



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 361 626**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04815262 .3**

(96) Fecha de presentación : **23.12.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1704148**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2006**

(54) Título: **Nuevos pirrolocarbazoles condensados.**

(30) Prioridad: **23.12.2003 US 532182 P**
22.12.2004 US 17947

(73) Titular/es: **Cephalon, Inc.**
41 Moores Road, P.O. Box 4011
Frazer, Pennsylvania 19355, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

(72) Inventor/es: **Becknell, Nadine, C.;**
Diebold, James, L.;
Gingrich, Diane, E.;
Hudkins, Robert, L.;
Reddy, Dandu, R.;
Tao, Ming;
Underiner, Theodore, L. y
Zulli, Allison, L.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos pirrolocarbazoles condensados

REMISIÓN A SOLICITUDES AFINES

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional US No. 60/532.182, presentada el 23

5 de diciembre de 2003.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

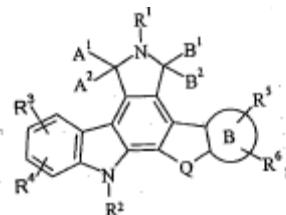
La presente invención se refiere en general a pirrolocarbazoles condensados, con inclusión de composiciones farmacéuticas, kits de diagnóstico, estándares de ensayo o reactivos que contienen los mismos, y métodos de utilización de los mismos como principios terapéuticos. La invención está dirigida 10 también a compuestos intermedios y procesos para fabricar estos nuevos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Diversas moléculas orgánicas sintéticas pequeñas que son biológicamente activas y conocidas generalmente en la técnica como "pirrolocarbazoles condensados" han sido preparadas (véanse las Patentes U.S. Núms. 5.475.110; 5.591.855; 5.594.009; 5.616.724; y 6.630.500). Adicionalmente, la Patente 15 U.S. 5.705.511 describe compuestos condensados de pirrolocarbazol que poseen una diversidad de actividades farmacológicas funcionales. Los pirrolocarbazoles condensados se describían exponiendo su utilización en una diversidad de campos, que incluyen: mejora de la función y/o supervivencia de células de linaje neuronal, aisladamente o en combinación con uno o más factores neurotróficos y/o indolocarbazoles; mejora de la actividad inducida por factores tróficos; inhibición de la actividad de la proteína-quinasa C 20 ("PKC"); inhibición de la actividad de la tirosina-quinasa *trk*; inhibición de la proliferación de una línea de células de cáncer de próstata; inhibición de los caminos celulares implicados en el proceso de la inflamación; y mejora de la supervivencia de las células neuronales en riesgo de muerte. Sin embargo, persiste necesidad de nuevos derivados de pirrolo-carbazol que posean propiedades beneficiosas. Esta invención está dirigida a ello, así como otros extremos importantes.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos condensados de pirrolocarbazol de fórmula II



II

y sus formas estereoisoméricas, mixturas de formas estereoisoméricas, o formas de sal farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

Los pirrolocarbazoles condensados de la presente invención pueden utilizarse en una diversidad de maneras, que incluyen: para inhibición de la angiogénesis; como agentes antitumorales; para mejora de la función y/o supervivencia de células de linaje neuronal, aisladamente o en combinación con uno o más factores neurotróficos y/o indolocarbazoles; para mejora de la actividad inducida por factores tróficos;

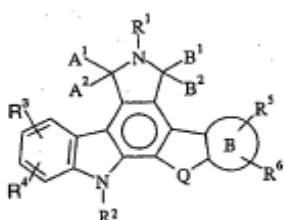
inhibición de la actividad de las quinasas, tales como la tirosina-quinasa *trk* ("*trk*"), la quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGFR"), preferiblemente VEGFR1 y VEGFR2, la quinasa de linaje mixto ("MLK"), quinasa portadora de cremallera dual de leucina ("DLK"), quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de las plaquetas ("PDGFR"), proteinaquinasa C ("PKC"), Tie-2, o CDK-1, -2, -3, -4, -5, -6; para inhibición de la fosforilación de *trk* estimulada por NGF; para la inhibición de la proliferación de una línea de células de cáncer de próstata; para inhibición de los caminos celulares implicados en el proceso de la inflamación; y para mejora de la supervivencia de las células normales en riesgo de muerte. Adicionalmente, los pirrolocarbazoles condensados pueden ser útiles para inhibición de c-met, c-kit, y duplicaciones internas en tandem que contienen Flt-3 mutado en el dominio yuxtamembranal. Debido a estas diversas actividades, los compuestos descritos encuentran utilidad en una diversidad de escenarios, que incluyen ambientes de investigación y terapéuticos.

En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratamiento o prevención de la angiogénesis y trastornos angiogénicos tales como cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, trastornos oculares o degeneración macular. En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de neoplasias, artritis reumatoide, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, curación anormal de las heridas, ateroesclerosis, o restenosis. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Párkinson, derrame cerebral, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con el SIDA, o lesiones del cerebro o la médula espinal. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos prostáticos tales como cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna. En otras realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de mieloma múltiple y leucemias con inclusión, pero sin carácter limitante, de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, y leucemia linfocítica crónica.

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona compuestos que tienen una estructura de fórmula II como se describe en la reivindicación 1:



II

en donde el anillo B junto con los átomos de carbono a

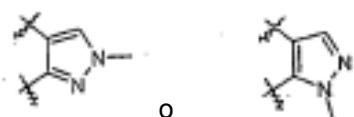
los cuales está unido, se selecciona de:

(a) un anillo de fenileno en el cual de 1 a 3 átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno; y

(b) un anillo aromático de 5 miembros en el cual de 1 a 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno.

5

En un aspecto, se incluyen compuestos de fórmula II en donde el anillo B es un fenileno, o el anillo B es un pirazolileno, o preferiblemente



Otro aspecto incluye aquellos compuestos en los cuales R¹ se selecciona

de H, C₁-C₈alquilo sustituido, y C₁-C₈alquilo insustituido. Aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos

10

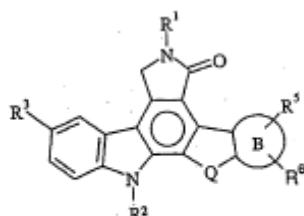
en los cuales R² es H, C₁-C₈alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-

C₈alquinilo opcionalmente sustituido o C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, y preferiblemente donde R² es H o C₁-C₈alquilo opcionalmente sustituido. La presente invención incluye aquellos compuestos en los que A¹A² son H, H; y B¹B² forman juntos = O. La invención incluye compuestos en los cuales Q es CH₂CH₂.

15

Aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes preferidos anteriores, tales como, por ejemplo, un compuesto de fórmula II con los restos preferidos de grupos R¹ y R²; o R¹ y Q; o R¹, R²; o Q; etc.

En otra realización adicional de la presente invención, se incluyen compuestos que tienen una estructura de fórmula III:



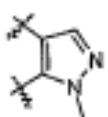
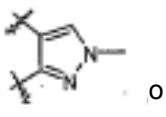
III

20

donde preferiblemente el anillo B es un fenileno, o el

25

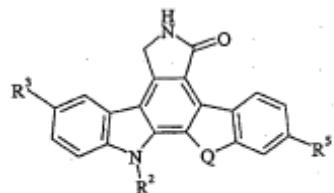
anillo B es un pirazolileno, preferiblemente



, y donde R¹ se selecciona de H y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido;

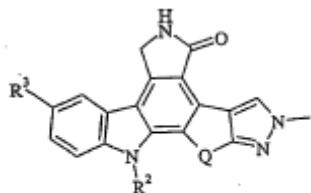
30

y fórmula IV:



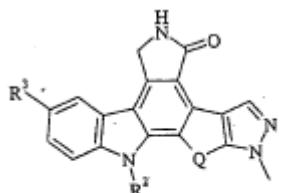
IV

y fórmula V:



V

5 y fórmula VI:



VI

En ciertos aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmulas III-VI en donde R² es H, C₁-C₈alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈alquinilo opcionalmente sustituido, o C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, o preferiblemente donde R² es H o C₁-C₈alquilo opcionalmente sustituido. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en donde Q es CH₂CH₂. Aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes preferidos anteriores para cada una de las fórmulas III-VI.

Los párrafos siguientes muestran aspectos adicionales de la invención para al menos un R³, R⁴, R⁵ y R⁶ para compuestos de fórmulas II-VI y sus realizaciones preferidas respectivas descritas anteriormente en esta memoria.

1. OR¹³; especialmente aquéllos en los que R¹³ es C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, y particularmente aquéllos en los que el cicloalquilo es un anillo de 5 ó 6 miembros.
2. C(=O)R¹³; especialmente aquéllos en los que R¹³ es C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, y particularmente aquéllos en los que el cicloalquilo es un anillo de 5 ó 6 miembros.
3. (Alquileno)OR¹³; especialmente aquéllos en los que R¹³ es C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido y en particular aquéllos en los que el cicloalquilo es un anillo de 5 ó 6 miembros.
4. (CH₂)_pOR²²; especialmente aquéllos en los que R²² es un C₁-C₈alquilo de cadena ramificada.
5. O-(alquileno)-R²⁷.

6. $\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}^{18})_2$; especialmente aquéllos en los que R^{18} es $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido.
7. $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$; especialmente aquéllos en los que R^{20} es $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido.
- 5 8. $\text{C}(=\text{O})\text{-}(alquileno)\text{-R}^{25}$.
9. $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$; especialmente aquéllos en los que R^{33} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 10. $(Alquileno)\text{-NR}^{18}\text{R}^{19}$; especialmente aquéllos en los que R^{18} es H o $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido.
11. $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-R}^{18}$; especialmente aquéllos en los que R^{12} es $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$, y aquéllos en los que R^{18} es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
12. $\text{CH}=\text{N-OR}^{13}$; especialmente aquéllos en los que R^{13} es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
13. $\text{C}(\text{R}^{12})\text{-N-OR}^{20}$; especialmente aquéllos en los que R^{12} y R^{30} son $\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido.
- 15 14. $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14A}\text{R}^{14B}$.
15. $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N-NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$.
16. $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(alquileno)\text{-R}^{26}$; especialmente aquéllos en los cuales R^{26} es $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido o hetero $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
- 20 17. $\text{OC}(=\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]\text{-R}^{21}$; especialmente aquéllos en los que R^{21} es hetero $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
18. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23}$; especialmente aquéllos en los que R^{23} es $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
19. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{S-R}^{18}$.
20. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$; especialmente aquéllos en los que R^{23} es $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido o hetero $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ arilo opcionalmente sustituido.
- 25 21. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$; especialmente aquéllos en los que R^{23} es $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
22. $\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$.
23. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(alquileno)\text{-R}^{24}$; especialmente aquéllos en los que R^{24} es hetero $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, o hetero $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{arilo}$ opcionalmente sustituido.
- 30 24. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16A}\text{R}^{16B}$.
25. $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$ sustituido, en donde uno de los sustituyentes es un grupo espirocicloalquilo opcionalmente sustituido.
26. $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquileno})_x\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido, especialmente $(\text{C}_1\text{-alquieno})\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido y $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido.
- 35 27. $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquileno})_x\text{-heteroC}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido, en donde el hetero $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ no incluye N-morfolinilo insustituido, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo; especialmente $(\text{C}_1\text{-C}_8\text{alquileno})\text{-heteroC}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido, hetero $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$ opcionalmente sustituido, y más especialmente grupos hetero $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{cicloalquilo}$.

C_{10} cicloalquilo opcionalmente sustituidos con dos heteroátomos, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido.

28. $NR^{11}R^{32}$, especialmente aquéllos en los cuales R^{32} es un grupo fenilo y en donde el grupo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos alcoxi, y en particular, con uno o más grupos metoxi.

5

Los párrafos que anteceden pueden combinarse para definir ulteriormente realizaciones preferidas adicionales de compuestos de fórmulas II-VI. Por ejemplo, una combinación de este tipo para R^3 , R^4 , R^5 o R^6 puede incluir OR^{13} , $C(=O)R^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $O-(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{27}$, $OCH(CO_2R^{18})_2$, $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$, y $C(=O)-(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{25}$.

- 10 Otra combinación semejante incluye $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(C_1-C_8\text{alquieno})-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$, $OC(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{26}$, $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$, $NR^{11}C(=O)OR^{23}$, $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{24}$, y $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$.

- 15 Una tercera combinación semejante incluye OR^{13} , $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(C_1-C_8\text{alquieno})-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $OC(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{26}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{24}$, $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$, $C(=O)-C_3-C_{10}$ cicloalquilo, y $(C_1-C_8\text{alquieno})_x$ -heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 20 Una cuarta combinación semejante incluye OR^{13} , $C(=O)R^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $OCH(CO_2R^{18})_2$, $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$, $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(C_1-C_8\text{alquieno})-NR^{18}R^{19}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $OC(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{26}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{24}$, $C_1-C_8\text{alquilo}$ sustituido, en donde el $C_1-C_8\text{alquilo}$ está sustituido con al menos un grupo espiroalquilo, $(C_1-C_8\text{alquieno})_x-C_3-C_{10}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y $-(C_1-C_8\text{alquieno})_x$ -hetero C_3-C_{10} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 25 Una quinta combinación semejante incluye $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(C_1-C_8\text{alquieno})-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$, $OC(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{26}$, $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$, $NR^{11}C(=O)OR^{23}$, $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(C_1-C_8\text{alquieno})-R^{24}$, $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$, $C_1-C_8\text{alquilo}$ sustituido, en donde el $C_1-C_8\text{alquilo}$ está sustituido con al menos un grupo espiroalquilo, $(C_1-C_8\text{alquieno})_x-C_3-C_{10}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y $(C_1-C_8\text{alquieno})_x$ -hetero C_3-C_{10} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 30 Una sexta combinación de este tipo incluye $NR^{11}R^{33}$, y $C(R^{12})=NOR^{20}$.

Una séptima combinación de este tipo incluye $NR^{11}R^{32}$, $(C_1-C_8\text{alquieno})_x-C_3-C_{10}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y $(C_1-C_8\text{alquieno})_x$ -hetero C_3-C_{10} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

- 35 Otras realizaciones de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas II-VI en donde al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es $NR^{11}R^{32}$ en donde R^{32} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos OR^{30} , en particular aquéllos en los cuales R^{30} es $C_1-C_8\text{alquilo}$. Realizaciones adicionales incluyen aquéllas en las cuales R^{32} es fenilo sustituido con 1 a 3 grupos metoxi, o aquéllos en los cuales R^{32} es fenilo sustituido con dos grupos metoxi.

- 40 En otros aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de fórmulas II-VI en donde al menos un R^3 , R^4 , R^5 y R^6 es $NR^{11}R^{33}$, en donde R^{33} es hetero C_5-C_{10} arilo opcionalmente sustituido, o

aquellos en los cuales R³³ es C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, o aquellos en los cuales R³³ es heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido. Otras realizaciones incluyen aquéllas en las cuales R³³ es un anillo heteroC₅-C₁₀arilo de 5-6 miembros con 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo. Realizaciones adicionales incluyen compuestos en los cuales R³³ es un anillo heteroC₅-C₁₀arilo de 6 miembros con 2 átomos de nitrógeno en el anillo. Realizaciones adicionales incluyen aquéllas en las cuales R³³ es pirimidinilo, o aquéllas en las cuales R³³ es piridazinilo, o aquéllas en las cuales R³³ es piridilo.

5 Los términos y expresiones siguientes utilizados en esta memoria tienen los significados indicados.

En las fórmulas descritas y reivindicadas en esta memoria, debe entenderse que cuando cualquier símbolo aparece más de una vez en una fórmula o sustituyente particular, su significado en cada caso es 10 independiente del otro.

Como se utiliza en esta memoria, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de ±10% de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 50 mg" incluye ±10% de 50, es decir desde 45 a 55 mg.

Como se utiliza en esta memoria, un intervalo de valores en la forma "x-y" o "x a y", o "x hasta y", 15 incluye los números enteros x, y, y los números enteros comprendidos entre ambos. Por ejemplo, las expresiones "1-6" o "1 a 6" o "1 hasta 6" debe entenderse que incluyen los números enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Realizaciones preferidas incluyen cada número entero individual dentro del intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros, por ejemplo, los números enteros para "1-6" puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

20 Como se utiliza en esta memoria, "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y preferiblemente susceptible de formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está dirigida únicamente a compuestos estables.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o 25 ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como alcoxi, alcoxcarbonilo, y grupos alquilaminocarbonilo, tienen el mismo significado que alquilo arriba definido. Los grupos alquilo inferior, que se prefieren son grupos alquilo como se definen arriba que contienen 1 a 4 carbonos. Una 30 designación tal como "C₁-C₄alquilo" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alquenilo" se refiere a una cadena lineal, o cadenas hidrocarbonadas ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación "C₂-C₈alquenilo" se refiere a un radical alquenilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2-4-pentadienilo, etc.

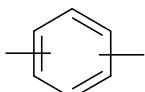
35 Como se utiliza en esta memoria, el término "alquinilo" se refiere a una cadena lineal, o cadenas hidrocarbonadas ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Una designación "C₂-C₈alquinilo" se refiere a un radical alquinilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alquileno" se refiere a un hidrocarburo de cadena 40 ramificada o lineal de 1 a 8 átomos de carbono, que está formado por la eliminación de 2 átomos de

hidrógeno. Una designación tal como "C₁-C₄alquíleno" se refiere a un radical alquílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metileno (-CH₂-), propilideno (CH₃CH₂CH=), 1,2-etanodiilo (-CH₂CH₂-), etc.

Como se utiliza en esta memoria, el término "fenileno" se refiere a un grupo fenilo con un átomo de

- 5 hidrógeno eliminado adicional, es decir un resto con la estructura de:

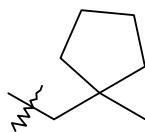


Como se utiliza en esta memoria, los términos "carbociclo", "carbocíclico" o "carbociclico" se refieren a un sistema de anillos hidrocarbonados estable, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo.

- 10 De acuerdo con ello, el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los grupos cicloalquilo y arilo definidos en esta memoria. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser simples, dobles, triples, o parte de un resto aromático condensado.

Como se utiliza en esta memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos alquilo saturados o parcialmente saturados mono- o bicíclicos que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como "C₅-C₇cicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquéllos que contienen 5 ó 6 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

- 20 Como se utiliza en esta memoria, el término "espirocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un resto de cadena de carbonos o anillo de carbonos por un átomo de carbono común al grupo cicloalquilo y al resto de cadena de carbonos o anillo de carbonos. Por ejemplo, un grupo C₃alquilo sustituido con un grupo R en donde el grupo R es espirocicloalquilo que contiene 5 átomos de carbono se refiere a:



Como se utiliza en esta memoria, el término "arilo" se refiere a un sistema mono- o bicíclico de anillos hidrocarbonados aromáticos que tiene 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo o naftilo. Incluidos dentro de la definición de "arilo" se encuentran sistemas de anillos condensados, que incluyen, por ejemplo, sistemas de anillos en los cuales un anillo aromático está condensado a un anillo de cicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, indano e indeno.

Como se utiliza en esta memoria, los términos "heterociclo", "heterocíclico", o "heterociclico" se refieren a un sistema de anillos alifáticos mono-, di-, tri- u otros sistemas multicíclicos que incluye al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente

oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en anillos no aromáticos. Debe entenderse que los heterociclos incluyen grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno incluyen los grupos pirrolidina, pirrolina, pirazolina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperacina, indol, isoindol, imidazol, 5 imidazolina, oxazolina, oxazol, triazol, tiazolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triacina, isoxazol, oxiindol, pirazol, pirazolona, pirimidina, piracina, quinolina, isoquinolina, y tetrazol. Algunos grupos heterocíclicos formados que contienen uno o más átomos de oxígeno incluyen grupos furano, tetrahidrofurano, pirano, benzofuranos, isobenzofuranos, y tetrahidropirano. Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de azufre incluyen tiofeno, tianafreno, tetrahidrotiopreno, tetrahidrotiapirofano, y benzotiofenos.

10 Como se utiliza en esta memoria, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S- e incluye sistemas de anillos que contienen un grupo cíclico saturado puenteado o condensado con uno o más grupos aromáticos. Algunos grupos heterocicloalquilo que contienen a la vez anillos saturados y aromáticos incluyen ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, 15 tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, y cromeno.

Como se utiliza en esta memoria, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que contiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo en el cual uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-. Algunos grupos heteroarilo de la presente invención incluyen grupos piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo, 20 isoquinolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y benzotriazolilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero sin carácter limitante, bencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

Como se utiliza en esta memoria, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está 25 sustituido con un grupo heteroarilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alcoxi" se refiere a un radical oxígeno sustituido con un grupo alquilo. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, etc.

Como se utiliza en esta memoria, el término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi aril-sustituido, tal 30 como benciloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, feniletoxi, difeniletoxi, etc.

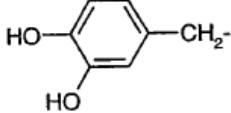
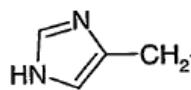
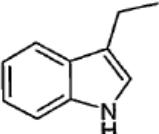
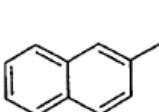
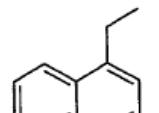
Como se utiliza en esta memoria, el término "alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo $RC(=O)O-$, en donde R es un grupo alquilo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "monosacárido" se refiere a un azúcar simple de la fórmula $(CH_2O)_n$. Los monosacáridos pueden ser sistemas de cadena lineal o cílicos, y pueden incluir una 35 unidad sacarosa de la fórmula $-CH(OH)C(=O)-$ (sic). Ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, aloosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritulososa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, eritropentulosa, treopentulosa, glicerotetrulosa, glucopiranosa, fructofuranosa, etc.

Como se utiliza en esta memoria, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene a la 40 vez un grupo amino y un grupo carboxilo. Realizaciones de aminoácidos incluyen α -amino, β -amino, y γ -

aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general HOOC-CH(cadena lateral)-NH₂. Los aminoácidos pueden encontrarse en sus configuraciones D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos existentes naturalmente y no existentes naturalmente. Los aminoácidos existentes naturalmente incluyen los 20 α -aminoácidos estándar encontrados en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos no existentes naturalmente pueden incluir también aminoácidos no α (tales como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteínicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos no existentes naturalmente son bien conocidos en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A.L. *Biochemistry*, 2^a edición; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77, cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia. Los aminoácidos no existentes naturalmente incluyen también α -aminoácidos en los cuales las cadenas laterales están reemplazadas con derivados sintéticos. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula -C(=O)CH(cadena lateral)-NH₂. Cadenas laterales representativas de α -aminoácidos existentes naturalmente y no existentes naturalmente se muestran a continuación en la Tabla A:

Tabla A

5	H	HS-CH ₂ -
	CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
	HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
10		HO-CH ₂ -CH ₂ -
		C ₅ H ₉ -
		C ₆ H ₁₁ -
		C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
		CH ₃ -CH(OH)-
15		HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
		HO ₂ C-CH ₂ -
		HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
		NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
		NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
20		(CH ₃) ₂ -CH-
		(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
		CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
		H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
		H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
25		H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
		CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
		CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
		H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
30		

Como se utiliza en esta memoria, el término "trK" se refiere a la familia de receptores de neurotrofinas de afinidad alta que comprenden actualmente trk A, trk B, y trk C, y las otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales puede fijarse una neurotrofina.

