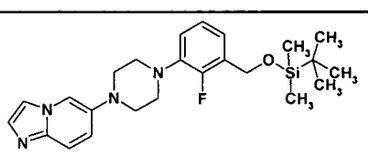
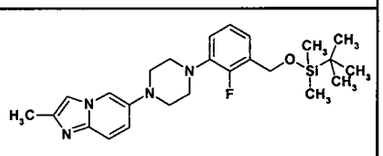
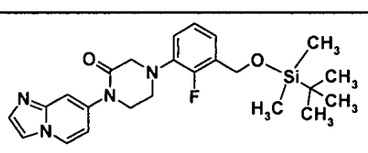
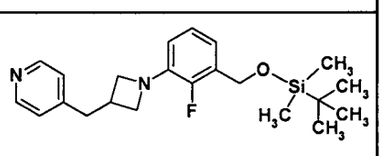
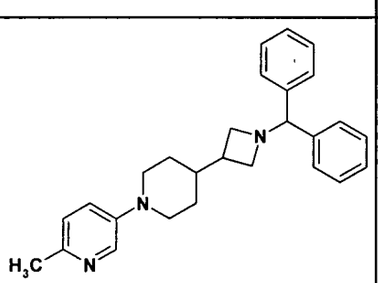
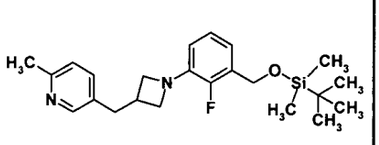
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
857	R857		858	R859	
859	R859		860	R860	
861	R228		862	R228	
863	R228		864	R228	
865	R228		866	R228	
867	R228		868	R228	

Tabla 144

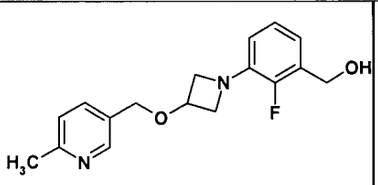
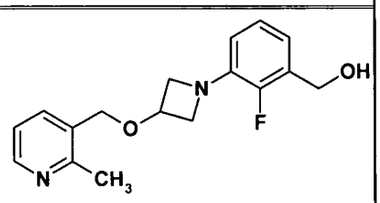
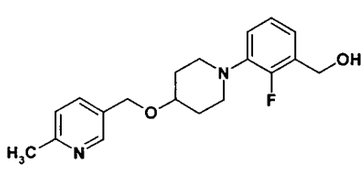
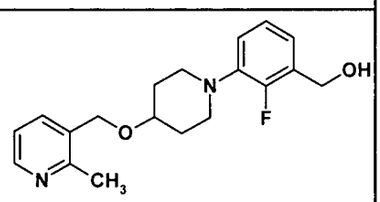
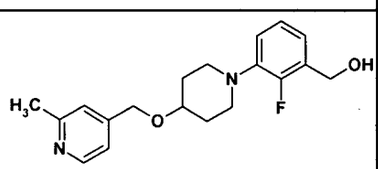
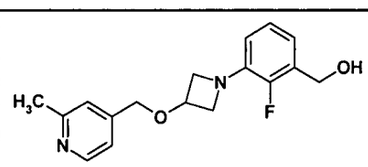
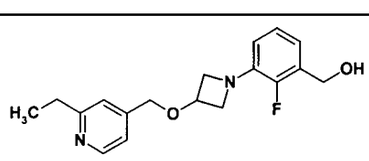
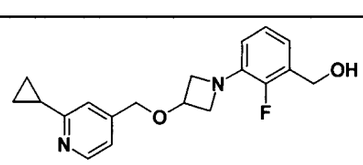
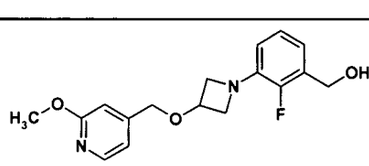
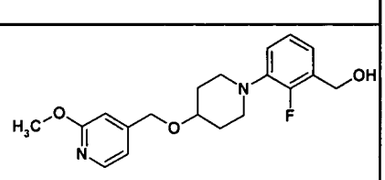
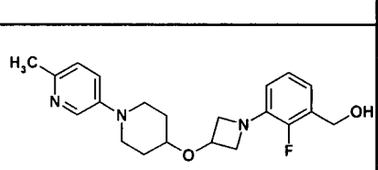
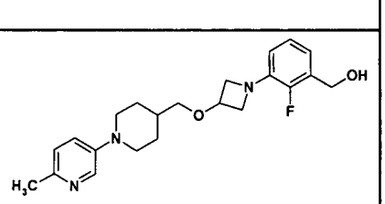
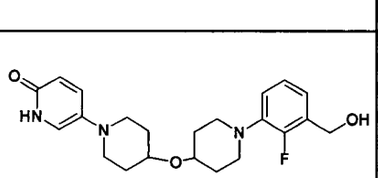
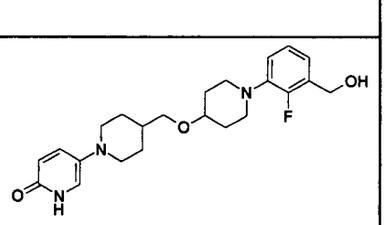
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
869	R285		870	R285	
871	R285		872	R285	
873	R285		874	R285	
875	R285		876	R285	
877	R285		878	R285	
879	R285		880	R285	
881	R285		882	R285	

Tabla 145

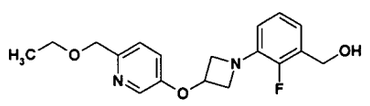
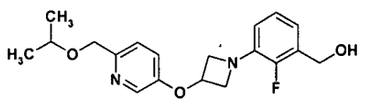
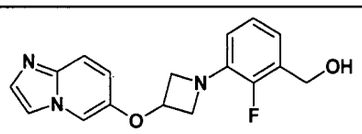
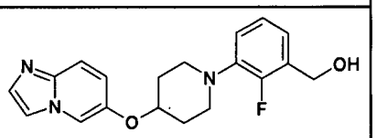
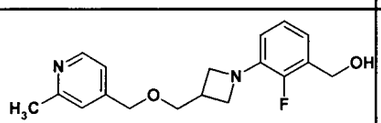
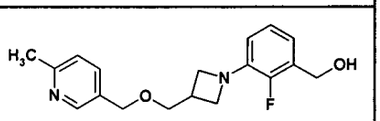
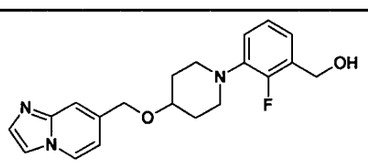
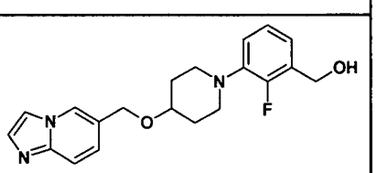
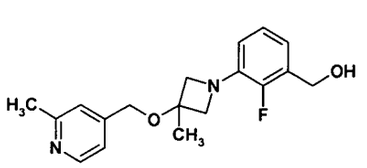
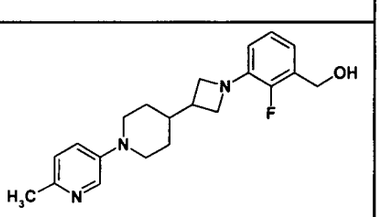
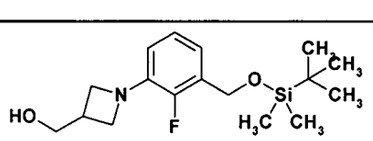
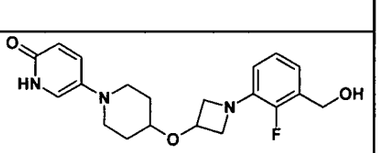
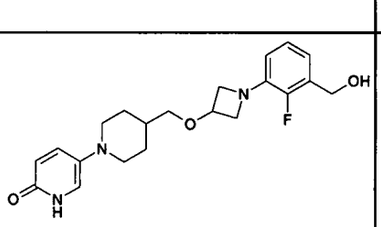
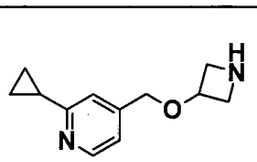
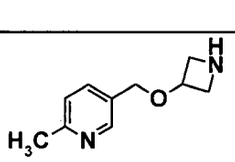
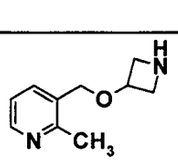
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
883	R285		884	R285	
885	R285		886	R285	
887	R285		888	R285	
889	R285		890	R285	
891	R285		892	R285	
893	R893		894	R894	
895	R894		896	R821	
897	R821		898	R821	

Tabla 146

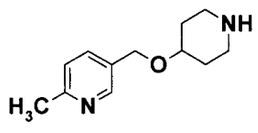
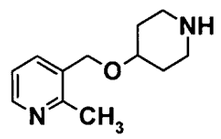
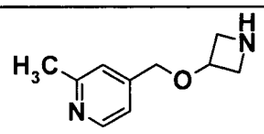
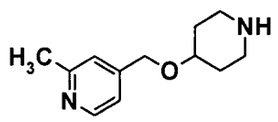
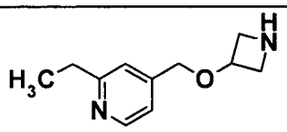
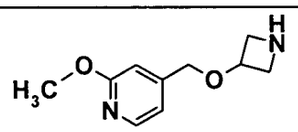
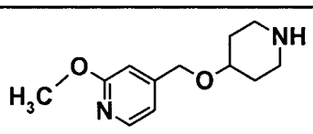
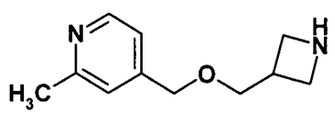
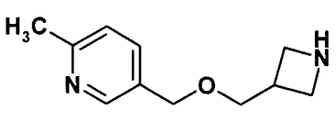
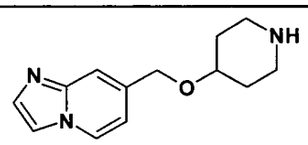
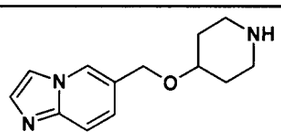
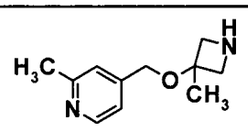
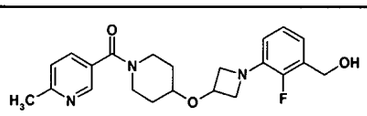
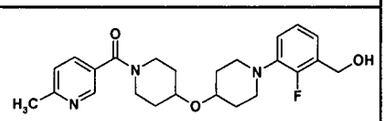
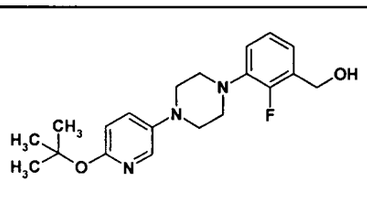
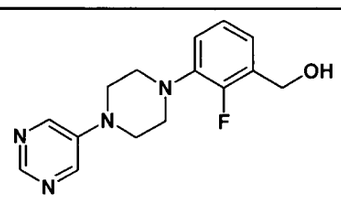
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
899	R821		900	R821	
901	R821		902	R821	
903	R821		904	R821	
905	R821		906	R821	
907	R821		908	R821	
909	R821		910	R821	
911	R343		912	R343	
913	R376		914	R376	

Tabla 147

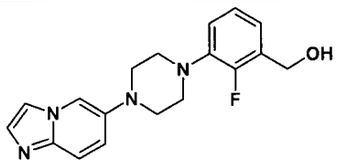
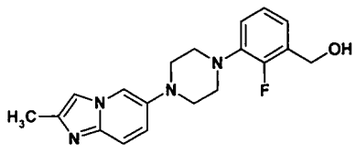
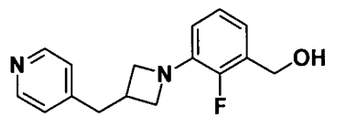
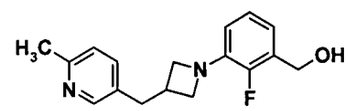
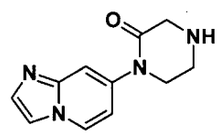
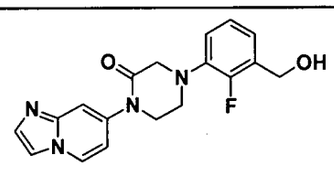
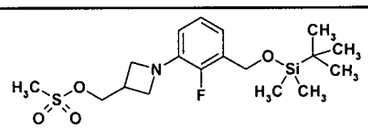
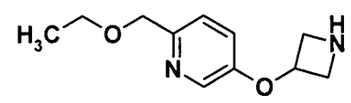
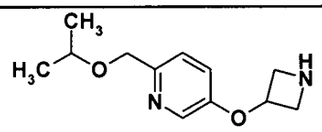
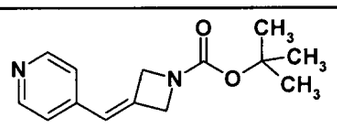
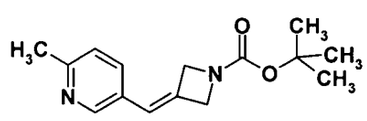
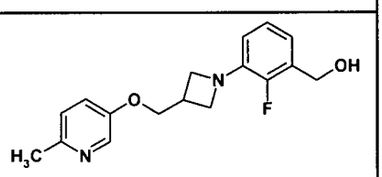
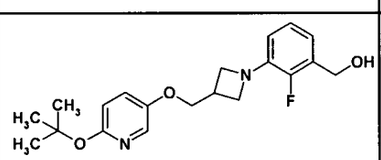
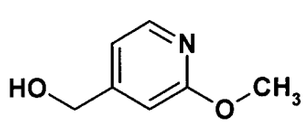
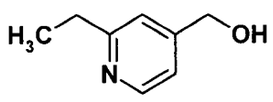
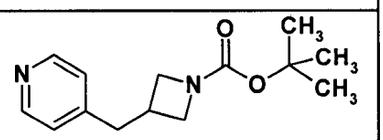
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
915	R376		916	R376	
917	R376		918	R376	
919	R478		920	R518	
921	R574		922	R922	
923	R922		924	R581	
925	R581		926	R926	
927	R926		928	R584	
929	R584		930	R603	