Como se utiliza en esta memoria, el término "VEGFR" se refiere a la familia de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de afinidad alta que comprenden actualmente VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, y otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales puede fijarse un VEGF.

Como se utiliza en esta memoria, el término "MLK" se refiere a la familia de quinasas de linaje mixto de afinidad alta que comprenden actualmente MLK1, MLK2, MLK3, MLK4α & β, DLK, LZK, ZAKα & β, y otras serina/treonina-quinasas clasificadas dentro de esta familia.

- Como se utiliza en esta memoria, los términos "mejora" o "mejoramiento" cuando se utilizan para modificar los términos "función" o "supervivencia" significan que la presencia de un compuesto de la presente invención tiene un efecto positivo sobre la función y/o supervivencia de una célula sensible a factores tróficos comparada con una célula en ausencia del compuesto. Por ejemplo, y no a modo de limitación, con respecto a la supervivencia de, v.g., una neurona colinérgica, un compuesto de la presente invención evidenciaría mejora de la supervivencia de una población de neuronas colinérgicas en riesgo de muerte (debido, v.g., a lesión, una condición de enfermedad, una condición degenerativa, o evolución natural) cuando se compara con una población neuronal colinérgica no presentada con dicho compuesto, si la población tratada tiene un periodo de funcionalidad comparativamente mayor que la población sin tratar.
- Como ejemplo adicional, y de nuevo sin carácter de limitación, con respecto a la función de, v.g., una neurona sensorial, un compuesto de la presente invención evidenciaría mejora de la función (v.g. extensión de neuritas) de una población de neuronas sensoriales cuando se compara con una población de neuronas sensoriales no presentada por dicho compuesto, si la extensión de neuritas de la población tratada es comparativamente mayor que la extensión de neuritas de la población sin tratar.
- Como se utilizan en esta memoria, los términos "inhibir" o "inhibición" se refieren a una respuesta específica de un material designado (v.g. actividad enzimática) que se reduce comparativamente en presencia de un compuesto de la presente invención.
- Como se utilizan en esta memoria, los términos "cáncer" o "canceroso" se refieren a cualquier proliferación maligna de células en un mamífero. Ejemplos incluyen, próstata, hiperplasia prostática benigna, ovario, mama, cerebro, pulmón, pancreático, colorrectal, gástrico, de estómago, tumores sólidos, de cabeza y cuello, neuroblastoma, carcinoma de células renales, linfoma, leucemia, otras enfermedades malignas reconocidas de los sistemas hematopoyéticos, y otros cánceres reconocidos.
- Como se utilizan en esta memoria, los términos "neurona", "célula de linaje neuronal", y "célula neuronal" se refieren a una población heterogénea de tipos neuronales que tienen transmisores singulares o múltiples y/o funciones singulares o múltiples; preferiblemente, se trata de neuronas colinérgicas y sensoriales. Como se utiliza en esta memoria, la frase "neurona colinérgica" significa neuronas del Sistema Nervioso Central (CNS) y del Sistema Nervioso Periférico (PNS), cuyo neurotransmisor es acetilcolina; como ejemplos pueden citarse neuronas del prosencéfalo basal y de la médula espinal. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "neurona sensorial" incluye neuronas sensibles a los estímulos ambientales (v.g., temperatura, movimiento) procedentes de, v.g., piel, músculos y articulaciones; como ejemplo puede citarse una neurona del DRG.
- Como se utiliza en esta memoria, el término "factor trófico" se refiere a una molécula que afecta directa o indirectamente a la supervivencia o función de una célula sensible a un factor trófico. Factores tróficos ilustrativos incluyen el Factor Neutrótropico Ciliar (CNTF), Factor de Crecimiento Básico de los Fibroblastos (bFGF), factores de crecimiento de insulina y semejantes a insulina (v.g., IGF-I, IGF-II, IGF-III), interferones, interleuquinas, citoquinas, y las neurotrofinas, con inclusión del Factor de Crecimiento de los Nervios (NGF), Neurotropina-3 (NT-3), neurotropina-4/5 (NT-4/5) y Factor Neutrótropico Derivado de Cerebro (BDNF).
- Como se utiliza en esta memoria, la expresión "célula sensible a factores tróficos" se refiere a una célula que incluye un receptor al cual puede fijarse específicamente un factor trófico; ejemplos incluyen

neuronas (v.g., neuronas colinérgicas y sensoriales) y células no neuronales (v.g. monocitos y células neoplásicas).

Como se utilizan en este memoria, los términos "actividad de factores tróficos" y "actividad inducida por factores tróficos", se refieren tanto a factores tróficos endógenos como exógenos, donde "endógeno" se refiere a un factor trófico presente normalmente y "exógeno" se refiere a un factor trófico añadido a un sistema. Como se define, "actividad inducida por factores tróficos" incluye actividad inducida por (1) factores tróficos endógenos; (2) factores tróficos exógenos; y (3) una combinación de factores tróficos endógenos y exógenos.

Como se utiliza en esta memoria, el término "en riesgo de muerte" en asociación con un material biológico, v.g. una célula tal como una neurona, se refiere a un estado o condición que impacta negativamente sobre el material biológico de tal modo que el material tiene una probabilidad incrementada de morir debido a dicho estado o condición. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta memoria pueden "restablecer" o mejorar la supervivencia de motoneuronas que se encuentran claramente en riesgo de morir en un modelo *in ovo* de muerte celular programada. Análogamente, por ejemplo, una neurona puede encontrarse en riesgo de muerte debido al proceso natural de envejecimiento que ocasiona la muerte de una neurona, o debido a una lesión, tal como un traumatismo del cráneo, que puede ser tal que las neuronas y/o glía, por ejemplo, impactadas por dicho traumatismo puedan encontrarse en riesgo de muerte. Adicionalmente, por ejemplo, una neurona puede encontrarse en riesgo de muerte debido a un estado de enfermedad o afección, como en el caso de neuronas en riesgo de morir ocasionado por la enfermedad ALS. Así, por mejora de la supervivencia de una célula en riesgo de muerte por el uso de un compuesto de la invención reivindicada debe entenderse que dicho compuesto reduce o previene el riesgo de la muerte de la célula.

Como se utiliza en esta memoria, el término "puesta en contacto" se refiere a causar directa o indirectamente la aproximación de restos, de tal modo que los restos entre directa o indirectamente en asociación física unos con otros, con lo cual se consigue un resultado deseado. Así, como se utiliza en esta memoria, una célula diana puede "ponerse en contacto" con un compuesto como se describe en esta memoria aun cuando el compuesto y la célula no se unan necesariamente entre sí de modo físico (como, por ejemplo, ocurre en el caso en que un ligando y un receptor se unen físicamente uno a otro), con tal que se consiga el resultado deseado (v.g. mejora de la supervivencia de la célula). La puesta en contacto incluye por tanto actos tales como la colocación de los restos juntos en un recipiente (v.g., adición de un compuesto como se describe en esta memoria a un recipiente que comprende células para estudios *in vitro*) así como la administración del compuesto a una entidad diana (v.g., inyección de un compuesto como se describe en esta memoria a un animal de laboratorio para test *in vivo*, o en un humano para propósitos de terapia o tratamiento).

Como se utiliza en esta memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno particular.

Como se utiliza en esta memoria, el término "individuo" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un humano, o un niño humano, que está afectado con, o tiene propensión a verse afectado con una o más enfermedades y afecciones descritas en esta memoria.

Como se utiliza en esta memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuados para la puesta en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica excesivas, u otras complicaciones problemáticas compatibles con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en esta memoria, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los cuales el compuesto parental está modificado por preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin carácter limitante, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y análogas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y análogos; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetónico, y análogos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por medios químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiada(o) en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición 17^a; Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Como se utiliza en esta memoria, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis simple que es susceptible de ser administrada a un paciente, y que puede ser manipulada y envasada fácilmente, existiendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el compuesto activo propiamente dicho, o como una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe más adelante en esta memoria.

Como se utiliza en esta memoria, debe entenderse que el término "profármaco" incluye cualesquier vehículos unidos covalentemente que liberan el compuesto activo parental como se define en la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un individuo mamífero. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (v.g. solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en forma de profármacos. Así, la presente invención contempla profármacos de los compuestos reivindicados, composiciones que contienen los mismos, y métodos de suministro de los mismos. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden prepararse por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que las modificaciones se escinden, sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar el compuesto parental. De acuerdo con ello, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de

la presente invención en los cuales un grupo hidroxi, arilo o carboxi está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un individuo mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre, o ácido carboxílico, respectivamente. Ejemplos incluyen, pero sin carácter limitante, derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina; y alquil-, carbocíclico-, aril-, y 5 alquilaril-ésteres tales como metil-, etil-, propil-, isopropil-, butil-, isobutil-, sec-butil, terc-butil-, ciclopripil-, fenil-, bencil-, y fenetil-ésteres, y análogos.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen sus diastereómeros o enantiómeros respectivos. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y pueden utilizarse 10 convenientemente como tales, pero los diastereómeros o enantiómeros individuales pueden aislarse o sintetizarse por técnicas conocidas en caso deseado. Dichos racematos y diastereómeros o enantiómeros individuales y mixturas de los mismos forman parte de la presente invención.

Es bien conocido en la técnica el modo de preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Los estereoisómeros específicos pueden prepararse por síntesis estereoespecífica utilizando materiales de 15 partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de cualesquier materiales de partida o productos pueden resolverse y recuperarse por métodos conocidos en la técnica, tales como resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos utilizados para dicho propósito. Métodos útiles de resolución y recuperación de estereoisómeros 20 específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J. et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: Nueva York, 1981.

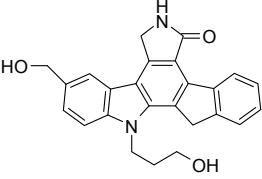
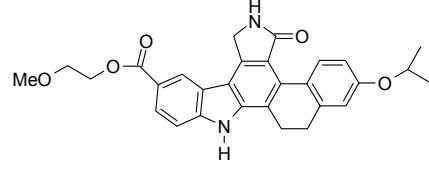
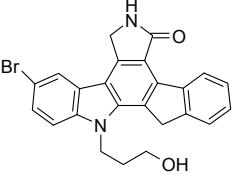
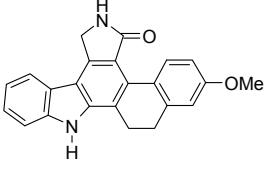
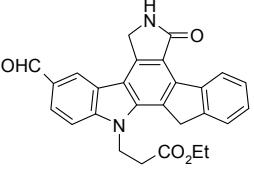
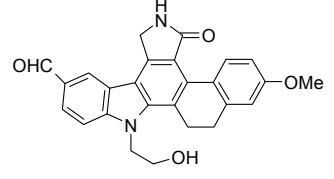
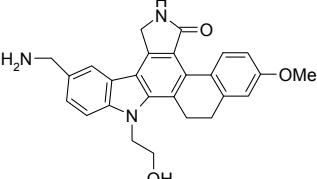
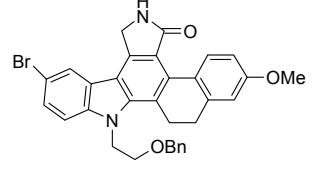
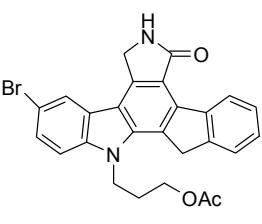
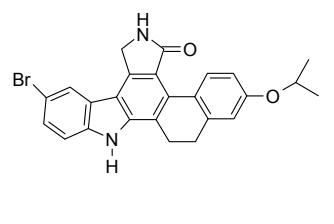
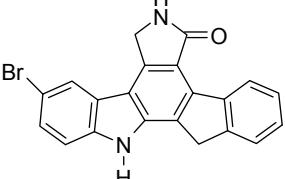
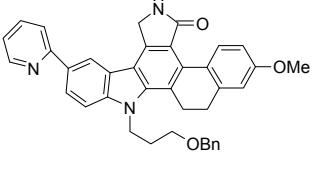
Se reconoce adicionalmente que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la presente invención pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de la cadena lateral de los aminoácidos de los compuestos de la presente invención pueden sustituirse por grupos protectores 25 tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos per se como grupos químicos funcionales que pueden unirse selectivamente a y separarse selectivamente de grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer dicha funcionalidad inerte frente a las condiciones de reacción química a las cuales se expone el compuesto. Cualquiera de una diversidad de grupos protectores puede emplearse con la 30 presente invención. Grupos preferidos para protección de lactamas incluyen grupos sililo tales como grupos t-butildimetsililico ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrilo ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn"), y metoxibencilo. Grupos preferidos para protección de grupos hidroxi incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo("CBZ"), t-butiloxicarbonilo ("Boc"), y metoximetilo. Muchos otros grupos protectores estándar empleados por los expertos en la técnica pueden encontrarse en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic 35 Synthesis" segunda edición, Wiley & Sons, 1991.

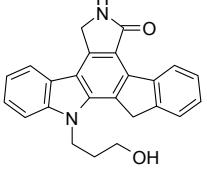
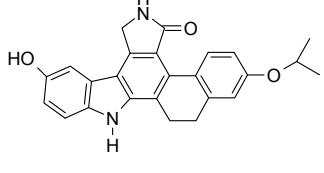
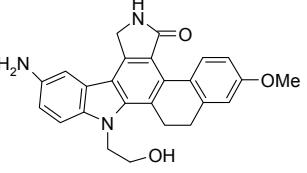
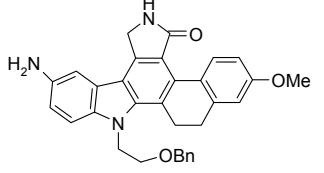
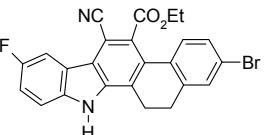
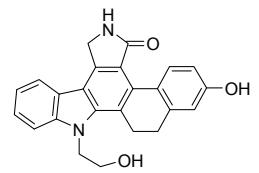
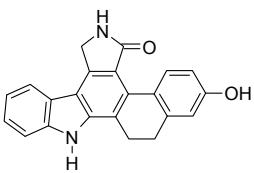
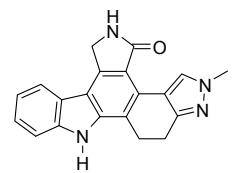
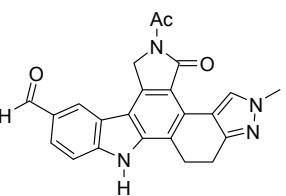
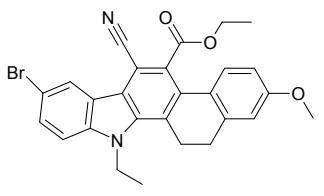
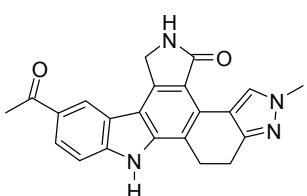
Síntesis

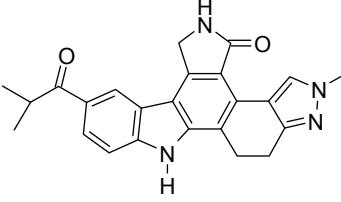
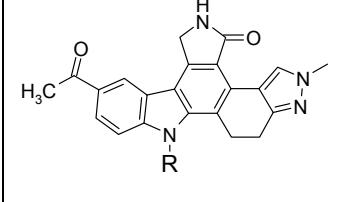
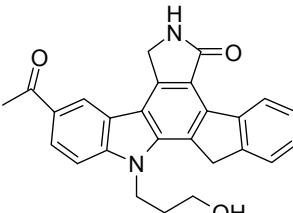
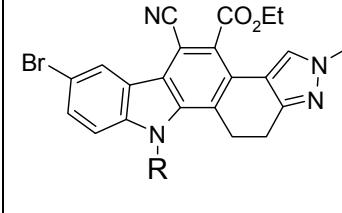
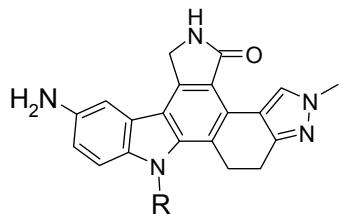
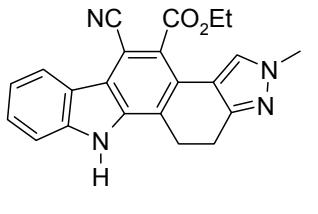
Las rutas generales para preparar los ejemplos representados en las Tablas 1-3 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-18. Los compuestos intermedios utilizados para preparar los ejemplos y sus datos espectrales de masas se muestran en la Tabla B. Los reactivos y materiales de 40 partida están disponibles en el comercio, o son sintetizados fácilmente por técnicas bien conocidas por una

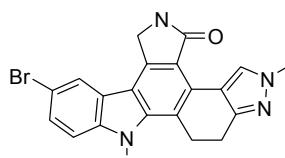
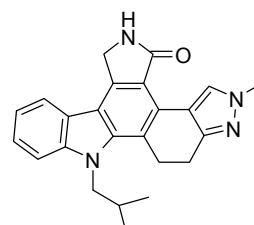
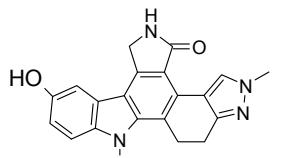
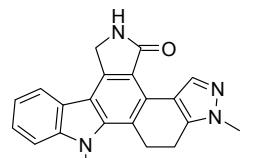
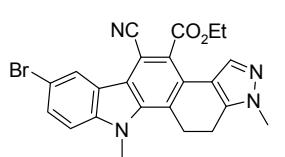
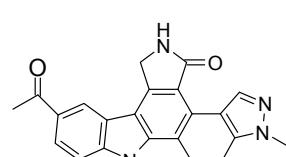
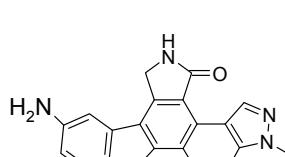
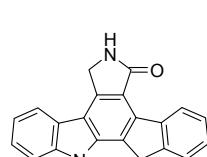
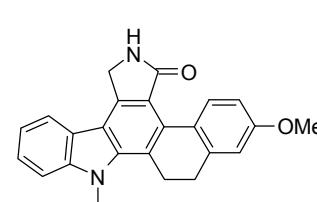
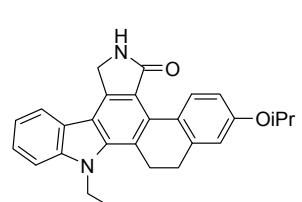
persona con experiencia ordinaria en la técnica. Se contempla que todos los procesos descritos en asociación con la presente invención pueden llevarse a la práctica en cualquier escala, con inclusión de las escalas de miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o la escala industrial comercial. Todos los sustituyentes en los esquemas de síntesis, a no ser que se indique otra cosa, son como se ha
5 definido previamente.

Tabla B

I-1 399 (M + 1)		I-2 485 (M + 1)	
I-3 448 (M + 1)		I-4 355 (M + 1)	
I-5 439 (M + 1)		I-6 427 (M + 1)	
I-7 428 (M + 1)		I-8 568 (M + 1)	
I-9 490 (M + 1)		I-10 461 (M+)	
I-11 390 (M + 1)		I-12 580 (M + 1)	

I-13 369 (M + 1)		I-14 399 (M + 1)	
I-15 414 (M + 1)		I-16 504 (M + 1)	
I-17 464 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-20 329 (M + 1)	
I-21 399 (M + 1)		I-22 504 (M + 1)	
I-24 371 (M + 1)			

I-25 399 (M + 1)		I-26	 427 (M + 1) 413 (M + 1) 413 (M + 1) 427 (M + 1) 399 (M + 1) 385 (M +) 442 (M + 1) 468 (M + 1) 524 (M + 1) 26-1: <u>R</u> 26-1: i-butilo 26-1: i-propilo 26-3: propilo 26-4: butilo 26-5: etilo 26-6: metilo 26-7: CH ₂ CH ₂ NMe ₂ 26-8: CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ 26-9: (CH ₂) ₆ NC ₄ H ₈
I-27 411 (M + 1)		I-28	 28-1: <u>R</u> 28-1: i-propilo 28-2: propilo 28-3: ciclopentilo 28-4: i-butilo
I-29 386 (M + 1) 386 (M + 1) 400 (M + 1)		I-30 370 (M + 1)	

I-31 464 (M + 1)	 31-1: R ciclopentilo 31-2: i-butilo	I-32 385 (M + 1)	
I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 33-1: R etilo 33-2: i-butilo 33-3: i-propilo 33-4: propilo	I-34 329 (M + 1)	
I-35 492 (M + 1)		I-38 427 (M + 1)	
I-37 400 (M + 1)		I-40 311 (M + 1)	
I-41 399 (M + 1)		I-42 411 (M + 1)	

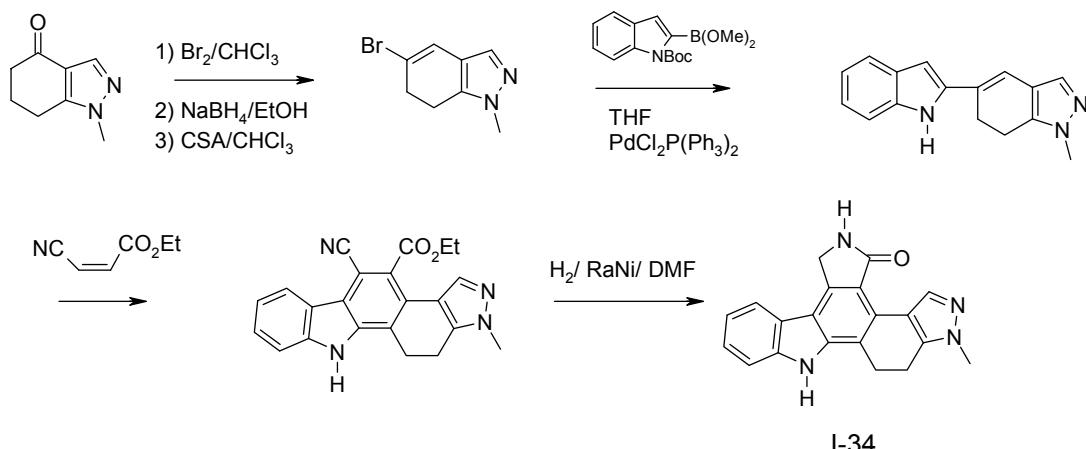
Los procedimientos generales para preparar los pirrolocarbazoles de la presente invención se describen en las Patentes U.S. Núms. 5.705.511 ("la patente '511") y 6.630.500, PCT Publ. No. WO 00/47583, J.