Tabla 148

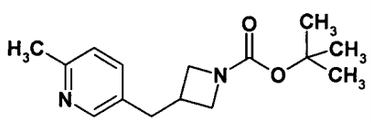
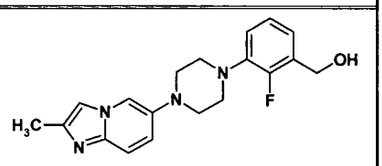
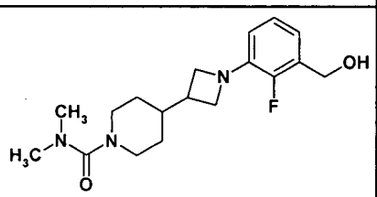
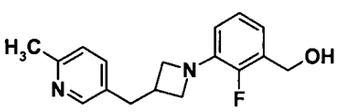
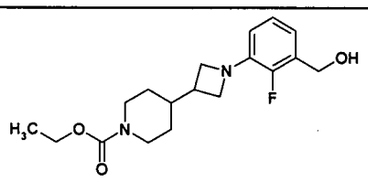
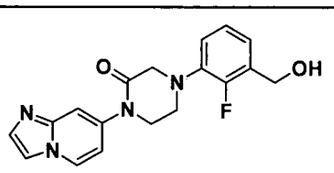
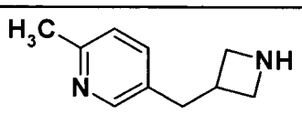
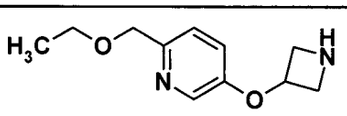
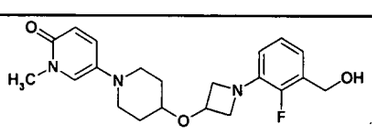
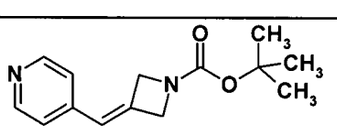
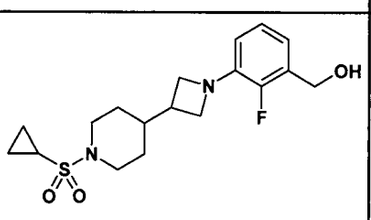
Rf	Syn	Estructura	Rf	Syn	Estructura
931	R603		916	R376	
933	R677		918	R376	
935	R686		920	R518	
937	R712		922	R922	
939	R758		924	R581	
941	R772				

Tabla 149

Rf	Datos
843	ESI+: 164
844	ESI+: 430
845	ESI+: 416
846	APCI/ESI+: 317
847	ESI+: 265
848	ESI+: 156, 158
849	ESI+: 168, 170
850	ESI+: 158, 160
851	ESI+: 304
852	ESI+: 232
853	ESI+: 318
854	ESI+: 332
855	ESI+: 190
856	ESI+: 218
857	RMN-$CDCl_3$: 1.44 (9H, s), 1.51 (3H, s), 3.81-3.87 (4H, m)
858	APCI/ESI+: 354
859	APCI/ESI+: 368
860	ESI+: 150
861	ESI+: 474
862	ESI+: 403
863	ESI+: 441
864	ESI+: 455
865	APCI/ESI+: 455
866	APCI/ESI+: 387
867	ESI+: 398
868	APCI/ESI+: 401
869	ESI+: 303
870	ESI+: 303
871	ESI+: 331
872	ESI+: 331
873	ESI+: 331
874	ESI+: 303
875	ESI+: 317

Tabla 150

Rf	Datos
876	ESI+: 329
877	ESI+: 319
878	ESI+: 347
879	ESI+: 372
880	ESI+: 386
881	ESI+: 402
882	ESI+: 416
883	ESI+: 333
884	ESI+: 347
885	ESI+: 314
886	ESI+: 342
887	ESI+: 317
888	ESI+: 317
889	ESI+: 356
890	ESI+: 356
891	ESI+: 317
892	ESI+: 356
893	ESI+: 326
894	ESI+: 374
895	ESI+: 388
896	ESI+: 205
897	ESI+: 179
898	ESI+: 179
899	ESI+: 207
900	ESI+: 207
901	ESI+: 179
902	ESI+: 207
903	ESI+: 193
904	ESI+: 195
905	ESI+: 223
906	ESI+: 193
907	ESI+: 193
908	ESI+: 232
909	ESI+: 232

Tabla 151

Rf	Datos
910	ESI+: 193
911	ESI+: 400
912	ESI+: 428
913	ESI+: 360
914	ESI+: 289
915	ESI+: 327
916	ESI+: 341
917	APCI/ESI+: 273
918	APCI/ESI+: 287
919	RMN-$CDCl_3$: 1.80 (1H, br), 3.26 (2H, t, J = 5 Hz), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, t, J = 5 Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7 Hz).
920	APCI/ESI+: 341
921	ESI+: 404
922	ESI+: 209
923	ESI+: 223
924	APCI/ESI+: 247
925	APCI/ESI+: 261
926	ESI+: 303
927	ESI+: 361
928	ESI+: 140
929	ESI+: 138
930	APCI/ESI+: 249
931	APCI/ESI+: 263
932	ESI+: 166
933	ESI+: 336
934	ESI+: 335
935	ESI+: 337
936	APCI/ESI+: 149
937	APCI/ESI+: 163
938	ESI+: 319
939	ESI+: 388
940	ESI+: 402
941	ESI+: 369

Se prepararon los compuestos de los Ejemplos mostrados en las tablas más adelante al usar las materias primas correspondientes respectivas de la misma manera como los métodos de los Ejemplos anteriores. Las Estructuras, los métodos de preparación, y los datos fisicoquímicos para los compuestos de los Ejemplos se muestran en las tablas a continuación.

Tabla 152

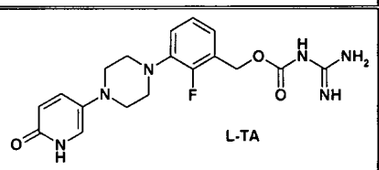
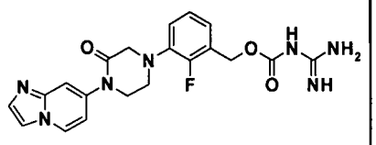
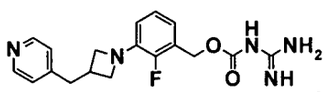
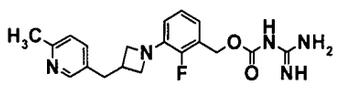
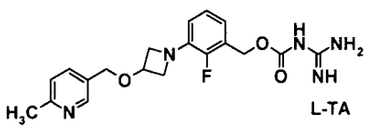
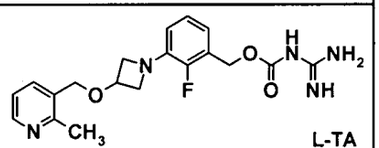
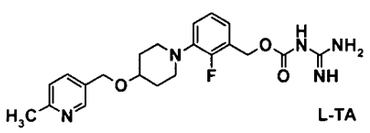
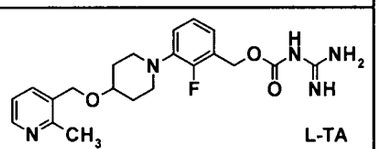
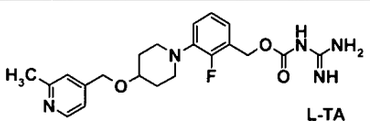
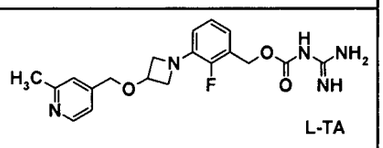
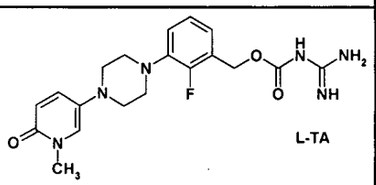
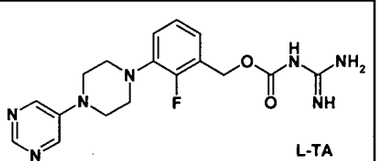
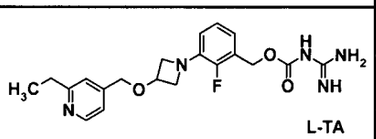
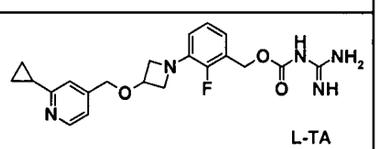
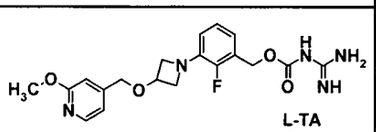
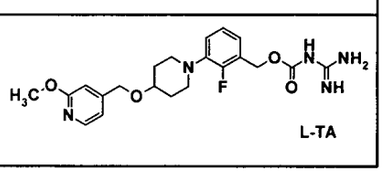
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
568	568	 L-TA	569	3	
570	112	 L-TA	571	112	 L-TA
572	112	 L-TA	573	112	 L-TA
574	112	 L-TA	575	112	 L-TA
576	112	 L-TA	577	112	 L-TA
578	112	 L-TA	579	112	 L-TA
580	112	 L-TA	581	112	 L-TA
582	112	 L-TA	583	112	 L-TA

Tabla 153

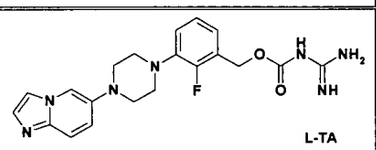
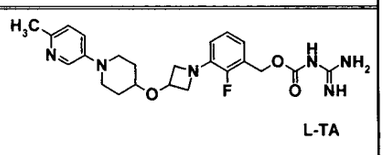
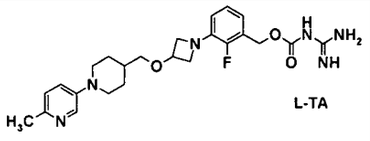
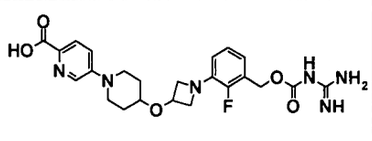
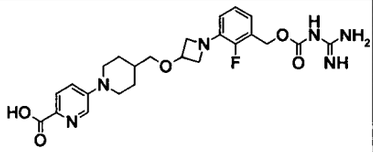
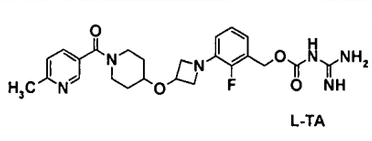
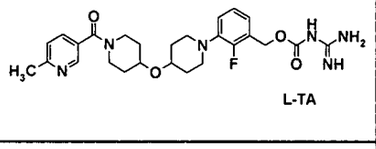
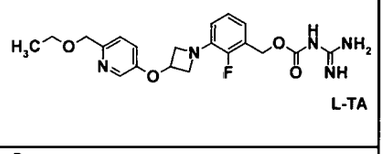
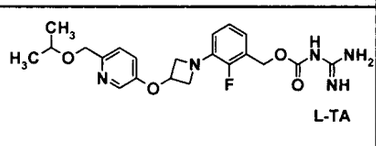
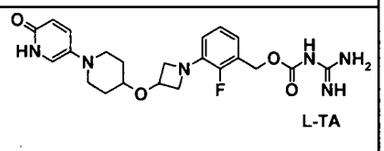
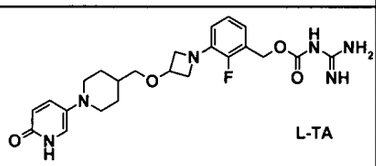
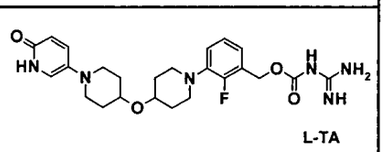
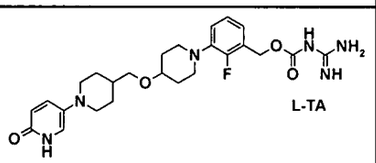
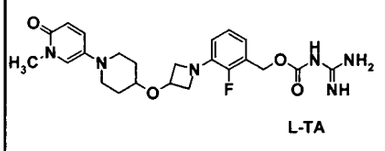
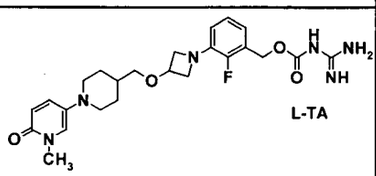
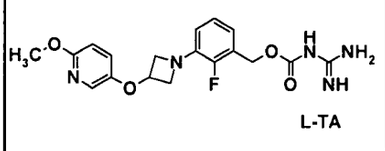
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
584	112	 L-TA	585	112	 L-TA
586	112	 L-TA	587	588	
588	588		589	112	 L-TA
590	112	 L-TA	591	112	 L-TA
592	112	 L-TA	593	112	 L-TA
594	112	 L-TA	595	112	 L-TA
596	112	 L-TA	597	112	 L-TA
598	112	 L-TA	599	112	 L-TA