5 *Heterocyclic Chemistry*, 2001, 38, 591, y *J. Heterocyclic Chemistry*, 2003, 40, 135. En general, el nitrógeno

lactámico o los grupos alcohol intermedios de los compuestos intermedios reseñados en la Tabla B pueden protegerse con grupos tales como acetilo, sililo sustituido, bencilo, Boc, o dimetoxibenzhidrol.

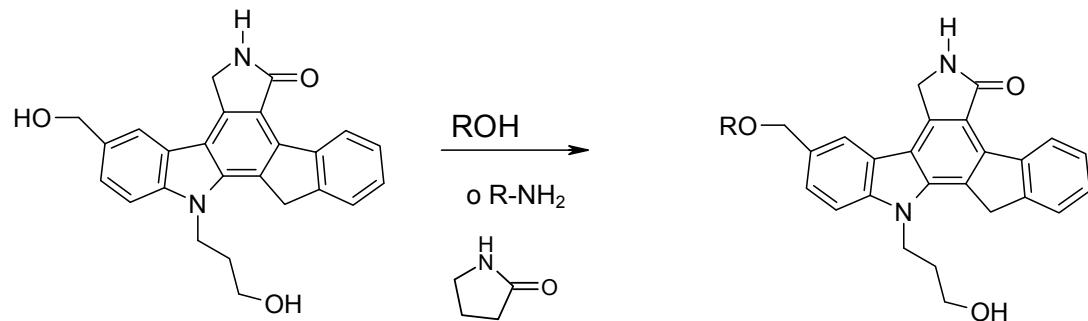
El compuesto intermedio I-20 que contiene un anillo F de 2-metil-pirazol, utilizado para preparar los ejemplos de la Tabla 2 se preparó a partir de la β -cetona, 2-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-indazol-5-ona (Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; *Heterocycles*, 1991, 32, 41) utilizando métodos descritos en la patente '511 y en J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135.

Esquema 1.



Como se muestra en el Esquema 1, los derivados de N1-metil-pirazol de la Tabla 3 se prepararon a partir de la 1-metil- α -cetona (*J. Chem. Res.*, **1986**, 1401). Los compuestos intermedios de N2-metil-pirazol se prepararon de acuerdo con procedimientos en *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, 19, 1355.

Esquema 2.



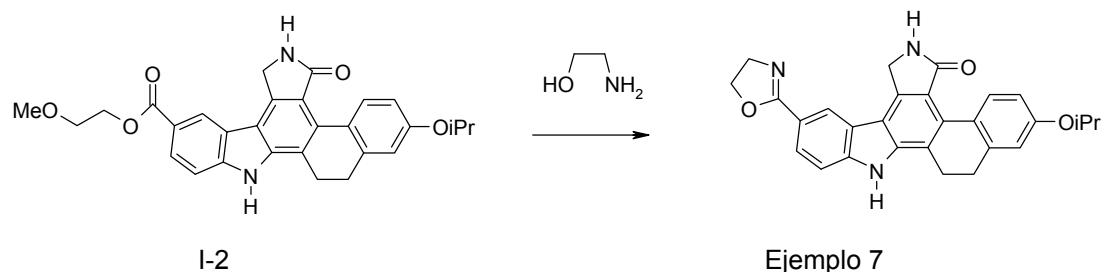
1-1

Ejemplos 1-6

Como se reseña en el Esquema 2, los Ejemplos 1-6 pueden prepararse a partir del compuesto intermedio I-1 por conversión del grupo hidroximetilo, utilizando anhídrido trifluoroacético, en un compuesto intermedio pertrifluoroacetato activado. Este compuesto intermedio puede hacerse reaccionar ulteriormente *in situ* con un alcohol, amina o amida para producir el producto apropiado. En ciertos casos, el alcohol puede servir como el disolvente, y en caso contrario disolventes adecuados incluyen también cloruro de

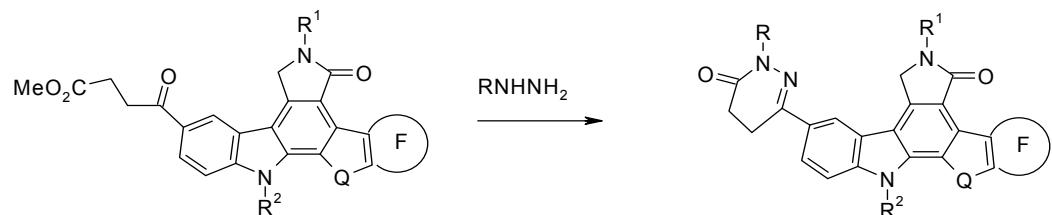
metileno, dicloroetano o tolueno. Los compuestos intermedios hidroximetilados pueden prepararse fácilmente por reducción del aldehído o éster intermedio correspondiente como se describe en la Patente U.S. No. 6.630.500 y en esta memoria. Alternativamente, los derivados se pueden preparar por tratamiento del compuesto intermedio hidroximetilado I-1 con un catalizador ácido, tal como ácido canfósulfónico, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico, en presencia del alcohol apropiado en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o diclorometano.

Esquema 3.



Como se reseña en el Esquema 3, los derivados heterocicloalquilo se pueden preparar por reacción del éster intermedio I-2 con etanolamina. Los amino-alcoholes de cadena más larga, tales como 3-aminopropanol y 4-aminobutanol, producen los grupos heterocicloalquilo correspondientes de 6 ó 7 miembros expandidos en el anillo. La etileno-diamina y las aminas de cadena alquílica más larga pueden utilizarse para producir los derivados de heterocicloalquilo diamínicos de imidazolina y expandidos en el anillo análogos.

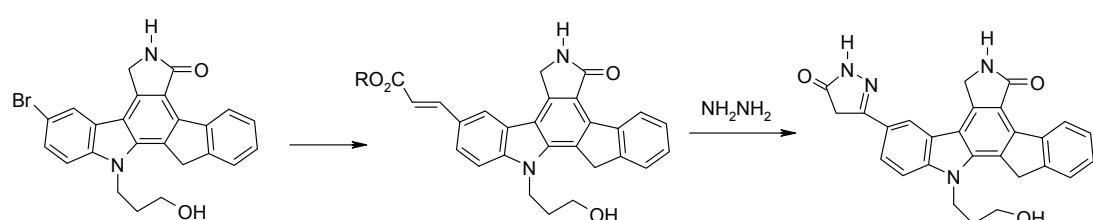
Esquema 4.



Ejemplos 9-11, 328, 329

Como se reseña en el Esquema 4, los Ejemplos 9-11 y 328-329 se prepararon por reacción de un cetoéster intermedio apropiado, preparado utilizando reacciones de acilación estándar Friedel-Crafts (descritas en la Patente U.S. No. 6.630.500 y en esta memoria) con una hidracina o un derivado de hidracina N sustituido.

25 Esquema 5

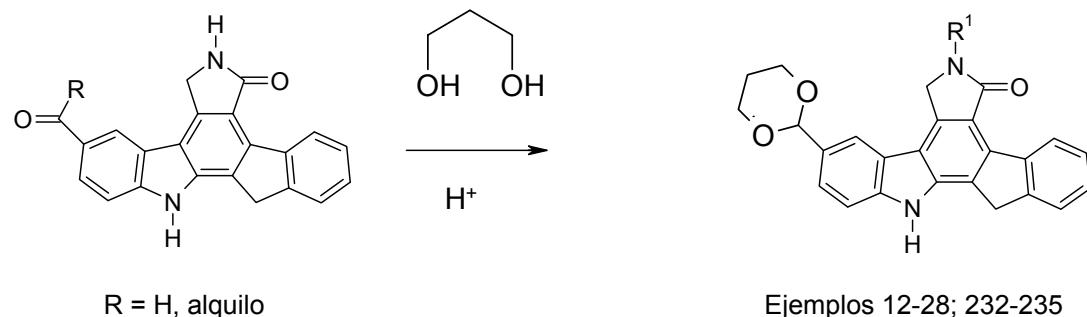


Comp. intermedio I-3

Ejemplo 8

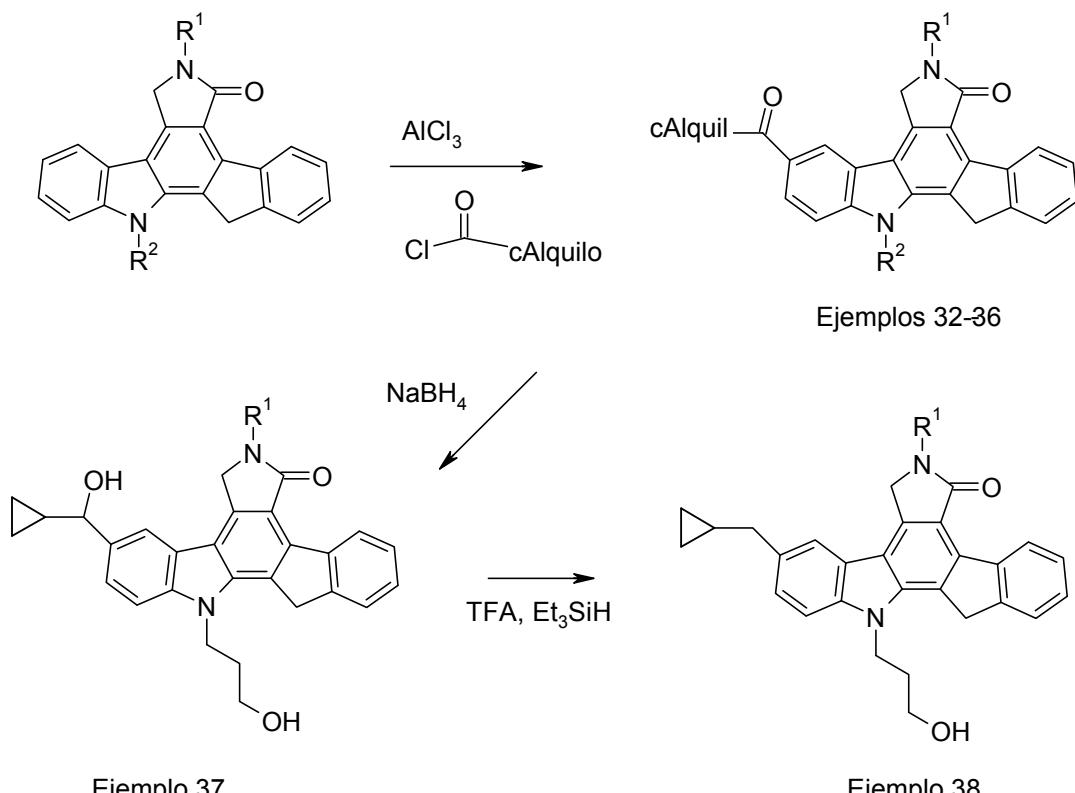
Como se reseña en el Esquema 5, el Ejemplo 8 se preparó a partir del éster α,β -insaturado (preparado por una reacción de Heck con acrilato de etilo, descrita en la patente '511) con hidracina. Puede utilizarse un derivado de hidracina N-sustituido para producir el derivado N-sustituido.

5 **Esquema 6.**



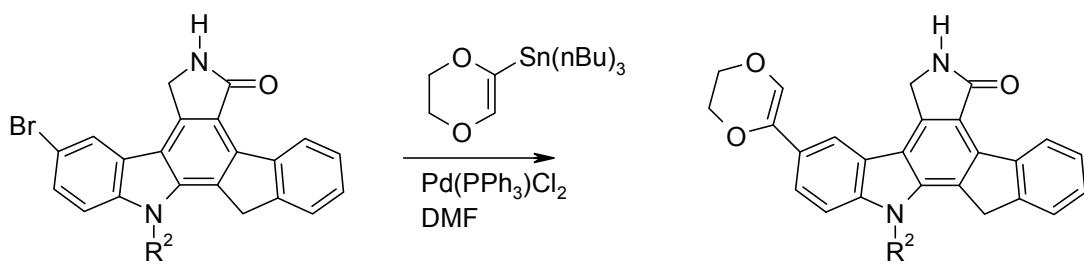
Como se reseña en el Esquema 6, el acetal cíclico y el tioacetal cíclico de los Ejemplos 12-28 y 232-10 235 se prepararon por reacción de un compuesto intermedio de aldehído o alquil-cetona con un reactivo de ω -diol, di-tiol o hidroxi-tiol y un catalizador ácido tal como CSA o ácido p-toluenosulfónico en un disolvente aprótico adecuado tal como tolueno, benceno o MMP. El reactivo diol o ditiol puede tener sustituciones en la cadena alquílica tal como en los Ejemplos 14, 15, 18-24 y 28. Los derivados tiol pueden convertirse en sulfóxidos o sulfonas utilizando reactivos oxidantes estándar tales como peróxido de hidrógeno o mCPBA.

15 **Esquema 7.**



Como se define en el Esquema 7, se pueden preparar derivados de cicloalquil- y heterocicloalquilcetona y derivados de cicloalquil-alquil y heterocicloalquil-alquilo, tales como en los Ejemplos 32-38 por tratamiento del pirrolocarbazol apropiado con un cloruro de ácido, ácido carboxílico, anhídrido mixto carboxílico-sulfónico o anhídrido mixto de ácido carboxílico apropiado, en presencia de un catalizador ácido de Lewis tal como AlCl_3 o FeCl_3 en un disolvente tal como cloruro de metileno, dicloroetano, nitrometano, nitrobenceno o disulfuro de carbono. La cetona resultante puede reducirse al alcohol utilizando agentes reductores estándar tales como borohidruro de sodio (como en el Ejemplo 37) o LiAlH_4 . El grupo hidroxi de los cicloalquil- o heterocicloalquil-alcoholes puede reemplazarse con hidrógeno por tratamiento con ácido trifluoroacético y trietyl-silano (como en los Ejemplos 38 y 309) en cloruro de metileno.

10 Esquema 8.

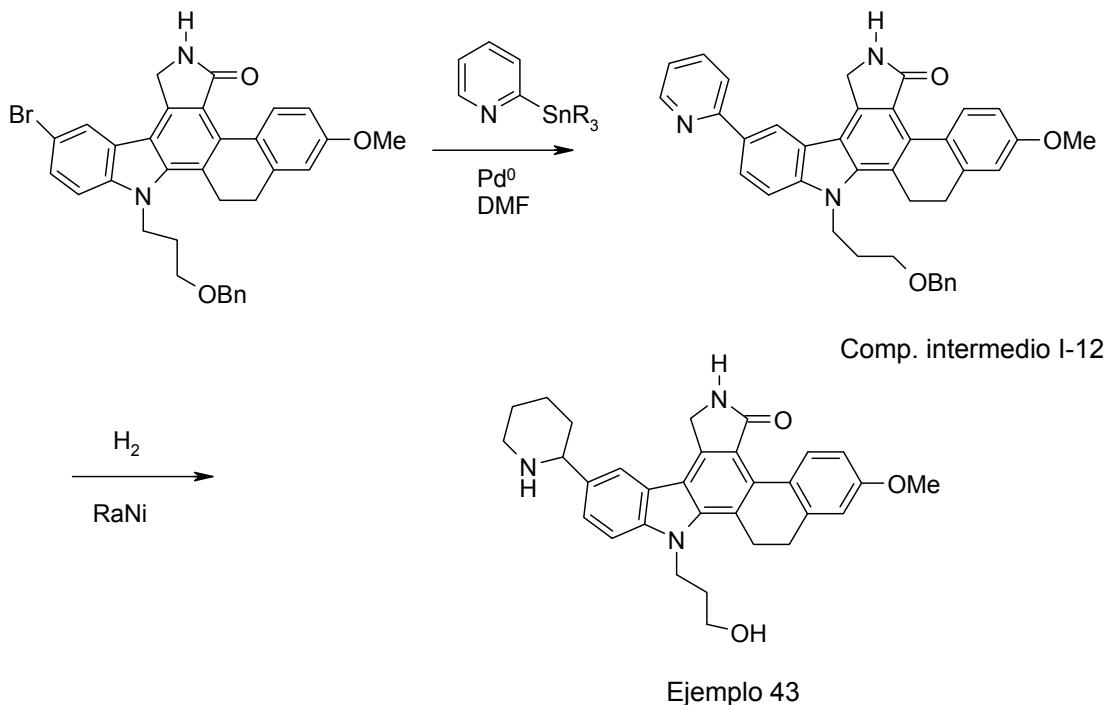


Comps. Intermedios I-9 – I-11

Ejemplos 39-42

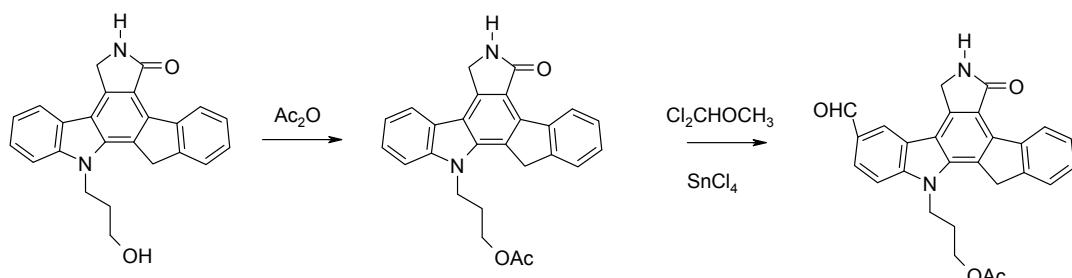
El Esquema 8 reseña una ruta para derivados de heterocicloalquenilo, tal como en los Ejemplos 39-42. El alqueno puede reducirse ulteriormente por métodos químicos estándar o hidrogenación catalítica para dar el derivado heterocicloalquilo correspondiente.

Esquema 9.

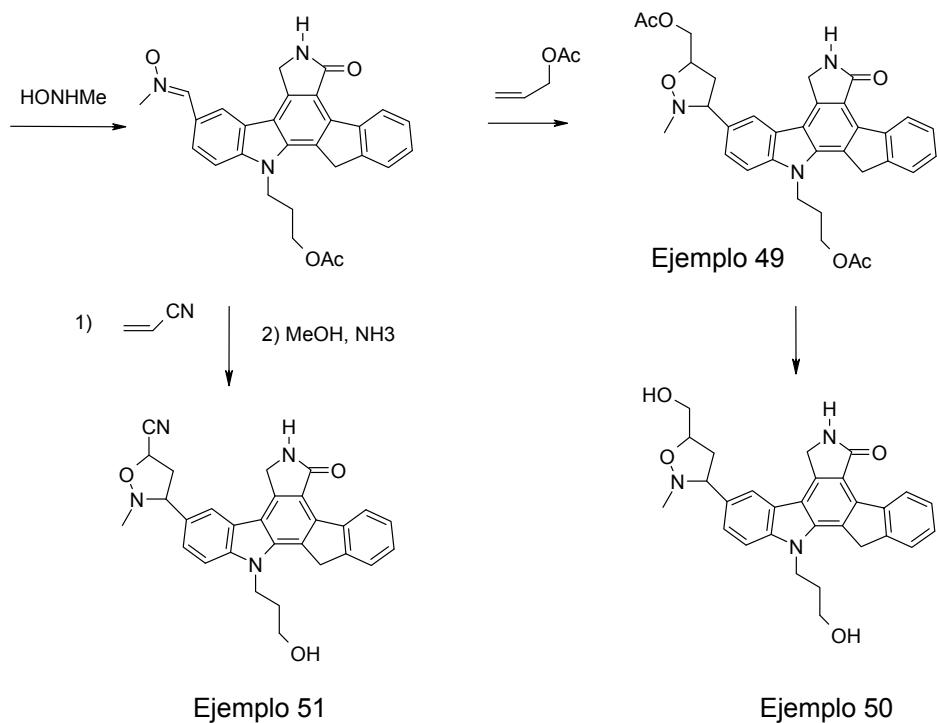


El Esquema 9 reseña una ruta para la preparación de derivados de 2-, 3-, o 4-piperidinilo sustituidos o insustituidos, tales como el Ejemplo 43. A partir del compuesto intermedio I-12, el anillo de piridilo puede reducirse catalíticamente al piperidilo saturado utilizando un catalizador de níquel Raney. Alternativamente, utilizando los métodos descritos para los Ejemplos 44 y 45, el piperidinilo puede incorporarse por reacciones de acoplamiento de Stille o Suzuki utilizando el piperidinil-estannano o borato apropiado y seguido por una reducción al piperidinilo saturado. El nitrógeno de piperidinilo puede alquilarse por reacciones estándar de alquilación como se describen para los Ejemplos 46-48. Pueden utilizarse también técnicas estándar de acoplamiento de arilo o heteroarilo de Stille y Suzuki para preparar derivados heterocicloalquil-arilo condensados.

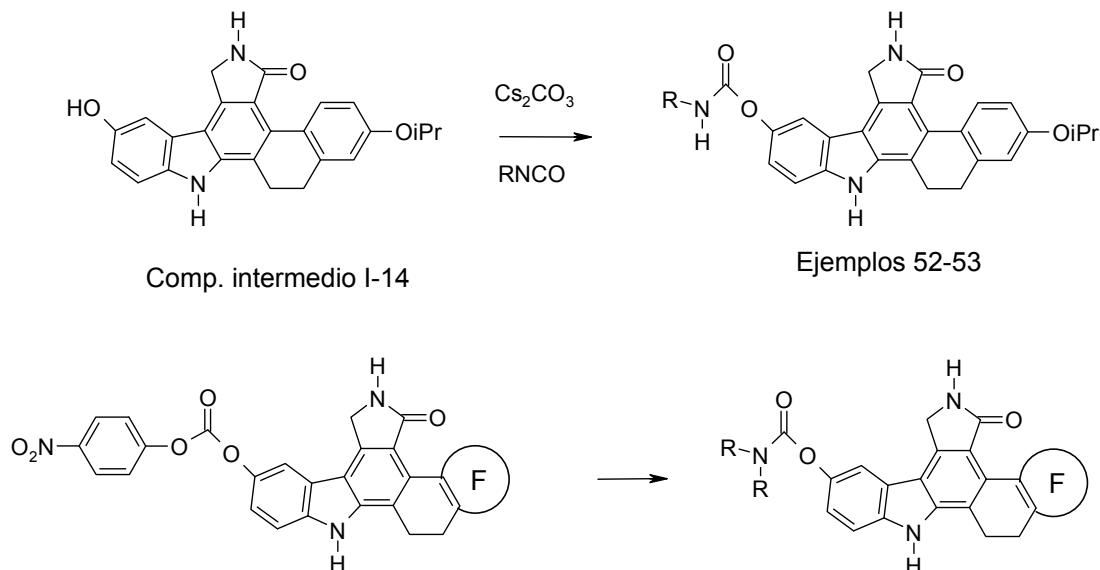
10 Esquema 10.