Tabla 154

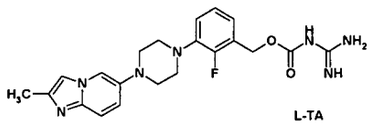
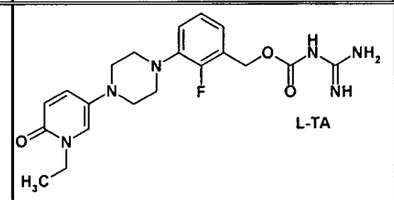
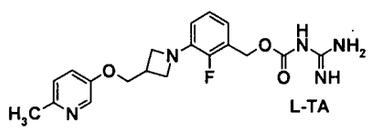
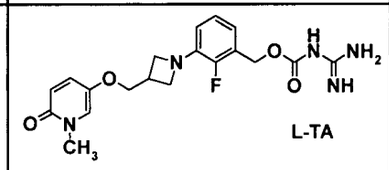
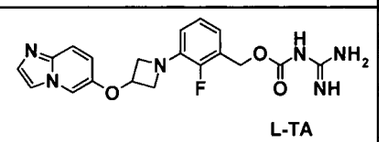
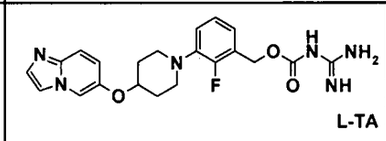
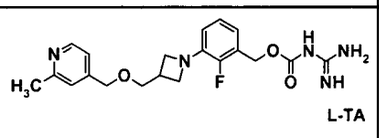
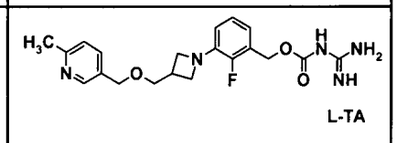
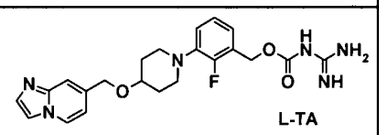
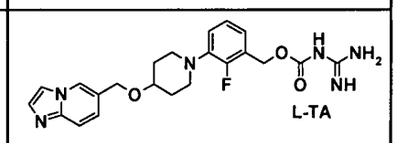
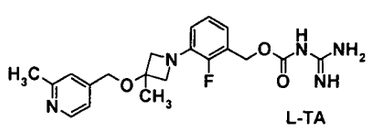
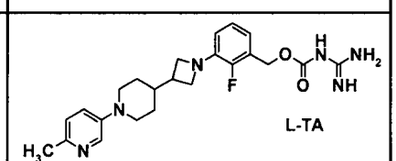
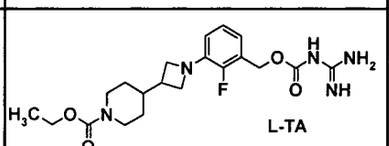
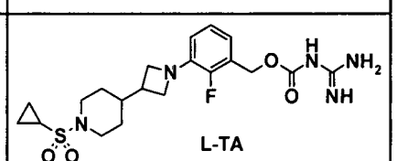
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
600	112	 L-TA	601	112	 L-TA
602	112	 L-TA	603	112	 L-TA
604	112	 L-TA	605	112	 L-TA
606	112	 L-TA	607	112	 L-TA
608	112	 L-TA	609	112	 L-TA
610	112	 L-TA	611	112	 L-TA
612	112	 L-TA	613	112	 L-TA

Tabla 155

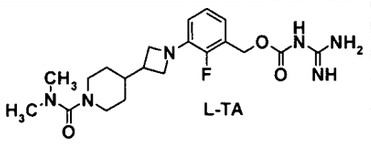
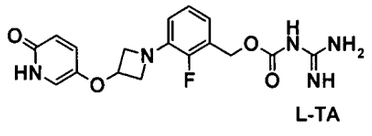
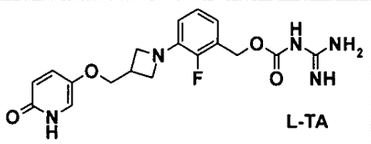
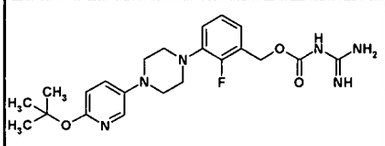
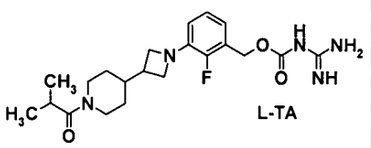
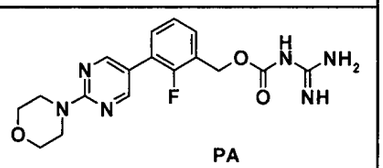
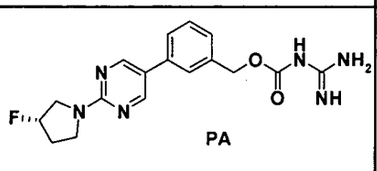
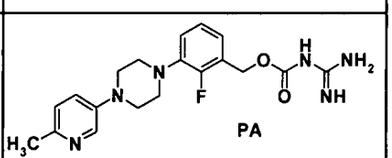
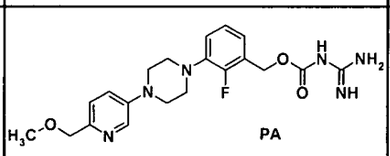
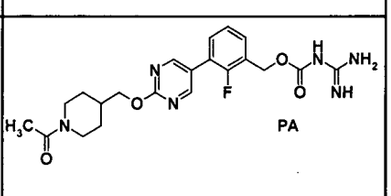
Ex	Syn	Estructura	Ex	Syn	Estructura
614	112	 L-TA	615	615	 L-TA
616	615	 L-TA	617	3	
618	112	 L-TA	619	619	 PA
620	619	 PA	621	619	 PA
622	619	 PA	623	619	 PA

Tabla 156

Ex	Datos
568	ESI+: 389
569	APCI/ESI+: 426
570	APCI/ESI+: 358
571	APCI/ESI+: 372
572	ESI+: 388
573	ESI+: 388
574	ESI+: 416
575	ESI+: 416
576	ESI+: 416
577	ESI+: 388
578	ESI+: 403
579	ESI+: 374
580	ESI+: 402
581	ESI+: 414
582	ESI+: 404
583	ESI+: 432
584	ESI+: 412
585	ESI+: 457
586	ESI+: 471
587	ESI+: 487
588	ESI+: 501
589	ESI+: 485
590	ESI+: 513
591	ESI+: 418
592	ESI+: 432
593	ESI+: 459
594	ESI+: 473
595	ESI+: 487
596	ESI+: 501
597	ESI+: 473
598	ESI+: 487
599	ESI+: 390
600	ESI+: 426