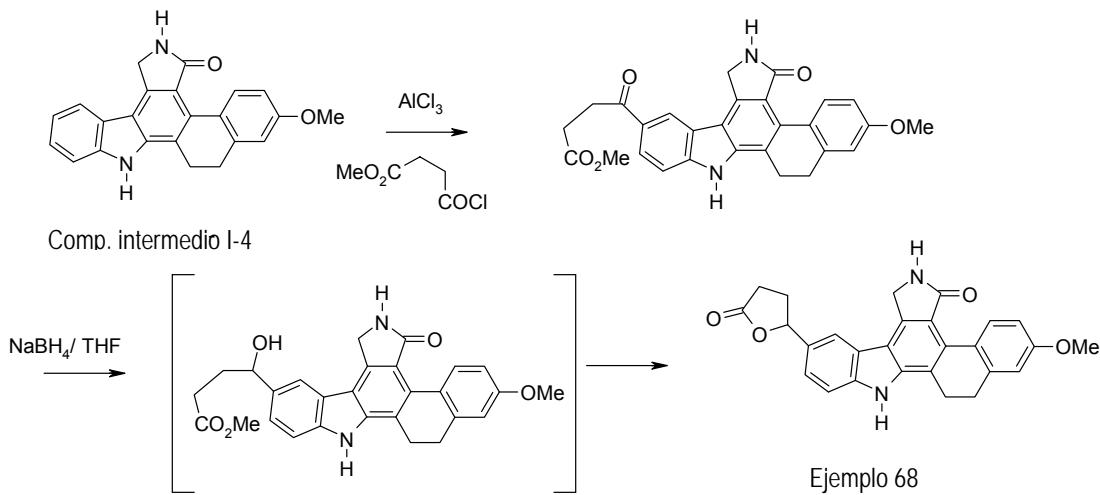
Comp. intermedio I-13



El Esquema 10 reseña rutas para la preparación de los Ejemplos 49-51 utilizando metodologías 15 estándar.

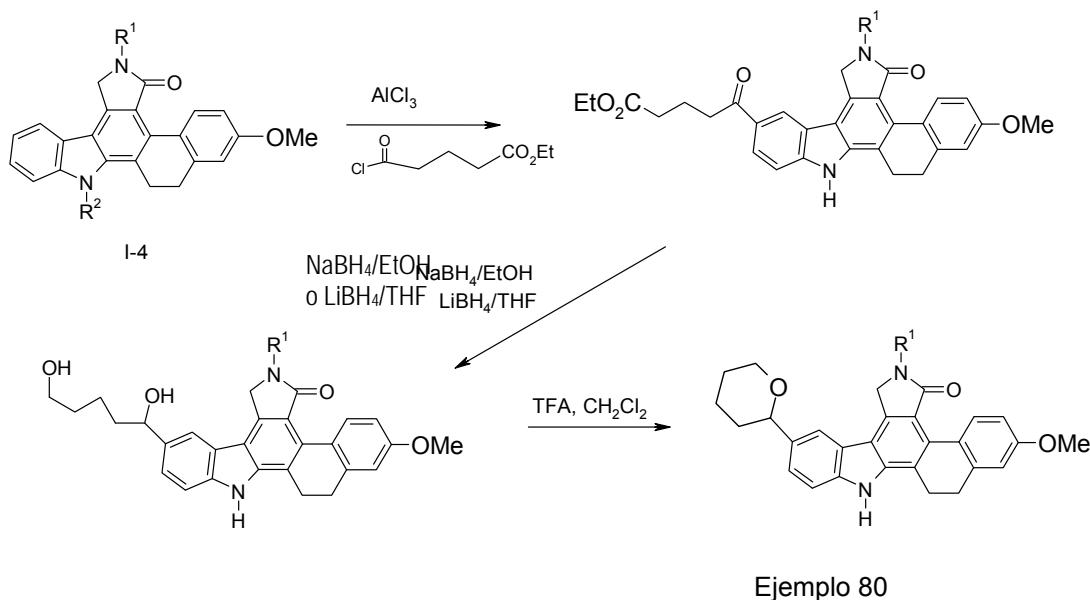
Esquema 11.

El Esquema 11 reseña la ruta para preparar derivados de tipo carbamato, tales como los Ejemplos 52-53, y 5 404-422. Un método alternativo para preparar carbamatos disustituidos en N,N utilizaba un compuesto intermedio de nitrofenil-carbonato que puede tratarse con diversas aminas primarias o secundarias. Análogamente, pueden prepararse derivados de urea, O-carbamato, y N-carbamato por reacción del compuesto intermedio apropiado de amina o fenol con un isocianato o cloroformiato o a partir del 10 nitrofenilcarbonato, nitrofenilcarbamato o triclorometilcarbonilo apropiado (véase *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3733-3735). Derivados éter, tales como los Ejemplos 60-67, se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios fenólicos utilizando métodos estándar de alquilación conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica.

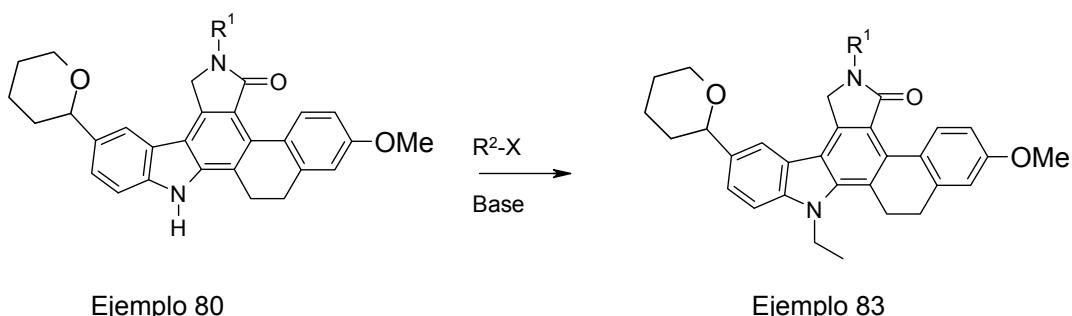
Esquema 12.

El Esquema 12 muestra un proceso para la preparación de derivados de heterocicloalquil-lactona, tales como los Ejemplos 68, y 70-74. El ceto-éster intermedio se redujo a un hidroxil-éster intermedio, que se cicla para dar la lactona.

Esquema 13.

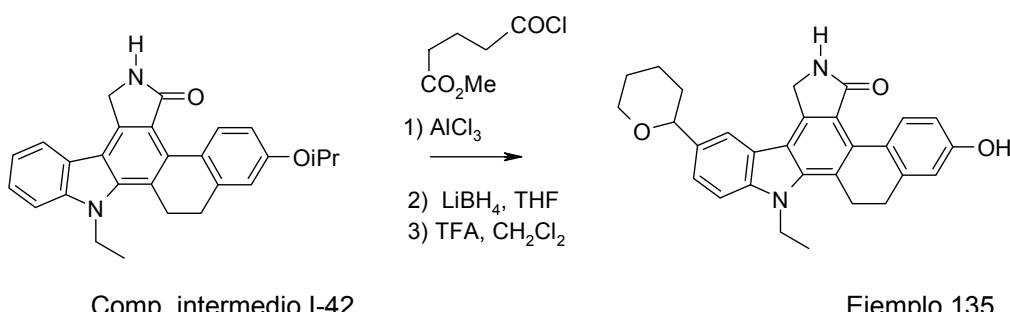


Esquema 14.



10

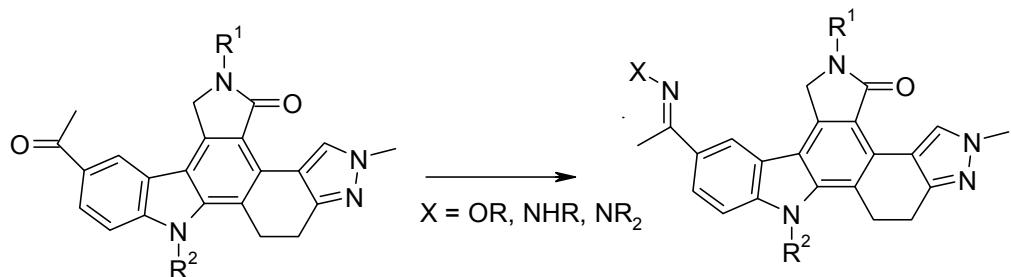
Esquema 15.



Los Esquemas 13-15 reseñan preparaciones para derivados de éteres cíclicos. El grupo éter cíclico se instaló por la formación de un compuesto intermedio ceto-éster preparado a partir de una reacción de acilación estándar de tipo Friedel-Crafts (descrita en la Patente U.S. No. 6.630.5000 y en esta memoria). El espaciador alquilo entre el clorocarbonilo y el éster puede estar sustituido o insustituido. El cetoéster se redujo luego al diol intermedio utilizando LiBH₄ en THF o NaBH₄ en etanol. El anillo puede cerrarse por

tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en diclorometano o dicloroetano. Como se muestra en el Esquema 14, el grupo R² podría incorporarse después de la instalación del éter cíclico utilizando una base y un electrófilo, como se muestra en el Esquema 15, el grupo R² puede instalarse en primer lugar, seguido por formación del anillo de éter cíclico.

5 **Esquema 16.**

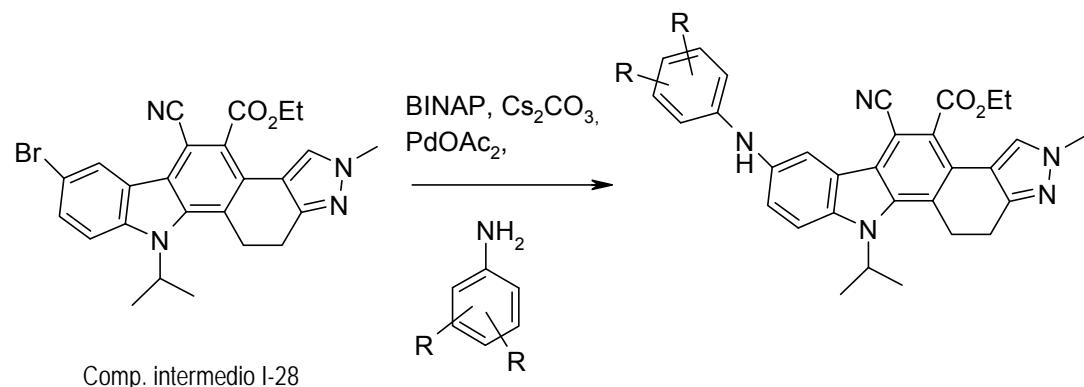


Comps. intermedios I-24 – I-27

Ejemplos 29, 169, 236-286, 277-300

El Esquema 16 reseña la preparación de derivados oxima e hidrazone (tales como los Ejemplos 29, 169, 236-286, y 277-300) a partir del aldehído o cetona apropiado utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

10 **Esquema 17.**

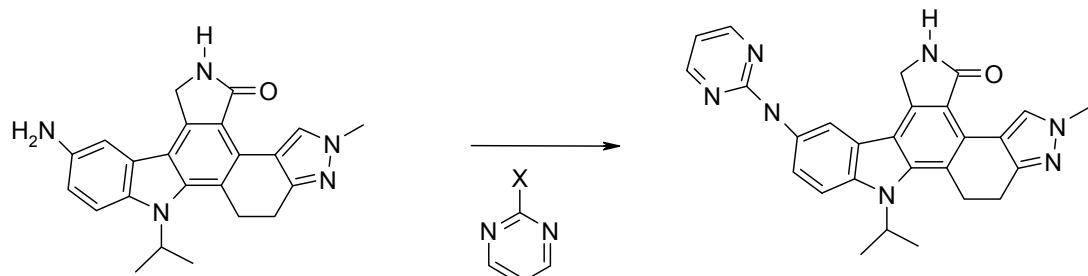


Comp. intermedio I-28

Ejemplos 287-306

15 El Esquema 17 muestra la preparación de derivados de arilaminas, tales como los Ejemplos 287-306. El reactivo aril-amina se acopla con el compuesto intermedio bromado seguido por formación de lactama utilizando níquel Raney e hidrógeno en DMF/MeOH.

Esquema 18.



Comp. intermedio I-29

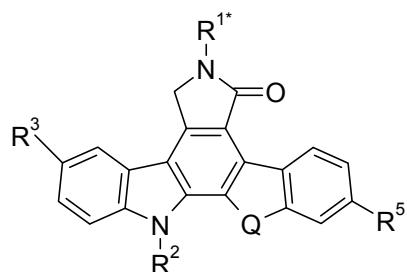
Ejemplo 309

El Esquema 18 muestra una ruta para la preparación de derivados de heteroarilaminas, tales como los Ejemplos 309-318. Los aminocompuestos intermedios I-29 y I-37 se prepararon por alquilación de los ciano-ésteres apropiados con el yoduro o bromuro de alquilo apropiado, seguido por nitración, y reducción subsiguiente con níquel Raney para proporcionar la amino-lactama. La reacción del compuesto intermedio de amino-lactama con un bromuro o cloruro de heteroarilo apropiado produjo los compuestos deseados.

Ejemplos

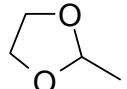
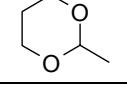
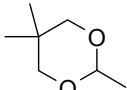
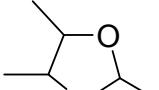
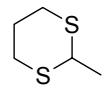
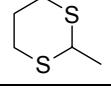
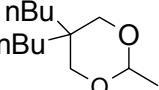
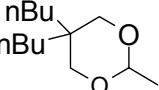
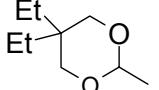
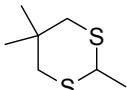
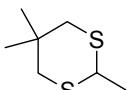
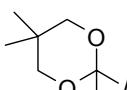
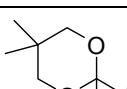
Otras características de la invención resultarán evidentes en el curso de las descripciones siguientes de realizaciones ilustrativas que se muestran en las Tablas 1-3 siguientes. Los compuestos de las Tablas 1-3 exhiben actividad en las dianas descritas en esta memoria a concentraciones comprendidas entre 0,1 nM y 10 µM. Estos ejemplos se dan para ilustración de la invención y no deben interpretarse como limitantes de la misma.

15 Tabla 1



*R¹ es H a no ser que se indique otra cosa

Ej. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
1 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
2 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
3 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
4 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
5 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
6 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
7		H	CH ₂ CH ₂	OMe
8 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
9		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
10		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
11		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

12 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
13 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
14 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
15 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
16 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
17 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
18 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
19 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
20 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
21 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
22 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
23 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
24 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H

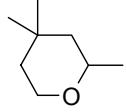
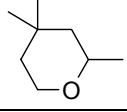
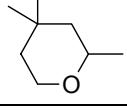
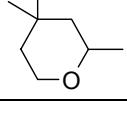
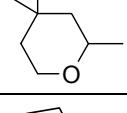
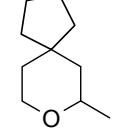
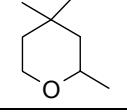
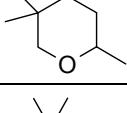
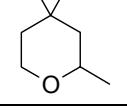
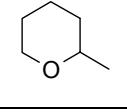
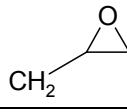
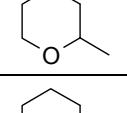
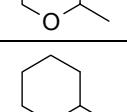
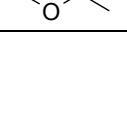
25 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
26 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
27 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
28		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
29		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
30	N≡C-N(H)CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
31		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
32		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
33 [†]		H	CH ₂	H
34 [†]		H	CH ₂	H
35 [†]		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
36 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)-ciclopropilo	CH ₂	H
37 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
38 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
39 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)-CH ₃	CH ₂	H

40 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
41		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
42 [†]		H	CH ₂	H
43		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
44 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
45 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
46 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
47 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
48 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
49 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCO-CH ₃	CH ₂	H
50 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
51 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
52		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
53		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr

54		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
55		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenilo) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
56		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
57		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenilo) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
58		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
59	F	H	CH ₂ CH ₂	
60		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
61	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
62	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
63	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
64	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O-CH(CO ₂ Me) ₂
65	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH[(CH ₂) ₃ -OEt] ₂
66	H		CH ₂ CH ₂	
67	H	H	CH ₂ CH ₂	
68 [†]		(CH ₂) ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃	CH ₂	H

69		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
70		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
71		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
72		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
73		Et	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
74 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
75		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
76 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
77 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
78 [†]		H	CH ₂	H
79 [†]		H	CH ₂	H
80		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
81		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

82		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
83		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
84		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	isómero simple (-)			
85		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	isómero simple (+)			
86 [†]		H	CH ₂	H
87 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
88 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
89 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
90 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
91 [†]		H	CH ₂	H
92 [†]		CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
93 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
94 [†]		CH ₃	CH ₂	H

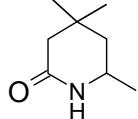
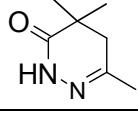
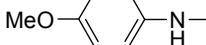
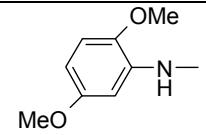
95 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
96 [†]		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂	H
97 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
98 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
99 [†]		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂	H
100		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
101		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
102		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
103		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
104			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
105		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
106		(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
107		(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

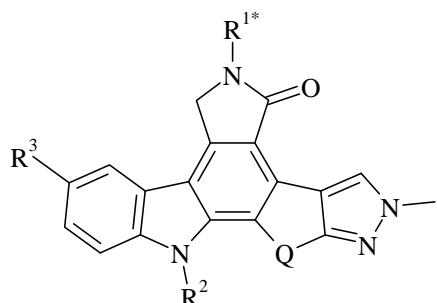
108		(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
109		(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
110		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
111		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
112		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTHP	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
113		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
114		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
115			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
116		 *y R ¹ es 	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
117		CH ₂ CH=CHEt	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
118		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
119		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
120		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

121		CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
122			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
123		CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
124		(CH ₂) ₃ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
125		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
126		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
127		(CH ₂) ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
128		(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
129		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
130		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
131		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
132			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
133		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

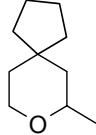
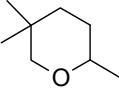
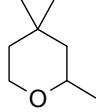
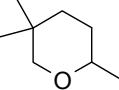
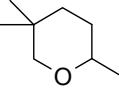
134		H	CH ₂ CH ₂	OH
135		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OH
136		H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
137		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
138		H	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
139		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
140		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OEt
141		H	CH ₂ CH ₂	
142		H	CH ₂ CH ₂	
143		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CN
144		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
145		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ -CH=CH ₂
146		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ -CH=CH ₂
147		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
148		(CH ₂) ₄ CN	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
149		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr

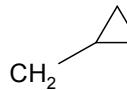
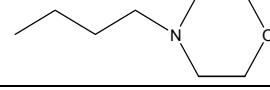
150		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ *R^1 \text{ es Me} \end{matrix}$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
151		CH_3	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
152		$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
153			CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
154		CH_2CH_3	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
155		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
156		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
157		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
158			CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
159		H	CH_2CH_2	OH
160		CH_3	CH_2CH_2	OMe
161		CH_2CH_3	CH_2CH_2	OEt
162		H	CH_2CH_2	OEt
163		H	CH_2CH_2	O <i>Pr</i>
164		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
165		CH_2CH_3	CH_2CH_2	$\text{O}^{\text{i}}\text{Pr}$
166		H	CH_2CH_2	OCH_3

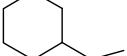
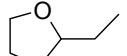
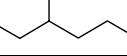
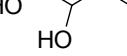
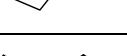
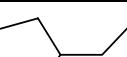
167 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
168 [†]		H	CH ₂	H
169 [†]		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
170		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
171		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

[†] = Ejemplo Comparativo**Tabla 2***R¹ es H a no ser que se indique otra cosa

Ej. No.	R ³	R ²	Q
172		H	CH ₂ CH ₂
173		H	CH ₂ CH ₂

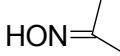
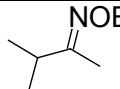
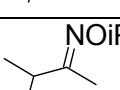
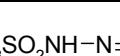
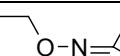
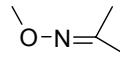
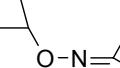
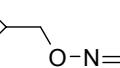
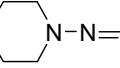
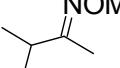
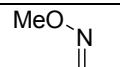
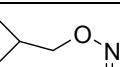
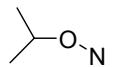
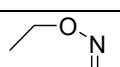
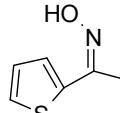
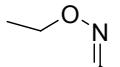
174		H	CH ₂ CH ₂
175		H	CH ₂ CH ₂
176		H	CH ₂ CH ₂
177		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
178		(CH ₂) ₃ CN	CH ₂ CH ₂
179		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
180		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
181		CH ₃	CH ₂ CH ₂
182		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂
183		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
184		CH ₂ CH ₂ OEt	CH ₂ CH ₂
185		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
186		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
187			CH ₂ CH ₂

188		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
189		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
190		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂
191		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂
192			CH ₂ CH ₂
193		CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
194		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃	CH ₂ CH ₂
195		CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
196			CH ₂ CH ₂
197		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
198	 isómero simple	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
199	 isómero simple	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
200		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
201		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂

202	 isómero simple	iPr	CH ₂ CH ₂
203	 isómero simple	iPr	CH ₂ CH ₂
204	 isómero simple		CH ₂ CH ₂
205	 isómero simple		CH ₂ CH ₂
206		CH ₂ CH=CM ₂	CH ₂ CH ₂
207			CH ₂ CH ₂
208		CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ CH ₂
209		* R ¹ es C(=O)CH ₃ ^H	CH ₂ CH ₂
210			CH ₂ CH ₂
211			CH ₂ CH ₂
212			CH ₂ CH ₂
213			CH ₂ CH ₂
214			CH ₂ CH ₂
215			CH ₂ CH ₂

216			CH ₂ CH ₂
217	 isómero simple	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
218	 isómero simple	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
219		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂
220		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
221		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
222		CH ₃	CH ₂ CH ₂
223		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
224		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
225			CH ₂ CH ₂
226		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
227		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂

228		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
229		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
230		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
231		CH ₂ CH ₂ CH ₃ CN	CH ₂ CH ₂
232		*R ¹ es C(=O)CH ₃ H	CH ₂ CH ₂
233		H	CH ₂ CH ₂
234		*R ¹ es C(=O)CH ₃ H	CH ₂ CH ₂
235		H	CH ₂ CH ₂
236		H	CH ₂ CH ₂
237		H	CH ₂ CH ₂
238		H	CH ₂ CH ₂
239		H	CH ₂ CH ₂
240		H	CH ₂ CH ₂
241		H	CH ₂ CH ₂

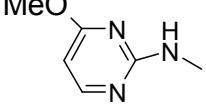
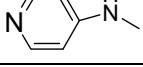
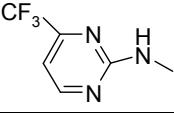
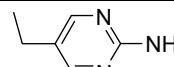
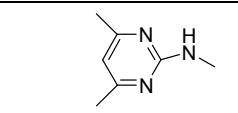
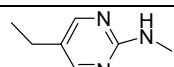
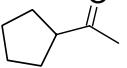
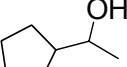
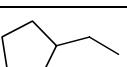
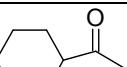
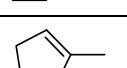
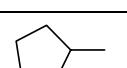
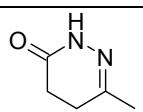
242		H	CH ₂ CH ₂
243		H	CH ₂ CH ₂
244		H	CH ₂ CH ₂
245		H	CH ₂ CH ₂
246		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
247		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
248		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
249		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
250		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
251		H	CH ₂ CH ₂
252		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
253		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
254		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
255		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
256		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
257		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

258		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
259		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
260		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
261		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
262		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
263		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
264		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
265		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
266		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
267		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
268		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
269		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
270		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

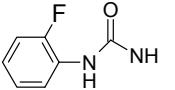
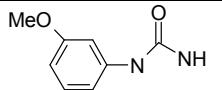
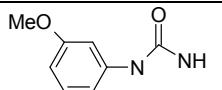
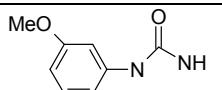
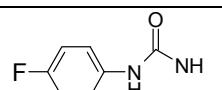
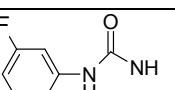
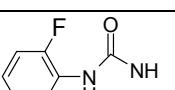
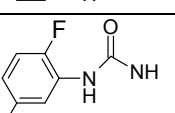
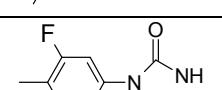
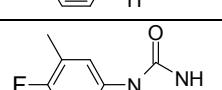
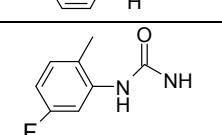
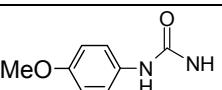
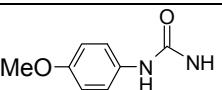
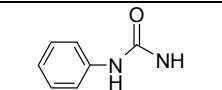
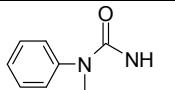
271		CH ₃	CH ₂ CH ₂
272		CH ₃	CH ₂ CH ₂
273		CH ₃	CH ₂ CH ₂
274		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
275		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
276		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
277		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
278		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
279		(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
280		(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
281		(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
282		(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
283		(CH ₂) ₆ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
284		(CH ₂) ₆ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
285		(CH ₂) ₆ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
286		(CH ₂) ₆ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂

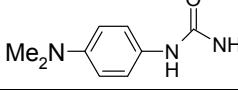
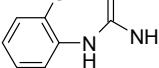
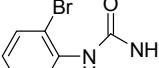
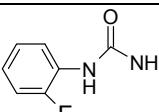
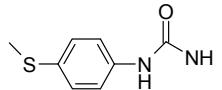
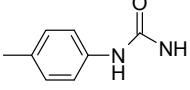
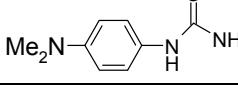
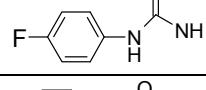
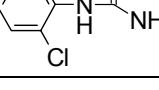
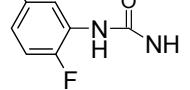
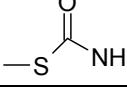
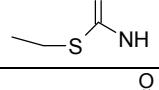
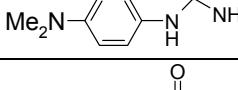
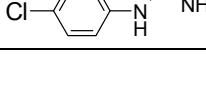
287		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
288		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
289		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
290		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
291		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
292		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
293		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
294		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
295		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
296		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
297		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
298		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

299			CH ₂ CH ₂
300		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
301		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
302		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
303		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
304		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
305		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
306		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
307		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
308		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
309		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
310		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
311		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
312		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

313		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
314		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
315		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
316		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
317		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
318		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
319			CH ₂ CH ₂
320			CH ₂ CH ₂
321		H	CH ₂ CH ₂
322		H	CH ₂ CH ₂
323		H	CH ₂ CH ₂
324		H	CH ₂ CH ₂
325		H	CH ₂ CH ₂
326		H	CH ₂ CH ₂
327		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
328		H	CH ₂ CH ₂

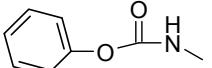
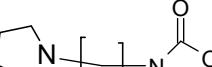
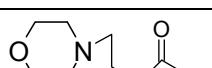
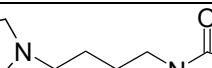
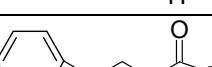
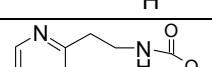
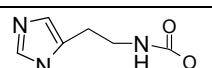
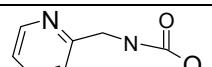
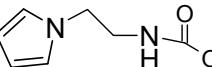
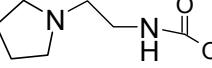
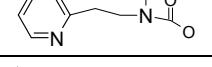
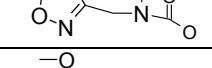
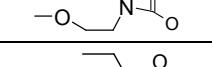
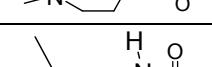
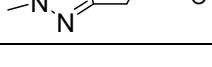
329		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
330		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
331		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
332		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
333		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
334		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
335		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
336		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
337		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
338		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
339		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
340		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
341		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
342		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
343		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

344		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
345		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
346		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
347		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
348		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
349		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
350		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
351		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
352		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
353		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
354		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
355		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
356		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
357		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
358		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

359		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
360		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
361		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
362		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
363		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
364		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
365		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
366		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
367		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
368		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
369		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
370		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
371		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
372		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

373		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
374		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
375		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
376		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
377		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
378		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
379		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
380		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
381		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
382		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
383		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
384		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
385		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
386		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

387		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
388		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
389		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
390		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
391		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
392		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
393		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
394		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
395		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
396		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
397		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
398		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
399		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
400		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
401		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
402		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

403		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
404		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
405		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
406		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
407		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
408		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
409		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
410		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
411		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
412		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
413		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
414		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
415		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
416		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
417		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
418		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

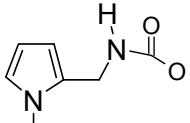
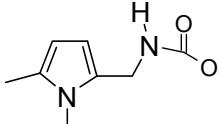
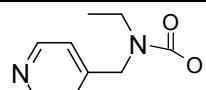
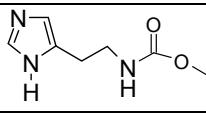
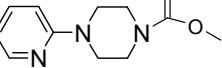
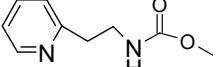
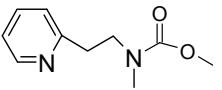
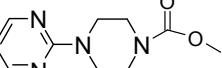
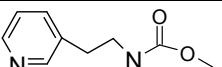
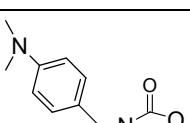
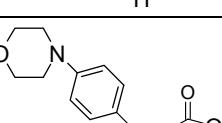
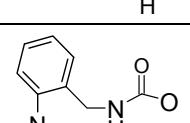
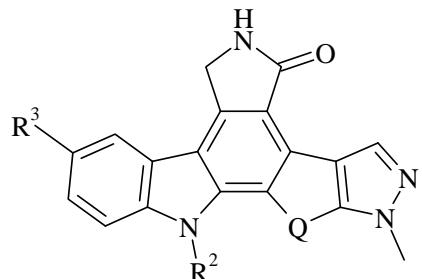
419		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
420		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
421		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
422		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
423		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
424		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
425		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
426		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
427		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
428		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
429		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
430		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

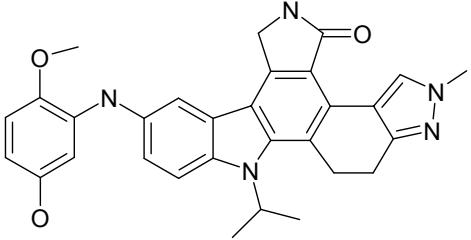
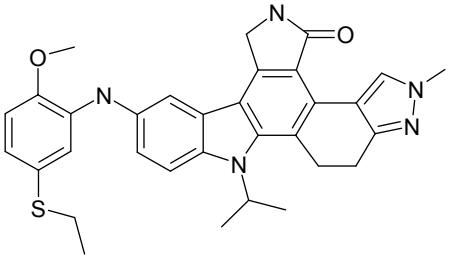
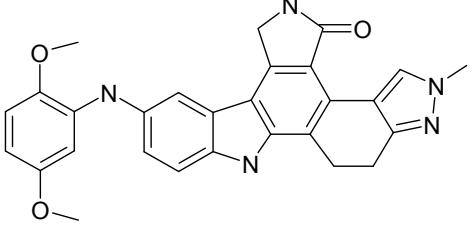
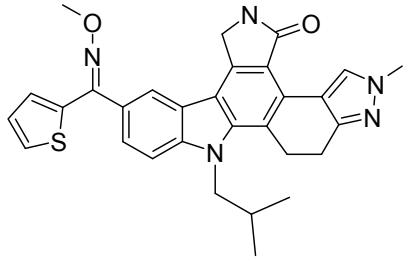
Tabla 3

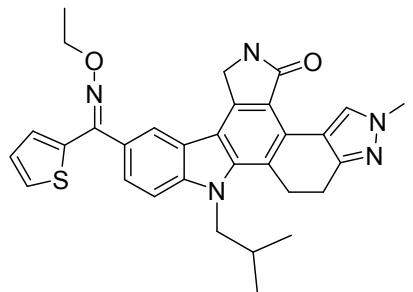
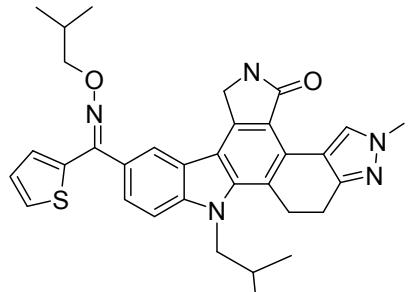
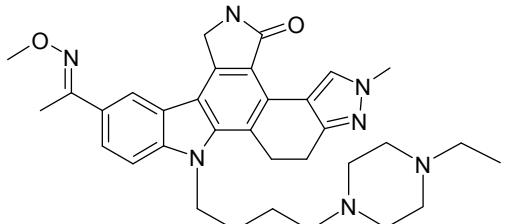
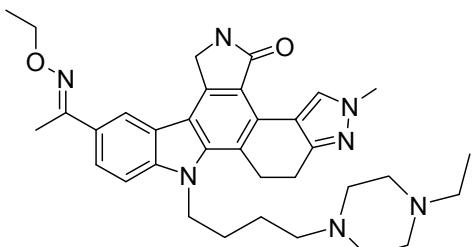
Ej. No.	R ³	R ²	Q
431		H	CH ₂ CH ₂
432		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
433		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
434			CH ₂ CH ₂
435		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
436		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
437		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
438		CH ₃	CH ₂ CH ₂
439			CH ₂ CH ₂
440		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
441		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂

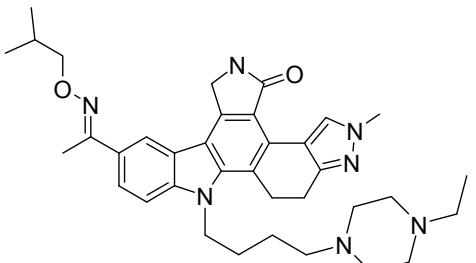
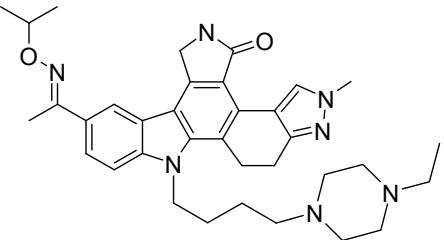
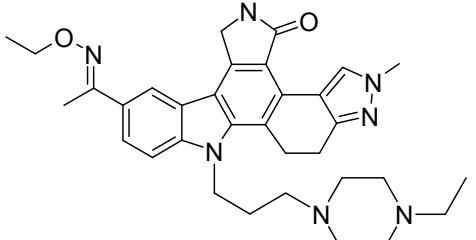
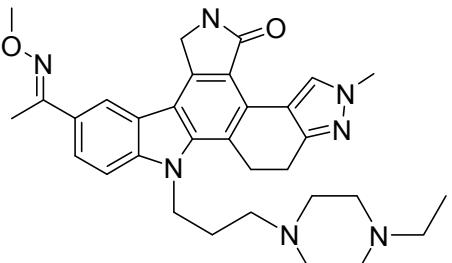
Ej. No.	R ³	R ²	Q
442		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
443		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
444		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
445		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
446		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
447		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
448		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

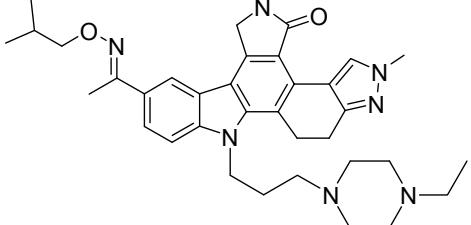
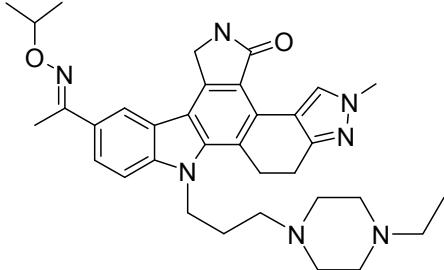
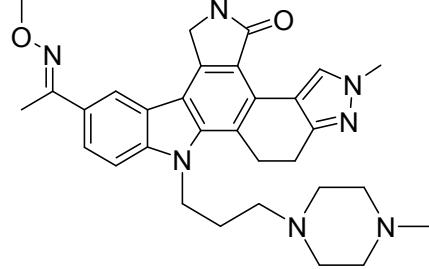
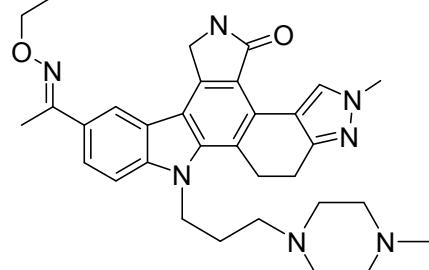
Tabla 4

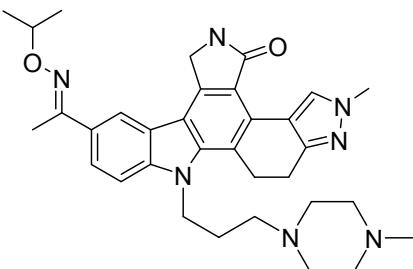
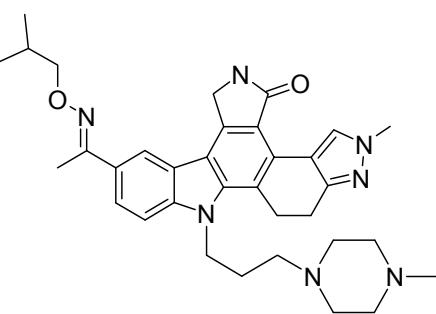
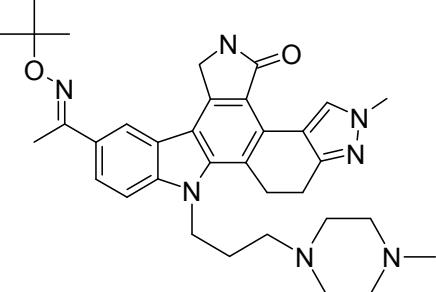
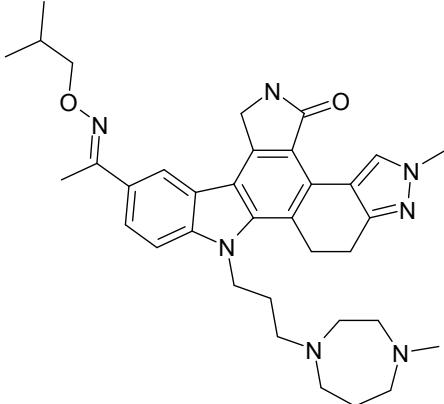
Ejemplo No.	Estructura	MS m/e (M+1)
449		578

450		508
451		552
452		480
453		524

454		538
455		566
456		568
457		582

458		610
459		596
460		568
461		554

462		596
463		582
464		540
465		554

466		568
467		582
468		582
469		610

470		540
471		554

Procedimiento General para los Ejemplos Comparativos 1-3.

A una suspensión del diol intermedio I-1 (1 equivalente) en el alcohol apropiado, o el alcohol apropiado con cloruro de metileno o cloroformo, a la temperatura ambiente en un tubo de reacción se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (1-2 equiv.). El tubo se purgó con nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1-2 horas, se calentó luego a 80°C durante 2-60 h y se monitorizó respecto a la desaparición del material de partida por HPLC. Una vez completada la reacción, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se concentró y se trató por trituración del residuo con éter o recogida del precipitado resultante por filtración o extracción del producto a partir de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado. El producto sólido se purificó por trituración con éter o por cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y hexano.

Ejemplo Comparativo 1. Sólido blanco ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,87 (t, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (m/e) 469 ($M + 1$).

Ejemplo Comparativo 2. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 0,89 (d, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS (m/e) 469 (M + Na).

Ejemplo Comparativo 3. ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,51 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,79 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 7,28-7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67-7,80 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 505 (M+Na)⁺.

Método general para los Ejemplos Comparativos 4-6

A una suspensión bien agitada del diol intermedio I-1 (0,150 g, 0,37 mmol) en 7 ml de cloruro de metileno se añadieron sucesivamente anhídrido trifluoroacético (0,395 g, 1,88 mmoles) y N-metil-morfolina (0,152 g, 1,5 mmoles) a 5°C y en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante 3 h y los disolventes de punto de ebullición bajo se eliminaron a vacío. El sólido se suspendió en 70 ml de acetonitrilo y se añadió el exceso de amina o amida, se calentó luego a reflujo durante 18 h y se eliminó el acetonitrilo a vacío. El material bruto se disolvió en una mixtura de THF y MeOH (relación 1:1, 7 ml) y se trató con 10 ml de solución 0,5M de NaOMe en MeOH. La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h y los disolventes de punto de ebullición bajo se eliminaron a vacío y la mixtura de reacción se extinguíó con agua. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó para proporcionar el sólido bruto. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando MeOH al 5% en cloruro de metileno para obtener el producto puro.

Ejemplo Comparativo 4. ^1H NMR (CD₃)₂SO δ : 1,86-1,99 (m, 2H), 2,0-2,46 (m,m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,35-3,47 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 4H), 4,71-4,73 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 466 (M+1).

Ejemplo Comparativo 5. ^1H NMR (CD₃)₂SO δ : 1,68 (br s, 4H), 1,90-1,92 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 3,09-3,22 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,65-4,74 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 480 (M+1).

Ejemplo Comparativo 6. ^1H NMR (CD₃)₂SO δ : 1,91-193 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,69-4,74 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,46 (d, 1H), 10,76 (S, 1H).

Ejemplo 7. A una solución agitada de etanolamina (43,9 μl , 0,729 mmoles) en THF (4 ml) se añadió hidruro de sodio (17,5 mg, 0,729 mmoles) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mixtura de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió una solución del éster intermedio I-2 (166 mg, 0,243 mmoles) en THF (4 ml). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se extinguíó la mixtura con agua, se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío para dar un residuo amarillo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (70,9 μl , 0,972 mmoles). La mixtura se volvió de color rojo anaranjado y se calentó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mixtura se diluyó con acetato de etilo, se vertió sobre hielo y se neutralizó con carbonato de potasio sólido a pH 9. Se formó un precipitado sólido que se recogió por filtración y se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloroformo para dar un sólido de color amarillento-canela (10,3 mg, rendimiento 10%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,85 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,82 (s,

3H), 4,00 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 424 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 8. Se calentaron el compuesto 3-bromado intermedio I-3 (0,224 g), acrilato de etilo (170 μ l), acetato de Pd(II) (3,5 mg), tri(O)tolilfosfina (18,6 mg), y TEA (0,3 ml) en DMF seca (3,2 ml) a 90°C durante 21 h. El polvo de color gris que se formó se recogió y se diluyó con cloruro de metileno (15 ml), se lavó con ácido cítrico al 2% y solución de NaCl y se secó. La evaporación del disolvente dio una goma de color pardo oscuro, y la trituración dio un sólido anaranjado. La ¹H-NMR exhibió el producto. El vinil-éster intermedio (120 mg) se mezcló con 60 μ l de hidracina, en 200 μ l de etanol y se calentó a 70°C durante 3 h. La goma parda obtenida se diluyó con acetato de etilo. Se desechó una goma de color oscuro que se depositó. La solución en acetato de etilo se evaporó y se obtuvo un sólido esponjoso. La HPLC demostró la presencia de 60% de producto; MS m/e 453 (M+1)⁺.

Ejemplo 9.

Paso A. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,47 g, 0,00353 moles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,43 ml, 0,00353 moles). La reacción se volvió gradualmente homogénea. Se añadió a la mixtura una suspensión de compuesto intermedio I-4 (0,5 g, 0,00141 moles). La mixtura de reacción, de color anaranjado, se calentó a refluo durante una noche. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo, después de lo cual se añadió HCl concentrado. La mixtura se agitó durante 30 min y el sólido se recogió por filtración (0,52 g, rendimiento 79%).

Paso B. A una solución agitada de producto del paso A (40 mg, 0,08 mmoles) en DMF (5 ml) bajo nitrógeno se añadió hidracina (11,7 ml, 0,242 mmoles). La mixtura se calentó a refluo durante una noche y se monitorizó en cuanto a la desaparición del material de partida por HPLC. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar un aceite. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido de color canela (rendimiento 22%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,86 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI): m/e 451 (M+1)⁺.

Ejemplo 10. El éster intermedio producido en el paso A, Ejemplo 9 (110 mg, 0,222 mmoles) disuelto en DMF (3 ml) se puso en un tubo de reacción de vidrio herméticamente cerrado. Se añadió metil-hidracina (35,4 μ l, 0,666 mmoles) a la mixtura de reacción y el tubo se selló y se calentó a 80°C durante 96 horas. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y se eliminó a vacío el disolvente dejando un aceite amarillo. Se añadió agua al aceite y se formó un precipitado que se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando 5% de metanol en cloroformo para dar un sólido de color canela (rendimiento 12%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,50 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,8 (s, 1H); MS (ESI): m/e 465 (M+1)⁺.

Ejemplo 11. Este compuesto se preparó por un método similar al Ejemplo 9 utilizando el éster del paso A (110 mg, 0,259 mmoles) y 2-hidroxietilhidracina (52,6 μ l, 0,777 mmoles). La mixtura de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. Se eliminó el disolvente de reacción a vacío dejando un aceite anaranjado que se purificó por cromatografía TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en cloroformo para

dar un sólido amarillo (38 mg, rendimiento 30%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,56 (dd, 2H), 2,85 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 3,16 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,79 (s, 1H); MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

5 Síntesis del aldehído intermedio I-5.

A una suspensión del indenocarbazol intermedio I-40 (8,0 g, 0,258 moles) en acetonitrilo (300 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió acrilato de etilo (4,19 ml, 0,387 moles) seguido por 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1,93 ml, 0,013 moles). Después de la adición de DBU, cambió el color de la reacción de anaranjado a verde. La mixtura de reacción se calentó a reflujo durante una noche.