Tabla 157

Ex	Datos
601	ESI+: 417
602	ESI+: 388
603	ESI+: 404
604	ESI+: 399
605	ESI+: 427
606	ESI+: 402
607	ESI+: 402
608	ESI+: 441
609	ESI+: 441
610	ESI+: 402
611	ESI+: 441
612	ESI+: 422
613	ESI+: 454
614	ESI+: 421
615	ESI+: 376
616	ESI+: 390
617	ESI+: 445
618	ESI+: 420
619	ESI+: 375 temperatura de inicio endotérmica de DSC: 197.4°C
620	ESI+: 359 temperatura de inicio endotérmica de DSC: 184.7°C
621	ESI+: 387 temperatura de inicio endotérmica de DSC: 173.0°C
622	ESI+: 417 temperatura de inicio endotérmica de DSC: 207.8°C
623	ESI+: 445 temperatura de inicio endotérmica de DSC: 204.0°C

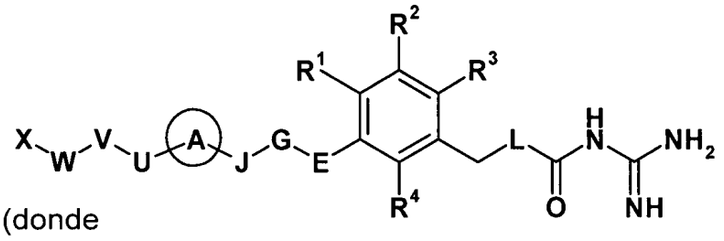
Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción inhibidora de VAP-1, y se puede usar como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con VAP-1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo:

Fórmula Química 1



(I)

(donde

A es arilo el cual puede estar sustituido, o un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido,

R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o alquilo inferior el cual puede estar sustituido,

E es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

G es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

J es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

L es O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), SO_2, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

V es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

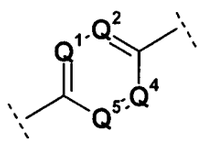
W es un enlace sencillo, SO, SO_2, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido,

X es H, OH, NH_2, alquilo inferior el cual puede estar sustituido, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido)$_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido)-SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido), cicloalquilo el cual puede estar sustituido, O-(cicloalquilo el cual puede estar sustituido), cicloalquenilo el cual puede estar sustituido, arilo el cual puede estar sustituido, O-(arilo el cual puede estar sustituido), un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido, u O-(grupo de heteroanillo el cual

puede estar sustituido).

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es

Estructura Química 2

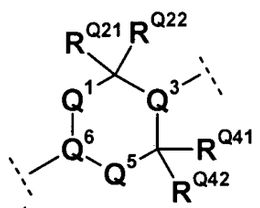


,

Q^1 es CR^{Q12} o N, Q^2 es CR^{Q22} o N, Q^4 es CR^{Q42} o N, Q^5 es CR^{Q52} o N, R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, O-(alquilo inferior), o N(alquilo inferior)$_2$, o

A es

Estructura Química 3



,

Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un enlace sencillo o $(CR^{Q51}R^{Q52})_a$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N,

R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, OH, alquilo inferior, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), a es 1, o 2,

R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o alquilo inferior,

E es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

G es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior),

J es un enlace sencillo o alquileno inferior,

L es U O NH, N(alquilo inferior),

U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), SO_2, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

V es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior), o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

W es un enlace sencillo, SO, SO_2, o alquileno inferior,

X es

H,

OH,

NH_2,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con halógeno,

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH),

NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)),

N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con Q-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$,

NH-SO_2-(alquilo inferior),

N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XA1} más adelante,

O-(cicloalquilo),

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XA1} más adelante,

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XA1} más adelante,

O-(arilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XA1} más adelante, y

G^{XA1} es

i) halógeno,

ii) OH,

iii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, arilo, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)); NH_2; NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); NH(grupo de heteroanillo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; arilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con O-(alquilo inferior), oxo (=O), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), o alquilo inferior; y oxo (=O),

iv) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo

puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

v) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

vi) N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo $(=O))_2$,

vii) NH-(arilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)),

viii) cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

ix) arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

x) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

xi) O-(grupo de heteroanillo),

xii) SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

xiii) SO_2-(cicloalquilo),

xiv) SO_2-(arilo),

xv) $NHSO_2$-(alquilo inferior), o

xvi) oxo (=O).

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, donde E es un enlace sencillo,

G es un enlace sencillo,

J es un enlace sencillo,

X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB1} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB1} más adelante,

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB1} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XB1} más adelante, y

G^{XB1} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; arilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior),

vi) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo),

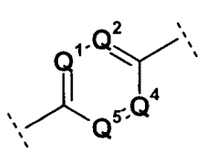
viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, donde A es

Estructura Química 4



,

Q^1 es CR^{Q12} o N, Q^2 es CR^{Q22} o N, Q^4 es CR^{Q42} o N, Q^5 es CR^{Q52} o N,

R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, O-(alquilo inferior), o N(alquilo inferior)$_2$,

E es un enlace sencillo,

G es un enlace sencillo, y

J es un enlace sencillo.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, donde L es O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

U es un enlace sencillo, O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

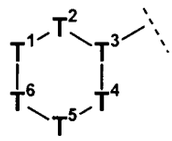
V es un enlace sencillo o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

W es un enlace sencillo, SO, o SO_2,

X es OH, NH_2, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con halógeno, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O))$_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), N(alquilo inferior)-SO_2-(alquilo inferior), O-(cicloalquilo), u O-(arilo el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

X es

Estructura Química 5



,

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, O, o NR^{T13}, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, O, o NR^{T23}, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$ u O, T^5 es un enlace sencillo, $(CR^{T51}R^{T52})_m$, o NR^{T53}, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, S, SO_2, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H, OH, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior), o un grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno,

R^{T13}, R^{T23} y R^{T53} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

R^{T61} es H, OH, o halógeno,

R^{T62} es H, OH, halógeno, alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con OH, halógeno, O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), NH_2, NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH), un grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), u oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), arilo, u oxo (=O)), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), NH(arilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)), SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(arilo), o un grupo de heteroanillo (en el cual el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O), u oxo (=O)),

R^{T63} es H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior); arilo (en el cual el arilo puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), COOH, o COO-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); NH_2; NH(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; NH(cicloalquilo); cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH; grupos de heteroanillo monocíclico los cuales pueden estar sustituidos con NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)); NH(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno); y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con alquilo inferior,

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH; COOH; y COO-(alquilo inferior),

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior (en el cual el alquilo inferior puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior)); O-(alquilo inferior); COOH; y COO-(alquilo inferior),

SO_2-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), o

SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

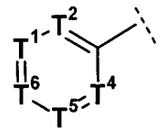
R^{T11} y R^{T12}, R^{T21} y R^{T22}, R^{T41} y R^{T42}, R^{T51} y R^{T52}, o R^{T61} y R^{T62} se

pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

m es 1 o 2, o

X es

Estructura Química 6



,

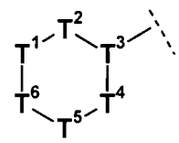
T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, y

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, u oxazolidinilo (en el cual el grupo oxazolidinilo puede estar sustituido con oxo (=O)), O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos de heteroanillo saturado monocíclico que contienen nitrógeno), NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo $(=O))_2$, NH-SO_2-(alquilo inferior), SO_2-(alquilo inferior), o un grupo de heteroanillo saturado monocíclico que contiene nitrógeno.