10 La mixtura se mantuvo heterogénea a todo lo largo del curso de la reacción y se volvió de color oscuro. Se retiró una pequeña parte alícuota después de 18 h y se recogió el sólido por filtración. La ^1H -NMR de la muestra no mostró material de partida restante alguno. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración. Se lavó el sólido varias veces con acetonitrilo frío y se secó a vacío a 55°C para dar un sólido anaranjado claro (5,4 g, rendimiento 78%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9,72 (t, 3H, J = 6, 8), 2,87 (m, 2H), 3,89 (q, 2H, J = 6,8), 4,49 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 3H), 7,50-7,73 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J = 7,33), 8,56 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, J = 7,33). A una suspensión bien agitada del éster intermedio (10 g, 24,3 mmoles) y 1,1-diclorometil-metiléter (55,6 g, 488 mmoles) en una mixtura de cloruro de metileno (250 ml) y tolueno (40 ml) se añadió cloruro de estaño (IV) (95,1 g, 365 mmoles) (solución 1M en cloruro de metileno). Después de 4,5 horas de reacción a la temperatura ambiente, la reacción se escindió con HCl 2N acuoso (150 ml) y se eliminaron el cloruro de metileno y el tolueno a vacío. Al residuo bruto, se añadió una cantidad adicional de HCl 2N (350 ml) y *t*-butilmetyl-metiléter (200 ml). La suspensión resultante se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante 14 h, se filtró, y se lavó con *t*-butilmetyl-metiléter. El material bruto se suspendió en una mixtura de acetato de etilo (125 ml) y tetrahidrofurano (125 ml) y se agitó durante 14 h a la temperatura ambiente, después de lo cual se filtró y se lavó con acetato de etilo frío para obtener 8,4 g de aldehído (rendimiento 79%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ : 0,98 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,92-5,08 (m, 4H), 7,25-7,45 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); MS m/e 439 (M+1).

Procedimiento general para acetales y tioacetales cíclicos. Ejemplos Comparativos 12-27 y Ejemplo 28

Una mixtura de compuesto intermedio I-5 (0,2 g, 0,45 mmoles), el diol o tiol (>4,5 mmoles), ácido p-toluenosulfónico (0,13 g, 0,68 mmoles) y Amberlyst (1 g) en una mixtura de 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) y tolueno (25 ml) se calentó a reflujo utilizando un aparato Dean-Stark durante 2 días y en atmósfera de argón. La mixtura de reacción se filtró, se lavó con 1-metil-2-pirrolidinona y THF y se concentró luego. El líquido aceitoso se extinguíó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se filtró el sólido, se lavó con agua para proporcionar el material bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar productos puros. El producto (1 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió borohidruro de litio (5 mmoles) (solución 1M en THF) a 0°C y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se extinguíó con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto puro.

- Ejemplo Comparativo 12: ^1H NMR, (DMSO-d₆) δ : 1,82-2,00 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,65-4,80 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS m/e : 441 (M+1).
- Ejemplo comparativo 13: ^1H NMR, (DMSO-d₆) δ : 1,82-1,95 (m, 2H), 3,42-3,62 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,25-4,39 (d,d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,63-4,72 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 7,32-7,55, (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,69-7,82 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS m/e 455 (M+1).
- Ejemplo comparativo 14: ^1H NMR, (DMSO-d₆) δ : 0,80 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,97-2,33 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,69-3,76 (d,d 4H), 4,55 (s, 2H), 4,73-4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e 483 (M+1).
- Ejemplo comparativo 15: ^1H NMR, (DMSO-d₆) δ : 1,19-1,38 (4xd, 6H), 1,96-1,99 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,72-4,79 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e 469 (M+1).
- Ejemplo comparativo 16: MS m/e 529 (M+1).
- Ejemplo comparativo 17: MS m/e 487 (M+1).
- Ejemplo comparativo 18: MS m/e 609 (M+1).
- Ejemplo comparativo 19: MS m/e 567 (M+1).
- Ejemplo comparativo 20: MS m/e 511 (M+1).
- Ejemplo comparativo 21: MS m/e 557 (M+1).
- Ejemplo comparativo 22: MS m/e 515 (M+1).
- Ejemplo comparativo 23: MS m/e 539 (M+1).
- Ejemplo comparativo 24: MS m/e 497 (M+1).
- Ejemplo comparativo 25: MS m/e 515 (M+1).
- Ejemplo comparativo 26: MS m/e 473 (M+1).
- Ejemplo comparativo 27: MS m/e 471 (M+1).
- Ejemplo 28: MS m/e 497 (M+1).
- Ejemplo 29. Al compuesto intermedio I-6 (30 mg, 0,07 mmoles) en piridina (0,5 ml) se añadió O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (33 mg, 0,282 mmoles, 4 eq.) y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. Se concentró la reacción a vacío, se agitó con agua, se recogió el producto y se secó a 80°C. ^1H NMR (400MHz, DMSO) 8,52(1H, s), 8,42(1H, s), 8,17(1H, s), 7,89(1H, d), 7,81(1H, d), 7,74(1H, d), 6,91(1H, s), 6,82(1H, d), 5,35(1H, s), 5,01(1H, t), 4,81(2H, s), 4,68(2H, d), 3,86(6H, m), 3,56(1H, m), 3,30(2H, m), 2,79(2H, m), 1,90(2H, m), 1,68(4H, m) MS m/e 526 (M+1)⁺.
- Ejemplo 30. El compuesto intermedio I-7 amino-metilado (50 mg, 0,11 moles) se añadió a una solución agitada de 10,65 μl de bromuro de cianógeno (0,11 mmoles) en éter seco (1 ml) a -20°C que contenía carbonato de sodio anhídrico (23 mg, 0,22 moles, 2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas, se dejó calentar luego a 0°C, y se añadieron luego un exceso de bromuro de cianógeno y carbonato de sodio. La reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente con agitación durante una noche y se concentró luego. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La muestra se disolvió en DMF, se suspendió en gel de sílice, se concentró y se cromatógrafió luego sobre gel de sílice con metanol/metileno (95/5, aumentando hasta 9/1). Las fracciones que contenían

el producto se concentraron y el residuo se trituró luego con éter, se recogió y se secó. ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 8,40(1H, s), 7,95(1H, s), 7,85(1H, d), 7,72(1H, d), 7,50(1H, d), 7,29(1H, m), 6,90(1H, s), 6,75(1H, d), 4,98(1H, m), 4,78(2H, s), 4,65(3H, m), 4,25(2H, d), 3,83(3H, m), 3,32(1H, m), 2,75(2H, m), 1,30(6H, d) MS m/e = 481 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 31. A una solución agitada del compuesto intermedio I-8 (3,46 g, 7,1 mmoles) en DMF (30 ml) bajo nitrógeno se añadieron vinil-tributilestaño (3,11 ml, 0,0113 moles) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,49 g, 0,00071 moles). La mixtura se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se filtró a través de Celita y se concentró a vacío para dar un aceite oscuro. Este aceite se trituró con éter y el precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice 10 utilizando hexano/acetato de etilo (1:1) y a continuación acetato de etilo (100%) para dar un sólido amarillo (2,3 g, rendimiento 63%). MS (ESI): m/e 515 (M+1)⁺. A una solución agitada de este producto (0,44 g, 0,855 mmoles) en THF (10 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió tetróxido de osmio (8,55 ml, 0,855 mmoles, solución 0,1M) y piridina (0,55 ml, 6,84 mmoles). La mixtura de reacción se agitó a la 15 temperatura ambiente durante una noche. La mixtura se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice para dar un sólido amarillo (0,33 g, rendimiento 72%). MS (ESI): m/e 549 (M+1)⁺. A una suspensión agitada de este diol (83 mg, 0,151 mmoles) en benceno (8 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (48,9 mg, 0,302 mmoles). La mixtura de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió luego a la temperatura 20 ambiente. El disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido de color canela que se trituró con agua y se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando metanol al 5% en cloroformo para dar un sólido de color canela claro (rendimiento 25%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 2,73 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,11 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 25 8,46 (s, 1H), MS (ESI): m/e 575 (M+1)⁺, 597 (M+Na)⁺.

Ejemplo 32. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,23 g, 1,76 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 3-oxabiciclo[3.1.0]hexan-2,4-diona (0,19 g, 1,76 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml). La mixtura se volvió gradualmente homogénea y se añadió una suspensión de I-4 (0,25 g, 0,705 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml). La mixtura de reacción se calentó a 30 60°C durante una noche. Se preparó una cantidad adicional de agente de acilación (2 equivalentes) y se añadió a la mixtura de reacción. La mixtura continuó calentándose a 60°C durante 1 hora más. La mixtura se vertió sobre hielo y se añadió HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía TLC preparativa sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en cloroformo para dar un sólido amarillento-canela (rendimiento 70%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,24 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (q, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,02 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺, 489 (M+Na)⁺.

Los ejemplos comparativos 33-36 se prepararon utilizando el método general del Ejemplo 32.

Ejemplo comparativo 33. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺

40 Ejemplo comparativo 34. MS (ESI): m/e 407 (M+1)⁺

Ejemplo comparativo 35. MS (ESI): m/e 479 ($M+1$)⁺

Ejemplo comparativo 36. MS (ESI): m/e 505 ($M+1$)⁺

Ejemplo comparativo 37. Este compuesto se preparó por reducción con borohidruro de sodio del Ejemplo Comparativo 36. MS (ESI) m/e 439 ($M+1$)⁺.

5 Ejemplo Comparativo 38. Este compuesto se preparó por tratamiento del Ejemplo Comparativo 37 con TFA y trietilsilano en CH_2Cl_2 . MS (ESI) m/e 423 ($M+1$)⁺.

Ejemplo Comparativo 39: Se combinaron el compuesto bromado intermedio I-9 (68 mg, 0,139 mmoles), tributilestannil-dioxeno (104 mg, 0,277 mmoles), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (5 mg) en 2 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se calentó a 80°C durante 16 h. La mixtura se concentró sobre 700 mg de sílice y se aplicó a un lecho de sílice. La cromatografía líquida a media presión empleando un gradiente de 1-3% metanol:diclorometano proporcionó 47 mg de un sólido amarillo. NMR (DMSO-d₆) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6-7,75 (m, 3H), 7,3-7,45 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,75 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,3 (br s, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), MS (ES+): 495 ($M+1$).

Ejemplo Comparativo 40: Aproximadamente 40 mg del Ejemplo Comparativo 39 se agitaron durante 3 horas y se calentaron luego a reflujo durante 2 horas con 40 mg de carbonato de potasio en 50 ml de metanol:agua (25:1). La solución se concentró a aproximadamente 5 ml. Se añadieron 10 ml de agua y la solución se enfrió a 0°C, después de lo cual se recogió el producto por filtración. El sólido blanco amarillento se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar 28 mg del producto. NMR (DMSO-d₆) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6-7,75 (m, 3H), 7,35-7,5 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,8 (br s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 41. En un tubo de reacción herméticamente cerrado, se añadió al compuesto intermedio bromado I-10 (50 mg, 0,109 mmoles) en DMF (1 ml) cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 0,005 mmoles, 5% molar) y 2-(tributilestannil)-5,6-dihidro-[1,4]dioxina (82 mg, 0,218 mmoles) y se calentó a 90°C durante una noche. Se retiró la DMF a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, con salmuera, y se secó luego sobre sulfato de magnesio. El agente desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía sobre gel sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (70%, aumentando hasta 100% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el sólido obtenido se secó a 80°C durante 12 horas. MS m/e 467 ($M+1$)⁺.

30 Ejemplo Comparativo 42. Este compuesto se preparó de la misma manera que el Ejemplo 41 utilizando el compuesto intermedio bromado I-11. ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,90(1H, s), 9,22(1H, d), 8,41(1H, s), 7,92(1H, m), 7,53(2H, s), 7,28(1H, s), 6,98(2H, m), 4,92(2H, s), 4,30(2H, m), 4,10(4H, m), 3,89(3H, s), MS m/e 425 ($m+1$)⁺.

Ejemplo 43. Al compuesto intermedio I-12 (100 mg) en DMF (1 ml) se añadió hidróxido de paladio (5 mg) y una gota de HCl concentrado. La mixtura de reacción se hidrogenó por un aparato Parr a 50 psi (344,7 kPa) durante 5 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se concentró a vacío. El sólido obtenido se trituró con éter, se recogió y se secó. MS m/e 496 ($M+1$)⁺.

Ejemplo Comparativo 44. Este compuesto se preparó de una manera similar al Ejemplo Comparativo 40 utilizando el compuesto intermedio I-9 y ácido 1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-borónico. MS m/e 450 ($M+1$)⁺.

Ejemplo Comparativo 45. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 44 por hidrogenación sobre paladio en carbono (MS m/e 452 (M+1)⁺).

Los ejemplos comparativos 46-48 se prepararon a partir del Ejemplo 45 por tratamiento con el electrófilo apropiado.

5 Ejemplo Comparativo 46. MS m/e 452 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 47. MS m/e 530 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 48. MS m/e 559 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 49.

Paso A: A una suspensión bien agitada de compuesto intermedio I-13 (4,4 g, 11,9 mmoles) en una mixtura de 1-metil-2-pirrolidinona (51 ml) y cloruro de metileno (51 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (2,99 g, 29,6 mmoles), una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (0,2 g) y anhídrido acético (3,04 g, 29,8 mmoles) a la temperatura ambiente. Después de 16 horas a la temperatura ambiente, la reacción se extinguió con agua (150 ml) y el cloruro de metileno se separó a vacío. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar un producto (4,5 g, rendimiento 90%). ¹H NMR, (DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 2,06-2,18 (m, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,75-4,87 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,27-7,78 (m, 6H), 8,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,51 (d, 2H).

Paso B: A una suspensión bien agitada del producto del paso A (0,5 g, 1,21 mmoles) y 1,1-diclorometil-metiléter (1,39 g, 12,19 mmoles) en una mixtura de cloruro de metileno (42 ml) y tolueno (5 ml) se añadió cloruro de estaño(IV) (2,37 g, 9,11 mmoles), solución 1M en cloruro de metileno) a la temperatura ambiente. La reacción se agitó ulteriormente a la temperatura ambiente durante 4 h y a 50°C durante 45 min, después de lo cual se extinguió la reacción a la temperatura ambiente con HCl 2N acuoso (25 ml). Se retiró el cloruro de metileno a vacío y la capa acuosa se trituró con *t*-butilmethyl-metiléter (30 ml) a la temperatura ambiente durante 14 h. Se filtró el sólido, se lavó con agua y *t*-butilmethyl-metiléter y se secó luego para obtener el producto bruto, que se trituró con *t*-butilmethyl-metiléter (20 ml) para proporcionar el producto (0,43 g, rendimiento 81%). ¹H NMR, (DMSO-d₆) δ: 2,00 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,76-4,90 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), 10,11 (s, 1H); MS: m/e 439 (M+1).

Paso C: Una mixtura del producto del paso B (0,7 g, 1,6 mmoles), N-metilhidroxilamina.HCl (1,06 g, 12,7 mmoles), y carbonato de sodio (1,18 g, 11,1 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (13 ml) se calentó a 80°C durante 18 h. La reacción se extinguió con agua (80 ml) a la temperatura ambiente y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (0,68 g, rendimiento 91%). ¹H NMR, (DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 2,18-2,50 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,10-4,13 (m, 2H), 4,53 (s, 2H) 4,78-4,79 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,66-7,68 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,50-9,52 (d, 1H); MS m/e 468 (M+1).

35 Paso D: Una mixtura del producto del paso C (0,1 g, 0,21 mmoles) y acetato de alilo (4 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) se calentó a 100°C durante 20 h y se separó el acetato de alilo a vacío. La relación se extinguió con agua (74 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó luego para proporcionar el producto bruto, que se trituró con una mixtura de tetrahidrofurano (1 ml) y dietil-éter (20 ml) para proporcionar el Ejemplo 49 (0,08 g, rendimiento 66%); MS m/e 568 (M+1).

- Ejemplo Comparativo 50: A una solución bien agitada del Ejemplo 49 (0,195 g, 0,34 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió amoniaco metanólico (25 ml), y se calentó luego a 80°C durante 14 h. La reacción se concentró a ~2 ml y se añadió lentamente etil-éter. El sólido se filtró, se lavó con dietil-éter y se secó para proporcionar el Ejemplo 50 (89 mg, rendimiento 53%); MS m/e 484 (M+1).
- 5 Ejemplo Comparativo 51: Una mixtura del producto del paso C, Ejemplo 49 (0,171 g, 0,364 mmoles) y acrilonitrilo (5 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se calentó a 100°C durante 14 h. Se eliminó el acrilonitrilo a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto requerido (0,150 g, rendimiento 79%). El producto se suspendió en tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con amoniaco metanólico (15 ml), después de lo cual se calentó a 70°C durante 24 h. Se eliminó el
10 metanol a vacío y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto (25 mg, rendimiento 18%). MS : m/e 479 (M+1).
- Procedimiento general para los Ejemplos 52-53.
- Una mixtura del compuesto intermedio fenólico I-14 (0,05 mmoles), isocianato (0,05 mmoles), hidrogenocarbonato de cesio (0,5 mg) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante
15 1 día. Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó durante 8 horas con acetato de etilo y HCl 3N. El acetato de etilo se eliminó por evaporación y la solución acuosa se decantó del sólido. El residuo se trituró con metanol y se recogió el producto.
- Ejemplo 52. (79%) MS m/e 546 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, H), 7,26 (m, H), 7,19 (m, H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).
- Ejemplo 53. MS m/e 511 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,18 (d, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).
- Síntesis del compuesto intermedio amínico I-15: A una suspensión agitada del compuesto bromado
25 intermedio I-8 (2,44 g, 6,27 mmoles) en benceno (180 ml)/NMP (15 ml) se añadieron ácido p-toluenosulfónico (1,19 g, 6,27 mmoles) y 4,4'-dimetoxibenzhidrol (1,84 g, 7,5 mmoles). La mixtura de reacción se calentó a reflamo durante 18 h y se enfrió luego a la temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó a vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto (4,44 g). El producto (2,28 g, 3,7 mmoles) se puso en un tubo de Schlenk junto con diclorobistrifenilfosfina-paladio (210 mg, 0,3 mmoles), trietilamina (1 ml) y 2-metoxietanol (100 ml). Se añadió monóxido de carbono y el tubo se selló y se calentó a 150°C. Despues de 4 h, se añadió una cantidad adicional de monóxido de carbono y se continuó calentando la mixtura. Se repitió esto una vez más. Despues de un tiempo de reacción total de 24 h, la mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y se
30 filtró a través de Celita. La Celita se lavó con THF y el filtrado se concentró a vacío. El sólido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el producto.
- Preparación del ácido: A una solución agitada de éster (1 equiv.) a la temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (3 equiv.) en una sola porción. La mixtura de reacción se calentó a 60°C durante 48 h. Se enfrió la mixtura a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con HCl al 10% y agua.
35 40 La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un producto.

MS (ESI): m/e 687 ($M+1$)⁺. A una solución agitada de ácido (1 equiv.) en benceno se añadió trietilamina (1,96 equiv.), seguida por difenilfosforil-acida (2 equiv.). La mixtura de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió la amina (2 ml) y la mixtura se enfrió a la temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un aceite. El material se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 5% de metanol en cloroformo para dar I-16. La desbencilación se realizó utilizando hidróxido de paladio en metanol con HCl concentrado catalítico a una presión de 50 psi de hidrógeno (344,7 kPa) durante 48-96 h para dar el compuesto intermedio I-15.

Los Ejemplos 54-58 se prepararon utilizando los compuestos intermedios I-15 o I-16.

Ejemplo 54. (rendimiento 71%) 1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,2-1,35 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (.. 2H), 2,82 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,84 (m, 5H), 4,64 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,06 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,32 (d, 2H).

Ejemplo 55. (rendimiento 92%) 1H NMR (DMSO-d₆): δ 2,75 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,14 (d, 3H), 7,19 (d, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 56. MS (ESI) m/e 630 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 57. (rendimiento 52%) 1H NMR (DMSO-d): δ 2,75 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,82 (s, 5H), 3,84 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,22 (d, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 10,1 (s, 1H).

Ejemplo 58. Sólido de color gris claro-pardo (rendimiento 51%). 1H NMR (DMSO-d₆): δ 1,09 (t, 6H), 2,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); MS (ESI): m/e 500 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 59. Una mixtura de compuesto intermedio I-17 (46,3 mg, 0,1 mmoles), Pd(dibencilidenoacetona)₂ (2,87 mg, 0,005 mmoles), P(t-Bu)₃ (9,9 μ l, 0,04 mmoles), t-butóxido de sodio (14,4 mg, 0,15 mmoles) y pirrolidina (13 μ l, 0,15 mmoles) en 2,0 ml de xileno se calentó a reflujo bajo argón durante 72 horas. La reacción se monitorizó por HPLC. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de Celita y se lavó con CH₂Cl₂. Se concentró el disolvente y el producto se purificó por cromatografía flash utilizando EtOAc al 70% en hexano para proporcionar 7,5 mg (17%) del éster etílico del ácido 6-ciano-8-fluoro-2-pirrolidin-1-il-12,13-dihidro-11H-11-aza-indeno[2,1-a]fenantreno-5-carboxílico. MS: 452 m/e (M-H)⁻. Una mixtura del cianoéster intermedio (6 mg, 0,013 mmoles), níquel Raney (20 mg) en 1,5 ml de DMF y 0,15 ml de MeOH se hidrogenó a 50 psi (344,7 kPa) de H₂ en un aparato Parr durante una semana a la temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por HPLC. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se centrifugó para proporcionar 3,5 mg (66%) del producto lactama. MS m/e 412 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 60. A una mixtura de compuesto intermedio I-14 (16,5 mg, 0,041 mmoles) y carbonato de cesio (88 mg, 1,1 equivalentes) en 2,0 ml de CH₃CN se añadió bromuro de ciclopentilo (8,0 μ l, 2,0 eq.) bajo N₂. Después de agitación a 70°C durante 24 horas, la mixtura se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de Celita y se concentró. La purificación por TLC preparativa en placa con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó el producto (4,0 mg, 23%); MS: 167 m/e (M+1)⁺.

Métodos Generales para la Síntesis de los Ejemplos 61-67.

Método A: A una mezcla de compuesto intermedio hidroxilado (0,2 mmoles), yoduro de potasio (3,3 mg, 0,1 eq.), bromuro de N-tetrabutilamonio (0,1 eq.), hidróxido de cesio hidratado (3 eq.) y 20 mg de tamices 4 Å en 2,0 ml de CH₃CN se añadió el bromuro de alquilo o yoduro de alquilo apropiado bajo N₂. Despues que la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 14-72 horas, se diluyó la mezcla con CH₃CN, se filtró a través de Celita y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, despues de lo cual se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por HPLC preparativa en placa o cristalización con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó los productos deseados.

Método B: A una mezcla de compuesto intermedio hidroxilado (0,2 mmoles) y carbonato de cesio (3 eq.) en 2,0 ml de CH₃CN se añadió el bromuro o yoduro de alquilo apropiado bajo N₂. Despues de agitar la mezcla a 50-80°C durante 14-72 horas, se diluyó la mezcla con CH₃CN, se filtró a través de Celita y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y se secó luego sobre sulfato de magnesio. La purificación por TLC preparativa en placa de TLC o cristalización con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó el compuesto deseado.

Método C: A una mezcla de compuesto intermedio hidroxilado (0,1 mmol), hidróxido de sodio (1,5 eq.) y bromuro de N-tetrabutilamonio (0,1 eq.) en 0,5 ml de CH₂Cl₂ y 0,5 ml de agua se añadió el bromuro de alquilo apropiado bajo N₂. Despues que la mezcla se agitó a la temperatura durante 14-72 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por TLC preparativa en placa con CH₂Cl₂/MeOH o cristalización proporcionó el producto deseado.

Ejemplo 61. Método A; fenol I-18 y bromuro de ciclopentilo; 14 h; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 10%; MS: m/e 453 m/e (M+1)⁺.

Ejemplo 62. Método A; fenol I-18 y yoduro de ciclohexilo; 40 h; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 10%; MS: m/e 467 m/e (M+1)⁺.

Ejemplo 63. Método B; fenol I-18 y 3-bromociclohexeno; 48 h a 80°C; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 19%; MS: m/e 487 m/e (M+Na)⁺.

Ejemplo 64. Método A; fenol I-18 y bromomalonato de dimetilo; 48 h a 80°C; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 18%; MS: m/e 537 m/e (M+Na)⁺.

Ejemplo 65. Método A; fenol I-18 y 4-bromo-1,7-dietoxi-heptano; 24 h a 80°C; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 3%; MS: m/e 571 m/e (M+1)⁺.

Ejemplo 66 y Ejemplo 67. Método A; fenol I-19 y bromuro de ciclopentilo; 20 h a 50°C; TLC preparativa (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento Ejemplo 66 (5%); MS: 499 m/e (M+Na)⁺; Ejemplo 67 (20%); MS 431 m/e (M+Na)⁺.

Ejemplo 68. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,35 g, 0,0026 moles) en cloruro de metileno (8 ml) bajo nitrógeno se añadió cloruro de 3-carbometoxipropionilo (0,323 ml, 0,0026 moles). La mezcla se volvió gradualmente homogénea y se añadió una suspensión de compuesto intermedio I-13 (0,32 g, 0,00087 moles) en 1,2-dicloretano (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Se preparó agente de acilación adicional (1 equiv.) y se añadió a la mezcla de reacción. Despues de calentar durante 3 horas más, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, y se añadió HCl concentrado junto con cloruro de metileno adicional. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo luego con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío para dar

un sólido de color canela (0,41 g, rendimiento 78%). A una solución agitada del compuesto anterior (100 mg, 0,167 mmoles) en THF/H₂O (4 ml, 3:1) se añadió borohidruro de sodio (12,6 mg, 0,334 mmoles) en una sola porción. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente de reacción y se añadió agua adicional al matraz. El precipitado resultante se recogió por filtración. La purificación ulterior se realizó utilizando cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice empleando 5% metanol/cloroformo como el disolvente de revelado, obteniéndose un sólido blanco (52 mg, rendimiento 52%). MS (ESI): m/e 599 (M+1)⁺. A una solución agitada del producto previo (25 mg, 0,0418 mmoles) en THF (6 ml) bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio (5 mg, 0,125 mmoles) en una sola porción. La mixtura se agitó a 0°C inicialmente y se calentó luego a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción amarilla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo claro. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa revelada en 5% metanol/cloroformo (12,6 mg, rendimiento 53%), ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,93 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,64 (s, 5H), 2,77 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 1H); MS 10 (ESI): m/e 567 (M+1)⁺.

Ejemplo 69. A una suspensión de cloruro de aluminio (0,17 g, 1,24 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió anhídrido 2,2-dimetilsuccínico (0,16 g, 1,98 mmoles). La mixtura se agitó durante 20 min y se añadió una suspensión de compuesto intermedio I-4 (0,22 g, 9,88 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml). La mixtura se calentó a 70°C en un baño de aceite durante una noche. Se añadió agente de acilación adicional (2 equiv.) y se continuó calentando durante 1 h. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se añadió HCl concentrado (2 ml) y se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración para dar un sólido de color canela. (0,25 g, rendimiento 85%). MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺. A una solución agitada del producto anterior (183 mg, 0,38 mmoles) en THF (2 ml)/metanol (1 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (0,5 ml). La mixtura de reacción se volvió turbia y se observó un desprendimiento enérgico de gas. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando una película amarilla. La película se trituró con cloruro de metileno/metanol y el sólido se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice para dar un sólido amarillo pálido (180 mg, rendimiento 96%). MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺. A una solución agitada del producto anterior (180 mg, 0,362 mmoles) en THF (5 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de litio (1,45 ml, 1,45 mmoles) gota a gota. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Se enfrió la mixtura y se extinguíó con agua. Se observó un desprendimiento enérgico de gas. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 h, se eliminó a vacío el disolvente de reacción dejando un sólido blanco que se trituró con agua. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% 20 metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela (90,3 mg, rendimiento 53%). MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺. A una suspensión agitada del producto anterior (40 mg, 0,085 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (6,5 µl, 0,085 mmoles) gota a gota. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido de color canela pardo que se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de 30 sílice utilizando 5% metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela (28 mg, rendimiento 74%), ¹H-

NMR (DMSO-d₆): δ 1,19 (d, 6H), 1,73 (t, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.

Ejemplo 70. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general del Ejemplo 68. A una solución agitada del compuesto intermedio acilado del Ejemplo 69 (0,15 g, 0,31 mmoles) en THF/H₂O (3:1, 8 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de sodio (47 mg, 1,24 mmoles) en una sola porción. Se formó un precipitado aceitoso en las paredes del matraz. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió lentamente metanol para extinguir la reacción. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido blanco que se recogió

5 por filtración y se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloroformo para dar el producto (25 mg, rendimiento 17%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,30 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 71. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general del Ejemplo 70. El producto acilado se preparó (70 mg, 0,141 mmoles), se suspendió en THF/H₂O (8 ml, 3:1) y se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (16 mg, 0,423 mmoles) a la mixtura de reacción en una sola porción. Se observó un desprendimiento enérgico de gas. La mixtura se calentó a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 5% metanol/cloroformo para dar un sólido blanquecino (12 mg, rendimiento 18%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,37 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,71 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 72. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general para el Ejemplo 70 empleando anhídrido 3,3-dimetil-glutárico. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Ejemplo 73. Preparado por reacción del Ejemplo 72 con yoduro de etilo y carbonato de cesio en acetonitrilo. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 74. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general para el Ejemplo 30 70. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.

Ejemplo 75. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, paso A, se preparó el producto acilado (100 mg, 0,201 mmoles) y se suspendió en THF (4 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota borohidruro de litio (0,4 ml, 0,806 mmoles, solución 2M) a la mixtura de reacción. Despues de agitar a la temperatura ambiente durante 4 h, la mixtura se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió lentamente agua gota a gota para extinguir la reacción. Se observó desprendimiento de gas y la mixtura se volvió gradualmente homogénea. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido blanco que se trituró con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar un sólido blanquecino (86 mg, rendimiento 97%). MS (ESI): m/e 443 (M+1)⁺. A una suspensión agitada del diol preparado previamente (80 mg, 0,181 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (25,5 µl, 0,181 mmoles) 35 40 gota a gota. La mixtura se volvió homogénea y se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 70°C

durante una noche. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío dejando un sólido oscuro. El sólido se trituró con éter y se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 5% metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela (12 mg, rendimiento 16%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 (M+1)⁺.

Ejemplo comparativo 76. El compuesto se preparó utilizando el mismo método del Ejemplo 75 empleando el compuesto intermedio I-13 y metil-5-cloro-5-oxovalerato. El producto se aisló como un sólido blanquecino (17,4 mg, rendimiento 32%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) 4,76 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 77. El compuesto se preparó utilizando el mismo método del Ejemplo 75 con empleo del compuesto intermedio I-13 y cloruro de 3-carbometoxipropionilo para dar un sólido blanquecino (8,2 mg, 11%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 2,01 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,50 (d, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 78. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,57 g, 4,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se añadió cloruro de carbometoxipropionilo (0,529 ml, 4,3 mmoles). La mixtura de reacción se volvió homogénea y se añadió una suspensión de compuesto intermedio I-40 (0,61 g, 1,72 moles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a la mixtura de reacción. La mixtura heterogénea de color anaranjado se calentó a 60°C en un baño de aceite durante una noche. La mixtura se vertió sobre hielo y se añadió HCl concentrado (2 ml). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se recogió después por filtración el sólido resultante y se secó al aire durante una noche. Se suspendió el sólido en metanol/cloruro de metileno y se enfrió por filtración para dar un sólido de color canela (0,33 g, rendimiento 73%). MS (ESI): m/e 425 (M+1)⁺. A una suspensión del producto anterior (260 mg, 0,613 mmoles) en THF (5 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de litio (1,23 ml, 2M en THF) gota a gota y se observó un desprendimiento enérgico de gas. Cuando se hubo consumido la totalidad del material de partida por HPLC, la mixtura de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió agua muy lentamente. Se observó un desprendimiento enérgico de gas. Después que hubo disminuido el desprendimiento de gas, la mixtura de reacción se volvió homogénea. El disolvente de reacción se eliminó a vacío y se añadió agua adicional. El precipitado se recogió por filtración, obteniéndose un sólido de color canela (0,18 g, rendimiento 75%). MS (ESI): m/e 399 (M+1)⁺, 381 (M-H₂O)⁺. A una suspensión del compuesto anterior (43 mg, 0,108 mmoles) en cloruro de metileno (2,5 ml) en un tubo de vidrio se añadió anhídrido trifluoroacético (15,2 μ l, 0,108 mmoles). Se selló el tubo y se calentó a 80°C en un baño de aceite durante una noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío dejando un sólido gris. El sólido se trituró con éter, se recogió por filtración y se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice revelado con 5% metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela (26 mg, rendimiento 63%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 5,0 (m, 1H) 7,34 (m, 1H), 7,36-7,56 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,87 (s, 1H); MS (ESI): m/e 381 (M+1)⁺.

Ejemplo Comparativo 79. El compuesto se preparó utilizando el mismo método del Ejemplo Comparativo 78 con 4-cloro-4-oxobutirato de metilo como el cloruro de ácido. El producto se aisló como un sólido amarillo-canela (36 mg, rendimiento 34%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,65 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,86 (s, 1H); MS (ESI): m/e 395 (M+1)⁺.

Ejemplo 80. A una suspensión de cloruro de aluminio (0,27 g, 2,01 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió 5-cloro-5-oxovalerato de metilo (0,28 ml, 2,01 mmoles) gota a gota. La suspensión se volvió gradualmente homogénea y se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la mixtura de reacción una suspensión del compuesto intermedio I-4 (0,31 g, 0,875 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml) y se calentó luego a reflujo durante una noche. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en hielo. Se añadió HCl concentrado (2 ml) y la mixtura se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar un sólido de color anaranjado claro (37 g, rendimiento 88%). MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺. A una suspensión agitada del producto anterior (240 mg, 0,498 mmoles) en THF (8 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de litio (1,48 ml, 2,97 mmoles, solución 2M). Se observó desprendimiento de gas, y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. La mixtura se enfrió a 0°C y se extinguió cuidadosamente con agua. Despues de agitar a la temperatura ambiente durante 1 h, se eliminó el disolvente de reacción a vacío. El sólido resultante se trituró con agua y se recogió por filtración para dar un sólido blanco (0,21 g, rendimiento 91%). MS (ESI): m/e 457 (M+1)⁺. A una suspensión agitada del producto anterior (77 mg, 0,168 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (23,9 µl, 0,169 mmoles). La mixtura de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se calentó luego a la temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido de color canela que se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela (46,7 mg, rendimiento 63%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,59-1,67 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M+1)⁺.

Ejemplo 81. A una suspensión agitada de cloruro de aluminio (0,36 g, 2,69 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (0,33 ml, 2,69 mmoles) gota a gota. La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió el compuesto intermedio I-41 (0,43 g, 1,08 mmoles) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h y se calentó luego a 60°C durante una noche. Se añadió reactivo de acilación adicional (2 equiv.) y la mixtura de reacción se continuó agitando a 60°C durante una noche. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se añadió HCl concentrado. La mixtura se agitó durante 1 h y el precipitado se recogió por filtración lavándose varias veces con agua. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 5% metanol/cloroformo para dar el producto (0,58 g, rendimiento 85%). MS (ESI): m/e 627 (M+1)⁺. A una solución agitada del producto anterior (0,39 g, 0,622 mmoles) en THF (10 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió borohidruro de litio (4,9 ml, 4,98 mmoles, solución 1,0M) gota a gota. Se observó un desprendimiento enérgico de gas y comenzó a formarse un precipitado. La mixtura de reacción se enfrió a 0°C y se añadió agua cuidadosamente. A continuación de la disminución del desprendimiento de gas, se eliminó el disolvente de reacción a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con agua y se recogió

por filtración para dar un sólido blanquecino (0,23 g, rendimiento 93%). MS (ESI): m/e 487 ($M+1$)⁺. A una suspensión del producto anterior (130 mg, 0,267 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) en un tubo de vidrio se añadió ácido trifluoroacético (37,3 μ l, 0,277 mmoles) a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente y se calentó luego a reflujo durante 1 h. La mixtura se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío dejando un sólido blanco grisáceo. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 5% metanol/cloroformo para dar un sólido blanquecino (60,9 mg, rendimiento 49%). 1 H NMR (DMSO-d₆): δ 1,79-1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,08 (q, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,00 (t, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 469 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 82. Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general del Ejemplo 81 y 5-cloro-5-oxovalerato de metilo. El producto se aisló como un sólido blanquecino (85 mg, rendimiento 80%). 1 H NMR (DMSO-d₆): δ 1,59-1,66 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,82 (s, 5H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 ($M+1$)⁺, 505 ($M+Na$)⁺.

Ejemplo 83. A una suspensión agitada del Ejemplo 80 (52 mg, 0,119 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió carbonato de cesio (193 mg, 0,593 mmoles) seguido por bromuro de etilo (44,3 μ l, 0,593 mmoles). La mixtura de reacción se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mixtura a la temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar una película amarilla. La película se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloroformo para dar un sólido amarillo claro (25 mg, rendimiento 45%). 1 H NMR (DMSO-d₆): δ 1,38 (t, 3H), 1,53-1,77 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 84 y Ejemplo 85. Los enantiómeros del Ejemplo 83 se separaron por HPLC quiral utilizando una columna Chiraldak AD de 4,6 x 250 mm con un caudal de 0,5 ml/min, con etanol como disolvente. El Ejemplo 84 se eluyó con un R_t de 19,1 minutos MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺. El Ejemplo 85 se eluyó con un R_t de 24,7 minutos MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺.

Los ejemplos comparativos 86-91 se prepararon utilizando el procedimiento general del Ejemplo 69 con empleo del anhídrido cíclico apropiado.

Ejemplo comparativo 86. MS (ESI): m/e 423 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 87. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 88. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 89. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 90. MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 91. MS (ESI): m/e 423 ($M+1$)⁺.

Los ejemplos comparativos 92-99 se prepararon a partir del Ejemplo comparativo 86 utilizando el método del Ejemplo comparativo 83.

Ejemplo comparativo 92. MS (ESI): m/e 451 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 93. MS (ESI): m/e 465 ($M+1$)⁺.

5 Ejemplo comparativo 94. MS (ESI): m/e 437 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 95. MS (ESI): m/e 493 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 96. MS (ESI): m/e 463 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 97. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.

Ejemplo comparativo 98. MS (ESI): m/e 479 ($M+1$)⁺.

10 Ejemplo comparativo 99. MS (ESI): m/e 522 ($M+1$)⁺.

Los Ejemplos 100-103 se prepararon a partir del compuesto intermedio I-4 y el anhídrido cíclico apropiado utilizando el procedimiento general del Ejemplo 69.

Ejemplo 100. MS (ESI): m/e 493 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 101. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.

15 Ejemplo 102. MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 103. MS (ESI): m/e 467 ($M+1$)⁺.

Los Ejemplos 104-123 se prepararon a partir del Ejemplo 80 y el bromuro o yoduro apropiado utilizando el método del Ejemplo 83.

Ejemplo 104. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺

20 Ejemplo 105. MS (ESI): m/e 453 ($M+1$)⁺

Ejemplo 106. MS (ESI): m/e 509 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 107. MS (ESI): m/e 523 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 108. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 109. MS (ESI): m/e 509 ($M+1$)⁺.

25 Ejemplo 110. MS (ESI): m/e 479 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 111. MS (ESI): m/e 611 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 112. MS (ESI): m/e 581 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 113. MS (ESI): m/e 497 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 114. MS (ESI): m/e 538 ($M+1$)⁺.

30 Ejemplo 115. MS (ESI): m/e 552 ($M+1$)⁺.

- Ejemplo 116. MS (ESI): m/e 665 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 117. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 118. MS (ESI): m/e 506 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 119. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.
- 5 Ejemplo 120. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 121. MS (ESI): m/e 483 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 122. MS (ESI): m/e 493 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 123. MS (ESI): m/e 507 ($M+1$)⁺.
- Los Ejemplos 124-133 se prepararon por reacción del Ejemplo 103 con el bromuro o yoduro apropiado
10 utilizando el método del Ejemplo 80.
- Ejemplo 124. MS (ESI): m/e 639 ($M+1$)⁺
- Ejemplo 125. MS (ESI): m/e 525 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 126. MS (ESI): m/e 509 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 127. MS (ESI): m/e 625 ($M+1$)⁺.
- 15 Ejemplo 128. MS (ESI): m/e 511 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 129. MS (ESI): m/e 495 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 130. MS (ESI): m/e 534 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 131. MS (ESI): m/e 481 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 132. MS (ESI): m/e 521 ($M+1$)⁺.
- 20 Ejemplo 133. MS (ESI): m/e 505 ($M+1$)⁺.
- Ejemplo 134. El compuesto intermedio fenólico I-19 en condiciones Friedel-Crafts como se describen para el Ejemplo 80 formó el aducto C-,O- bis-acilado que se redujo al diol utilizando borohidruro de litio de manera similar a la descrita en el Ejemplo 80. A una suspensión agitada del diol intermedio (1,19 g, 2,69 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió TFA (0,21 ml, 2,69 mmoles) bajo nitrógeno. La mixtura de reacción se agitó
25 durante 2 horas y se añadió luego TFA adicional (2 equiv.). El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido blanquecino que se trituró con éter y se recogió por filtración. ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1,59-1,69 (m, 4H), 1,87-1,91 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).
- 30 Ejemplo 135.

Paso 1. Una solución del compuesto N-etilado intermedio I-42 (510 mg, 1,24 mmoles) en dicloroetano (DCE) (15 ml) se añadió gota a gota a una solución preformada de AlCl₃ (1,37 g, 10,31 mmoles) y 4-(cloro-formil)butirato de metilo (1,42 ml, 10,31 mmoles) en DCE (10 ml) a la temperatura

ambiente. La reacción se dejó en agitación durante una noche a la temperatura ambiente y la $^1\text{H-NMR}$ de una parte alícuota acabada y extraída demostró la conversión en el producto. Se añadieron lentamente a la solución en agitación 10 ml de HCl 2N, y la reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 60 minutos. El sólido blanquecino resultante se recogió por filtración a vacío y se lavó con éter; 684 mg, rendimiento 88%. MS (ESI): m/e 647 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Paso 2. A una solución a 0°C del producto del Paso 1 (684 mg, 1,24 mmoles) en 20 ml de THF anhidro se añadieron gota a gota 6,20 ml (12,36 mmoles) de una solución 2,0M de LiBH₄ en THF. La reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 60 horas y la HPLC de una parte alícuota de la reacción demostró la conversión en producto. La reacción se evaporó a sequedad y el sólido blanco resultante se trituró en agua y se recogió por filtración a vacío después, de lo cual se secó al aire; 540 mg, rendimiento 93%. MS (ESI): m/e 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 3. A una solución mantenida a 0°C del producto del Paso 2 (530 mg, 1,13 mmoles) en 10 ml de DCE anhidro, se añadieron 87 μl de ácido trifluoroacético gota a gota con una jeringuilla. La solución se dejó calentar a la temperatura ambiente durante una noche. Una HPLC de una parte alícuota de la reacción exhibió conversión en producto. La reacción se evaporó a sequedad y el sólido resultante se trituró con éter y se recogió por filtración a vacío; 611 mg, contiene sales de la secuencia de reacción, MS (ESI): m/e 475 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Procedimiento general de alquilación para los Ejemplos 136-146: A una suspensión agitada del Ejemplo 134 en acetonitrilo (0,04-0,06 mM) bajo nitrógeno se añadió el agente de alquilación (3-5 equiv.) seguido por carbonato de cesio (3-5 equiv.). La mixtura se calentó a 50-80°C durante una noche. Una vez transcurrido dicho periodo, la mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar un sólido. El sólido se trituró con agua y se recogió por filtración. Los productos se purificaron por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice, placas de gel de sílice preparativas o HPLC preparativa.

Ejemplo 136. Sólido blanco (14,3 mg, rendimiento 37%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 1,30 (d, 6H), 1,60-1,67 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Ejemplo 137. (6,52 mg, rendimiento 14%) MS (ESI): m/e 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 138. (15,48 mg, rendimiento 28%), MS (ESI): m/e 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 139. (15,90 mg, rendimiento 2,7%), MS (ESI): m/e 509 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 140. (9,16 mg, rendimiento 20%), MS (ESI): m/e 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 141. (20,8 mg, rendimiento 17%), MS (ESI): m/e 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 142. (35 mg, rendimiento 22%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 0,34 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,63 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 143. (27,17 mg, rendimiento 41%), MS (ESI): m/e 581 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Ejemplo 144. MS (ESI): m/e 492 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Ejemplo 145. MS (ESI): m/e 505 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Ejemplo 146. MS (ESI): m/e 465 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Ejemplo 147. MS (ESI): m/e 506 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Ejemplo 148. MS (ESI): m/e 587 ($M + 1$)⁺.

Utilizando el procedimiento de alquilación general descrito para los Ejemplos 136-143, se prepararon los Ejemplos 149-158 a partir del Ejemplo 136.