6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde X es alquilo inferior, O-(alquilo inferior), u O-(cicloalquilo), o

X es

Estructura Química 7



,

T^1 es un enlace sencillo o $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, O, o NR^{T23}, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo o $(CR^{T51}R^{T52})_m$, T^6 es $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, u OH,

R^{T23} es H, o CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

R^{T61} es H,

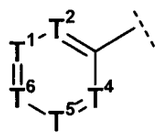
R^{T62} es H,

R^{T63} es cicloalquilo el cual puede estar sustituido con COOH o COO-(alquilo inferior), CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono el cual puede estar sustituido con OH, oxo (=O), O-(alquilo inferior) o heteroanillos insaturados

monocíclicos que contienes nitrógeno), CO-(cicloalquilo el cual puede estar sustituido con OH), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CO-O-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), CONH (alquilo inferior), CON(alquilo inferior)$_2$, CONH (cicloalquilo), SO_2-(alquilo inferior), o SO_2-(cicloalquilo), m es 1 o 2, o

X es

Estructura Química 8



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42} o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N, y

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, u O-(alquilo inferior).

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, donde R^{Q12}, R^{Q22}, R^{Q42} y R^{Q52} son H,

R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o halógeno,

L es U O NH, N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

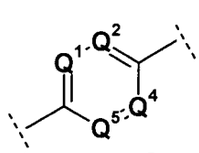
U es un enlace sencillo o O,

V es un enlace sencillo, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

W es un enlace sencillo.

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, donde A es

Estructura Química 9



,

Q^1 es N, Q^2 es CR^{Q22}, Q^4 es CR^{Q42}, Q^5 es N,

R^{Q22} y R^{Q42} es H,

R^1, R^2 y R^3 es H, R^4 es Halógeno,

L es O, NH, o N(alquilo inferior el cual puede estar sustituido),

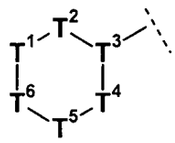
U es O,

V es alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

W es un enlace sencillo,

X es

Estructura Química 10



,

T^1 es un enlace sencillo o $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31} o N, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es un enlace sencillo o $(CR^{T51}R^{T52})_m$, T^6 es NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51} y R^{T52} es H,

R^{T63} es CO-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o heteroanillos insaturados monocíclicos que contienes nitrógeno), CO-(cicloalquilo), CO-(arilo), CO-(grupo de heteroanillo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno), CON(alquilo inferior)$_2$, o SO_2-(alquilo inferior), y

m es 1.

9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, donde T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, T^2 es $CR^{T21}R^{T22}$, T^3 es CR^{T31}, T^4 es $CR^{T41}R^{T42}$, T^5 es $(CR^{T51}R^{T52})_m$, T^6 es NR^{T63}, y m es 1.

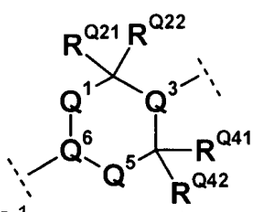
10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, donde L es O.

11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, donde R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, 2-metoxi-1-oxoetilo, 3-metoxi-1-oxopropilo, 3-metoxi-2,2-dimetil-1-oxopropilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo, o etilsulfonilo.

12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, donde R^{T63} es acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, 2-etoxi-1-oxoetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoílo, piridin-3-ilcarbonilo, dimetilaminocarbonilo, o metilsulfonilo.

13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, donde A es

Estructura Química 11



,

Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un

enlace sencillo o $(CR^{Q51}R^{Q52})_a$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N,

R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H, OH, o alquilo inferior, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

a es 1, o 2,

E es un enlace sencillo,

G es un enlace sencillo, y

J es un enlace sencillo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o halógeno,

L es O,

U es un enlace sencillo, O, NH, N(alquilo inferior), SO_2, o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

V es un enlace sencillo, O, N(alquilo inferior), o alquileno inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O),

W es un enlace sencillo o alquileno inferior,

X es H,

alquilo inferior, O-(alquilo inferior),

cicloalquilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante,

cicloalquenilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante,

arilo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante, o

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del Grupo G^{XC1} más adelante, y

G^{XC1} es

i) OH,

ii) alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

iii) O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior), arilo, grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u oxo (=O)), u oxo (=O)),

iv) NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O)),

v) cicloalquilo,

vi) grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O); O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)); y oxo (=O),

vii) O-(grupo de heteroanillo),

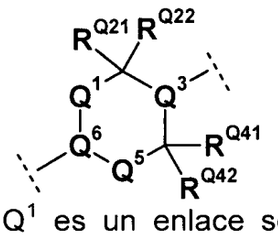
viii) SO_2-(alquilo inferior),

ix) SO_2-(cicloalquilo), o

x) oxo (=O).

15. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, donde A es

Estructura Química 12



,

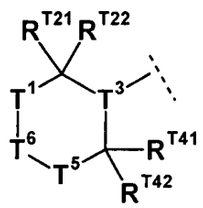
Q^1 es un enlace sencillo o $CR^{Q11}R^{Q12}$, Q^3 es CR^{Q31} o N, Q^5 es un enlace sencillo o $CR^{Q51}R^{Q52}$, Q^6 es CR^{Q61} o N, en el cual ya sea uno de Q^3 y Q^6 es N, R^{Q11}, R^{Q12}, R^{Q21}, R^{Q22}, R^{Q31}, R^{Q41}, R^{Q42}, R^{Q51}, R^{Q52} y R^{Q61} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H, o R^{Q51} y R^{Q61} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o R^{Q11} y R^{Q12} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O).

16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, donde X es

H, alquilo inferior, u O-(alquilo inferior), o

X es

Estructura Química 13



,

T^1 es un enlace sencillo, $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31} o N, T^5 es un enlace sencillo o $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es un enlace sencillo, $CR^{T61}R^{T62}$, O, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61}, R^{T62} y R^{T63} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

OH,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con arilo u oxo (=O)),

un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

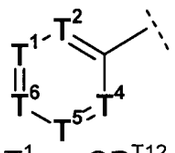
SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O), o

X es

Estructura Química 14



,

T^1 es CR^{T12} o N, T^2 es CR^{T22} o N, T^4 es CR^{T42}, o N, T^5 es CR^{T52} o N, T^6 es CR^{T62} o N,

R^{T12}, R^{T22}, R^{T42}, R^{T52} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son

H,

alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH, O-(alquilo inferior), u oxo (=O),

O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) o grupos de heteroanillo (en los cuales el grupo de heteroanillo puede estar sustituido con alquilo inferior el cual puede estar sustituido con cicloalquilo u

oxo (=O))),

NH-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)),

cicloalquilo,

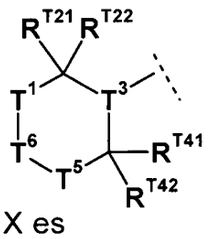
un grupo de heteroanillo el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en OH; halógeno; alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior) u oxo (=O); y O-(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con O-(alquilo inferior)), u

O-(grupo de heteroanillo), o

X es tiazolilo el cual puede estar sustituido con morfolinilo o NH(alquilo inferior el cual puede estar sustituido con oxo (=O)), benzotiazolilo, o imidazo[1,2-a]piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde X es

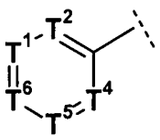
Estructura Química 15



o,

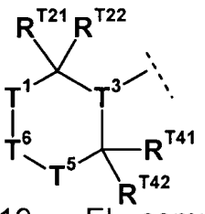
X es

Estructura Química 16



18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde X es

Estructura Química 17



19. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 18, donde Q^1 es un enlace sencillo, Q^3 es N, Q^5 es un enlace sencillo, Q^6 es CR^{Q61},

U es un enlace sencillo, O, o alquileno inferior,

V es un enlace sencillo, O, o alquileno inferior,

W es un enlace sencillo o alquileno inferior,

T^1 es $CR^{T11}R^{T12}$, o NR^{T13}, T^3 es CR^{T31}, T^5 es $CR^{T51}R^{T52}$, T^6 es

$CR^{T61}R^{T62}$, o NR^{T63},

R^{T11}, R^{T12}, R^{T13}, R^{T21}, R^{T22}, R^{T31}, R^{T41}, R^{T42}, R^{T51}, R^{T52}, R^{T61} y R^{T62} son los mismos que o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior, o

R^{T61} y R^{T62} se pueden combinar entre sí para formar oxo (=O),

R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo los cuales pueden estar sustituidos con alquilo inferior; y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo monocíclico el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo), o

R^{T21} y R^{T31}, o R^{T41} y R^{T51} se pueden combinar entre sí para formar un nuevo enlace.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, donde R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; cicloalquilo; grupos de heteroanillo insaturado monocíclico que contienen nitrógeno que pueden estar sustituidos con alquilo inferior; grupos de heteroanillo saturado monocíclico; y oxo (=O),

un grupo de heteroanillo monocíclico que contiene nitrógeno el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(cicloalquilo).

21. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 20, donde R^{T63} es alquilo inferior el cual puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en O-(alquilo inferior); N(alquilo inferior)$_2$; ciclopropilo; piridilo el cual puede estar sustituido con alquilo inferior; tetrahidropiranilo; y oxo (=O),

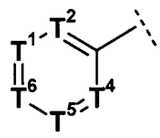
1,2-dihidropiridilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior el cual puede estar sustituido con OH u oxo (=O); y oxo (=O),

SO_2-(alquilo inferior), o

SO_2-(ciclopropilo).

22. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 17, donde X es

Estructura Química 18



23. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es

1-carbamimidoil-3-{3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencil}urea,

2-fluoro-3-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

N-{4-[2-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)amino]metil}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

2-fluoro-3-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-(4-{4-[5-(3-{[(carbamimidoilcarbamoil)oxi]metil}-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il}fenil)propanoico ácido,

2-fluoro-3-{4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(4-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]pirimidin-5-il}piperazin-1-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

3-(2-{[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]metoxi}pirimidin-5-il)-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(2-{[1-(piridin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]metoxi}pirimidin-5-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbonil]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilacetil)piperazin-1-

il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

1-(3-{2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-5-il}-2-fluorobencil)-3-carbamimidoilurea,

2-fluoro-3-[4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(6-metilpiridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[3-oxo-4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(1-propionilpiperidin-4-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-(3-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]oxi}azetidin-1-il)bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]azetidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[6-(metoximetil)piridin-3-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperazin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[5-(metoximetil)piridin-3-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{4-[2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-[3-(1-acetilpiperidin-4-il)azetidin-1-il]-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-[3-(1-propionilpiperidin-4-il)azetidin-1-il]bencilcarbamimidoilcarbamato,

3-{3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}-2-fluorobencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]azetidin-1-

il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato,

2-fluoro-3-{3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato, o

2-fluoro-3-{4-[2-(metoximetil)piridin-4-il]piperazin-1-il}bencilcarbamimidoilcarbamato.

24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar nefropatía diabética o edema macular diabético, que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

26. Uso del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar nefropatía diabética o edema macular diabético.

27. Uso del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para prevenir y/o tratar nefropatía diabética o edema macular diabético.

28. Un método para prevenir y/o tratar nefropatía diabética o edema macular diabético, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

29. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para prevenir y/o tratar nefropatía diabética o edema macular diabético.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto el cual es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar las enfermedades relacionadas con VAP-1.

Los presentes inventores han conducido estudios intensivos en un compuesto que tiene una actividad inhibidora de VAP-1, y como resultado, han encontrado que el compuesto o una sal del mismo de la presente invención exhibe una excelente actividad inhibidora de VAP-1 y es útil para prevenir y/o para tratar las enfermedades relacionadas con VAP-1, en particular, nefropatía diabética o edema macular diabético, de esta manera concluyen la presente invención. Además, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o para tratar las enfermedades relacionadas con VAP-1, que comprenden el compuesto o una sal del mismo de la presente invención, y un excipiente.

AS 107619

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTELLAS PHARMA INC.

domiciled at 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this day of 2008

Signature

Name Yuji WATANABE
Title Vice President, Intellectual Property

125643 337

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned
Kousei YOSHIHARA, Daisuke SUZUKI, Susumu YAMAKI, Hiroyoshi YAMADA, Hisashi MIHARA and Norio SEKI
acting as
inventors
of Colombian Patent Appln. No.
Titled: **GUANIDINE COMPOUND**

with domicile in
c/o Astellas Pharma Inc., 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku Tokyo 103-8411 Japan
hereby declare(s) that they (it) assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.
Titled:

to **Astellas Pharma Inc.**
domiciled in
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku Tokyo 103-8411 Japan
The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 27th day of August of 20 13

Signature of Assignor

Kousei YOSHIHARA

Daisuke SUZUKI

Susumu YAMAKI

Hiroyoshi YAMADA

Hisashi MIHARA

Norio SEKI

Signature of Assignee

Hiroshi MORITA
Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada: COMPUESTO DE GUANIDINA

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia:
No.
Titulada: COMPUESTO DE GUANIDINA

a
domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

125643 f.o

339

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0024300

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2013 - 08:08:10

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513500	11/03/2013	35.620.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
19	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	570.000.00
				$570.000.00

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

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-237704- -00000-0000
Fecha: 2013-10-07 15:52:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

339
125643

339

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0058633

Bogotá D.C., Junio 14 de 2013 - 16:32:42

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513312	14/06/2013	13.440.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-237704- -00000-0000

Fecha: 2013-10-07 15:52:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-237704- -00000-0000

Fecha: 2013-10-07 15:52:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO [illegible]

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