Ejemplo 149. (20,73 mg, rendimiento 56%). MS (ESI) m/e 556 ($M+Na$)⁺.

5 Ejemplo 150. (12,04 mg, rendimiento 26%). MS (ESI) m/e 517 ($M+Na$)⁺.

Ejemplo 151. (5,09 mg, rendimiento 11%). MS (ESI) m/e 503 ($M+Na$)⁺.

Ejemplo 152. (6,94 mg, rendimiento 13,7%). MS (ESI) m/e 545 ($M+Na$)⁺

Ejemplo 153. (10,5 mg, rendimiento 21%). MS (ESI) m/e 521 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 154. (19,1 mg, rendimiento 11,7%). MS (ESI): m/e 517 ($M+Na$)⁺.

10 Ejemplo 155. MS (ESI): m/e 512 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 156. MS (ESI): m/e 527 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 157. MS (ESI): m/e 523 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 158. MS (ESI): m/e 492 ($M + 1$)⁺.

15 Ejemplo 159. Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 158 en el que el compuesto intermedio fenólico I-19 se aciló en condiciones Friedel-Crafts con 4-cloro-4-oxobutirato de metilo y se redujo con borohidruro de litio. A una suspensión agitada del diol intermedio (0,39 g, 0,91 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml) bajo nitrógeno se añadió TFA (0,13 ml, 0,91 mmoles) gota a gota. La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el disolvente de reacción a vacío dejando un sólido blanco que se trituró con éter y se recogió por filtración (0,32 g, 86%). MS (ESI): m/e 441 ($M+H$)⁺, 463 ($M+Na$)⁺.

20 Utilizando las condiciones generales de alquilación descritas para los Ejemplos 136-143, se prepararon los Ejemplos 160-165 a partir del Ejemplo 159.

Ejemplo 160. (15,8 mg, 49%), ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,84 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 161. (24,3 mg, 32%), ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,35-1,4 (m, 6H), 1,83 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 162. (14,6 mg, 21%). MS (ESI): m/e 467 ($M+H$)⁺.

30 Ejemplo 163. (26 mg, 32%). MS (ESI): m/e 453 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 164. Este compuesto se preparó partiendo del Ejemplo 163 con utilización del procedimiento general para los Ejemplos 148-155 (9,77 mg, 20%). MS (ESI): m/e 517 ($M+Na$)⁺.

Ejemplo 165. Este compuesto se preparó por alquilación del Ejemplo 163 para dar un sólido amarillo (17,8 mg, 89%). MS (ESI): m/e 481 ($M+H$)⁺.

35 Ejemplo 166. Este compuesto se preparó conforme al paso 3 del Ejemplo 100. El cetoéster en THF bajo nitrógeno se redujo al diol utilizando borohidruro de litio para dar un sólido que se recogió y se purificó por chromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloroformo para dar un sólido de color canela. MS (ESI): m/e 511 ($M+1$)⁺.

Ejemplo Comparativo 167. Al cetoácido intermedio del Ejemplo 86 (0,3 g, 0,543 mmoles) en DMF (3,5 ml) se añadieron HOEt-NH₂ (0,413 g, 2,717 mmoles), y EDCI (0,521 g, 2,727 mmoles). La mixtura resultante se

agitó a la temperatura ambiente durante 5 h y se extinguió con agua a 5°C, después de lo cual se agitó ulteriormente el precipitado a la temperatura ambiente durante 40 minutos y se filtró luego, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto amídico intermedio (0,28 g, rendimiento 93%, pureza 85%); MS m/e 552 (M+1), 574 M+Na).

5 A este producto intermedio (0,13 g, 0,235 mmoles) en tetrahidrofuran (5 ml) se añadió borohidruro de litio (0,092 g, 4,2 mmoles) a 5°C y se agitó luego a la temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se extinguió con agua a 0°C. La capa acuosa se extrajo con una mixtura de tetrahidrofuran y acetato de etilo (relación 1:1) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el producto bruto. El producto bruto se trituró con una mixtura de tetrahidrofuran y acetato de etilo a la temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar la hidroxi-amida (0,09 g, rendimiento 75%, pureza 79%); MS m/e 534 (M+1), 494 (M-18). Se añadió a la amida en cloruro de metileno (25 ml) ácido trifluoroacético (8 gotas). La mixtura resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 h, se diluyó luego con acetato de etilo y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0,0074 g, rendimiento 14%); MS m/e 494 (M+1).

Ejemplo Comparativo 168. Al compuesto intermedio de ceto-metil-éster preparado utilizando el método del Ejemplo 78 (0,026 g, 0,057 mmoles) en NMP se añadió hidrato de hidracina (20 gotas). La solución clara resultante se calentó a 100°C durante 4 horas y se extinguió con agua, después de lo cual se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó (14 mg, rendimiento 58%); MS m/e 435 (M+1), 457 (M+Na).

20 Ejemplo Comparativo 169. Una mixtura del compuesto intermedio I-27 (1 eq.) e hidrocloruro de metoxilamina (4 eq.) en una mixtura de 1-metil-2-pirrolidinona y alcohol etílico se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se eliminó el alcohol etílico a vacío, se extinguió con agua la mixtura de reacción, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto. MS m/e 440 (M+1).

Ejemplo 170. Un matraz seco que contenía I-22 (100 mg, 0,20 mmoles), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,25 mmoles), p-anisidina (117 mg, 0,95 mmoles), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (20 mg, 0,09 mmoles), y Pd(OAc)₂ (13 mg, 0,06 mmoles) se desgasificó tres veces. Se añadieron xilenos secos (5 ml) y la mixtura se desgasificó de nuevo tres veces más. Después de calentar a 125°C durante 20 h, se enfrió la solución negra y el disolvente se evaporó a vacío. Se añadió cloruro de metileno (10 ml), se filtró la mixtura a través de celita, y las aguas madres se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂). El producto intermedio producido (22 mg) y níquel Raney (50 mg) se hidrogenaron en 5 ml de DMF/MeOH 9:1 a la temperatura ambiente bajo 50 psi (344,7 kPa) de presión de hidrógeno durante 4 días, se filtraron a través de Celita, y se concentraron a vacío. El sólido pardo resultante se trituró con MeOH para dar 9 mg (9%) como un polvo de color canela: pf >300°C; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,56 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,80 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS (m/e) 504 (M+).

Ejemplo 171. Un matraz seco que contenía I-22 (75 mg, 0,15 mmoles), Cs₂CO₃ (68 mg, 0,19 mmoles), 2,5-dimetoxianilina (100 mg, 0,71 mmoles), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (15 mg, 0,07 mmoles), y Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmoles) se desgasificó tres veces. Se añadieron xilenos secos (5 ml) y la mixtura se

desgasificó de nuevo tres veces más. Después de calentar a 125°C durante 20 h, la solución de color negro se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió cloruro de metileno (10 ml), se filtró la mixtura a través de celita, y las aguas madres se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂). El compuesto intermedio producido (22 mg) y níquel Raney (50 mg) se hidrogenaron en 5 ml de DMF/MeOH 9:1 a la temperatura ambiente bajo 50 psi (344,7 kPa) de presión de hidrógeno durante 4 días, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. El sólido de color pardo resultante se trituró con MeOH para dar 6 mg (8%) como un polvo de color canela: ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,56 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,80 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS (m/e) 504 (M+), m/e 534 (M+).

Ejemplo 172. Este compuesto se preparó por el método general del Ejemplo 80 excepto que se utilizaron nitrometano y cloruro de metileno como disolvente en el paso 1 y se partió del dihidroindazol intermedio I-20 y 5-cloro-5-oxovalerato de metilo. MS (ESI): m/e 413 (M+1)⁺.

Ejemplo 173. Este compuesto se preparó por el método general para el Ejemplo 75 partiendo del compuesto intermedio I-20. MS (ESI) m/e 399 (M+1)⁺.

Ejemplo 174. Este compuesto se preparó por el método general para el Ejemplo 100 partiendo del compuesto intermedio I-20. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.

Ejemplo 175. Este compuesto se preparó por el método general para el Ejemplo 91 y el Ejemplo 102 partiendo del compuesto intermedio I-20. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.

Ejemplo 176. Este compuesto se preparó por el método general para el Ejemplo 103 y el Ejemplo 86 partiendo del compuesto intermedio I-20. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.

Ejemplo 177. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 175 y yoduro de etilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Ejemplo 178. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 175 y bromobutironitrilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 508 (M+1)⁺.

Los Ejemplos 179-242 se prepararon a partir del Ejemplo 172 y el bromuro o yoduro apropiado por el método general descrito para el Ejemplo 83.

Ejemplo 179. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺

Ejemplo 180. MS (ESI): m/e 441 (M+1)⁺.

Ejemplo 181. MS (ESI): m/e 427 (M+1)⁺.

Ejemplo 182. MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺.

Ejemplo 183. MS (ESI): m/e 453 (M+1)⁺.

Ejemplo 184. MS (ESI): m/e 485 (M+1)⁺.

Ejemplo 185. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Ejemplo 186. MS (ESI): m/e 457 (M+1)⁺.

Ejemplo 187. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.

Ejemplo 188. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.

Ejemplo 189. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.

Ejemplo 190. MS (ESI): m/e 451 (M+1)⁺.

- Ejemplo 191. MS (ESI): m/e 512 (M+1)⁺.
- Ejemplo 192. MS (ESI): m/e 467 (M+1)⁺.
- Ejemplo 193. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
- Ejemplo 194. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
- 5 Ejemplo 195. MS (ESI): m/e 498 (M+1)⁺.
- Ejemplo 320. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
- Ejemplo 196. MS (ESI): m/e 550 (M+1)⁺.
- Ejemplo 197. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.
- Ejemplo 198. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- 10 Ejemplo 199. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- Ejemplo 200. MS (ESI): m/e 473 (M+1)⁺.
- Ejemplo 201. MS (ESI): m/e 487 (M+1)⁺.
- Ejemplo 202. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
- Ejemplo 203. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
- 15 Ejemplo 204. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
- Ejemplo 205. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
- Ejemplo 206. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
- Ejemplo 207. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.
- Ejemplo 208. MS (ESI): m/e 501 (M+1)⁺.
- 20 Ejemplo 210. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.
- Ejemplo 211. MS (ESI): m/e 523 (M+1)⁺.
- Ejemplo 212. MS (ESI): m/e 487 (M+1)⁺.
- Ejemplo 213. MS (ESI): m/e 497 (M+1)⁺.
- Ejemplo 214. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- 25 Ejemplo 215. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.
- Ejemplo 216. MS (ESI): m/e 466 (M+1)⁺.
- Ejemplo 217. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- Ejemplo 218. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- 30 Ejemplo 209. Se añadió al Ejemplo 172 (50 mg, 0,121 mmoles) Ac₂O (2 ml), y la mixtura de reacción se calentó a 140°C durante 2 h. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió Et₂O, y el sólido amarillo se recogió y se secó (33 mg, 60%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,75 (m, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 2,88 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 11,72 (s, 1 H) ppm; MS (m/e) 455 (M⁺).
- Ejemplo 219. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 176 y bromobutironitrilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 508 (M+1)⁺.
- 35 Ejemplo 220. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 176 y yoduro de etilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 469 (M+1)⁺.
- Los Ejemplos 221-227 se prepararon a partir del Ejemplo 176 utilizando el método descrito para el Ejemplo 83.

- Ejemplo 221. MS (ESI) m/e 497 (M + 1).
- Ejemplo 222. MS (ESI): m/e 455 (M+1)⁺.
- Ejemplo 223. MS (ESI): m/e 481 (M+1)⁺.
- Ejemplo 224. MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
- 5 Ejemplo 225. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.
- Ejemplo 226. MS (ESI): m/e 501 (M+1)⁺.
- Ejemplo 227. MS (ESI): m/e 515 (M+1)⁺.
- Ejemplo 228. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 173 y yoduro de etilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 427 (M+1)⁺.
- 10 Ejemplo 229. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 174 y yoduro de propilo por el método general para el Ejemplo 86. MS (ESI): m/e 509 (M+1)⁺.
- Ejemplo 230. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 174 y yoduro de etilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 495 (M+1)⁺.
- Ejemplo 231. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 174 y bromobutironitrilo por el método general para el Ejemplo 83. MS (ESI): m/e 534 (M+1)⁺.
- 15 Ejemplo 232. Este compuesto se preparó a partir del N-acil-aldehído I-21 intermedio utilizando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 12-28. MS (ESI): m/e 485 (M+1)⁺.
- Ejemplo 233. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 232 utilizando el método de desacilación descrito. MS (ESI): m/e 443 (M+1)⁺.
- 20 Ejemplo 234. Este compuesto se preparó utilizando el método general descrito para el Ejemplo 231. MS ESI): m/e 513 (M+1)⁺.
- Ejemplo 235. Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 234 utilizando el método descrito para el Ejemplo 233. MS (ESI): m/e 471 (M+1)⁺.
- Procedimiento general para los Ejemplos 236-244.
- 25 Una mixtura de compuesto intermedio I-24 o I-25 (1 eq.) e hidrocloruro de hidroxilamina o hidrocloruro de O-alquil-hidroxilamina en una mezcla de 1-metil-2-pirrolidinona y alcohol etílico se mantuvo a reflujo durante 4 h. Se eliminó el alcohol etílico a vacío, se extinguieron luego con agua, y el sólido resultante se filtró, se lava con agua y se seca para obtener el producto.
- Ejemplo 236. MS m/e 400 (M+1)
- 30 Ejemplo 237. MS m/e 442 (M+1)
- Ejemplo 238. MS m/e 453 (M+1)
- Ejemplo 239. MS m/e 414 (M+1)
- Ejemplo 240. MS m/e 442 (M+1)
- Ejemplo 241. MS m/e 426 (M+1)
- 35 Ejemplo 242. MS m/e 426 (M+1)
- Ejemplo 243. MS m/e 442 (M+1)
- Ejemplo 244. MS m/e 428 (M+1).

Ejemplo 245. Una mixtura de compuesto intermedio I-24 (1 eq.), metanosulfonil-hidracida (5 eq.) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1 eq.) en una mixtura de 1-metil-2-pirrolidinona y benceno se mantuvo a reflujo utilizando un colector Dean-Stark durante 2,5 h. La mixtura de reacción se extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con una mixtura de acetato de etilo y tetrahidrofurano (relación 1:1). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, y el producto bruto se trituró con una mixtura de tetrahidrofurano, éter y hexano para dar el producto. MS m/e 463 (M+1).

5 Procedimiento general para los Ejemplos 246-250.

Una mixtura de la metil-cetona intermedia I-26 (1 eq.) e hidrocloruro de O-alquil-hidroxilamina (4 eq.) 10 en una mixtura de 1-metil-2-pirrolidinona y alcohol etílico se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se añadió carbonato de potasio (17 eq.) a la temperatura ambiente y se calentó a 65°C durante 1 h. Se eliminó el alcohol etílico a vacío, se extinguió luego la mixtura de reacción con agua y se extrajo tres veces con una mixtura de tetrahidrofurano y acetato de etilo (relación 1:1). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar un producto bruto, que se trituró con una mixtura 15 de tetrahidrofurano, éter y hexano para proporcionar un producto puro.

Ejemplo 246. MS m/e 470 (M+1)

Ejemplo 247. MS m/e 456 (M+1)

Ejemplo 248. MS m/e 484 (M+1)

Ejemplo 249. MS m/e 498 (M+1)

20 Ejemplo 250. MS m/e 509 (M+1)

Ejemplo 251. Este compuesto se preparó a partir de la metil-cetona intermedia I-25 utilizando el procedimiento general para el Ejemplo 246-250. MS m/e 428 (M+1).

Los Ejemplos 252-286 se prepararon utilizando el compuesto intermedio apropiado de N-alquil-cetona I-26 por los métodos generales de síntesis de oximas descritos para los Ejemplos 246-250.

25 Ejemplo 252. MS m/e 442 (M+1)

Ejemplo 253. MS m/e 484 (M+1)

Ejemplo 254. MS m/e 470 (M+1)

Ejemplo 255. MS m/e 456 (M+1)

Ejemplo 256. Al compuesto intermedio I-32 (25 mg, 0,07 mmoles) en nitrometano (5 ml) se añadió cloruro 30 de 2-tifeno-carbonilo (75 µl, 0,7 mmoles, 10 eq.) seguido por cloruro de aluminio (94 mg, 0,7 mmoles), 10 eq.) en pequeñas porciones. La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.

La reacción se concentró luego, se agitó con agua y se añadieron unas cuantas gotas de HCl 1N. El producto se recogió por filtración, se disolvió en cloruro de metileno/metanol y se purificó por TLC preparativa eluyendo con 10% metanol/cloruro de metileno. Se recogió la banda deseada, se agitó con 35 cloruro de metileno/metanol, se filtró, y se concentró. La muestra se secó a 80°C a vacío durante una noche.

MS m/e 495 (M+1). Se preparó el Ejemplo 256 a partir de la tienil-cetona intermedia e hidrocloruro de hidroxilamina utilizando el procedimiento general descrito para los Ejemplos 246-249. MS m/e 544 (M+1).

- Ejemplo 257. MS m/e 456 (M+1)
- Ejemplo 258. MS m/e 442 (M+1)
- Ejemplo 259. MS m/e 456 (M+1)
- Ejemplo 260. MS m/e 470 (M+1)
- 5 Ejemplo 261. MS m/e 484 (M+1)
- Ejemplo 262. MS m/e 498 (M + 1)
- Ejemplo 263. MS m/e 428 (M+1)
- Ejemplo 264. MS m/e 442 (M+1)
- Ejemplo 265. MS m/e 456 (M+1)
- 10 Ejemplo 266. MS m/e 470 (M+1)
- Ejemplo 267. MS m/e 490 (M+1)
- Ejemplo 268. MS m/e 499 (M+1)
- Ejemplo 269. MS m/e 470 (M+1)
- Ejemplo 270. MS m/e 484 (M+1)
- 15 Ejemplo 271. MS m/e 414 (M+1)
- Ejemplo 272. MS m/e 428 (M+1)
- Ejemplo 273. MS m/e 456 (M+1)
- Ejemplo 274. MS m/e 471 (M+1)
- Ejemplo 275. MS m/e 499 (M+1)
- 20 Ejemplo 276. MS m/e 485 (M+1)
- Ejemplo 277. MS m/e 546 (M+1)
- Ejemplo 278. MS m/e 562 (M+1)
- Ejemplo 279. MS m/e 511 (M+1)
- Ejemplo 280. MS m/e 497 (M+1)
- 25 Ejemplo 281. MS m/e 539 (M+1)
- Ejemplo 282. MS m/e 525 (M+1)
- Ejemplo 283. MS m/e 567 (M+1)
- Ejemplo 284. MS m/e 553 (M+1)
- Ejemplo 285. MS m/e 595 (M+1)
- 30 Ejemplo 286. MS m/e 581 (M+1)
- Ejemplo 287. Una mixtura de compuesto intermedio I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmoles), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06 mmoles), BINAP (56 mg, 0,09 mmoles), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmoles) y *p*-anisidina (118 mg, 0,96 mmoles) en 5,0 ml de o-xileno se mantuvo a reflujo bajo N₂ durante 18 h. La mixtura de reacción se siguió por HPLC. Se enfrió la reacción a la temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de Celita y se lavó con CH₂Cl₂. La concentración y purificación por cromatografía flash con 5% de MeOH en CH₂Cl₂ y TLC preparativa proporcionó 35 mg (33%) del ciano-éster sustituido en posición 3. MS: 534 m/e (M+H)⁺. Una mixtura de este cianoéster sustituido en posición 3 (25 mg, 0,046 mmoles), Ni Raney (exceso) y 5,0 ml de DMF y 0,5 ml de MeOH se hidrogenó bajo 50 psi (344,7 kPa) de H₂ en un aparato Parr durante una noche a la temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por HPLC hasta completarse. Se separó el níquel

Raney por filtración, se concentró el disolvente y el producto se purificó por cromatografía sobre sílice (5% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 16,0 mg (71%) de producto. MS: 492 m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 288. Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general del Ejemplo 287 con el compuesto intermedio I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,4 mg, 0,06 mmoles), BINAP (56 mg, 0,09 mmoles), Cs_2CO_3 (91 mg, 0,28 mmoles), y N-metilanilina (104 μl , 0,96 mmoles) en 5,0 ml de o-xileno. Se obtuvo el ciano-éster sustituido en posición 3 (60 mg, 58%). MS: 518 m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺. La hidrogenación del ciano-éster sustituido en posición 3 (50 mg, 0,097 mmoles) como se describe para el Ejemplo 287 proporcionó 33 mg (72%) del producto. MS: 476 m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 289. Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general del Ejemplo 287 con el compuesto intermedio I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,4 mg, 0,06 mmoles), BINAP (56 mg, 0,09 mmoles), Cs_2CO_3 (91 mg, 0,28 mmoles) y 2,5-dimetoxianilina (147 mg, 0,96 mmoles) en 5,0 ml de o-xileno. Se obtuvo el ciano-éster intermedio sustituido en posición 3 (45 mg, 40%). MS: 564 m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺. La hidrogenación de este ciano-éster sustituido en posición 3 (40,0 mg, 0,07 mmoles) como se describe para el Ejemplo 287 proporcionó 31 mg (85%) del producto. MS: 522 m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Los Ejemplos 290-306 se prepararon utilizando los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 287-289, a partir del ciano-éster intermedio I-28 y la anilina apropiada.

Ejemplo 290. MS m/e 492 (M+1)

Ejemplo 291. MS m/e 522 (M+1)

Ejemplo 292. MS m/e 522 (M+1)

Ejemplo 293. MS m/e 492 (M+1)

Ejemplo 294. MS m/e 492 (M+1)

Ejemplo 295. MS m/e 521 (M+1)

Ejemplo 296. MS m/e 520 (M+1)

Ejemplo 297. MS m/e 560 (M+1)

Ejemplo 298. MS m/e 522 (M+1)

Ejemplo 299. MS m/e 548 (M+1)

Ejemplo 300. MS m/e 522 (M+1)

Ejemplo 301. MS m/e 506 (M+1)

Ejemplo 302. MS m/e 480 (M+1)

Ejemplo 303. MS m/e 492 (M+1)

Ejemplo 304. MS m/e 506 (M+1)

Ejemplo 305. MS m/e 506 (M+1)

Ejemplo 306. MS m/e 546 (M+1)

Ejemplo 307. Este compuesto se preparó utilizando el N-propil-ciano-éster intermedio I-28-2 y butirolactama empleando el procedimiento de acoplamiento y ciclación reductora descrito para los Ejemplos 287-289. MS m/e 454 (M+1).

Ejemplo 308. Este compuesto se preparó utilizando el N-isobutil-ciano-éster intermedio I-28-4 y 2-oxo-3,4,5-trihidro-imidazol utilizando el procedimiento de acoplamiento y ciclación reductora descrito para los Ejemplos 287-289. MS m/e 469 (M+1).

Síntesis del compuesto intermedio I-29-1.

Paso 1: A 1 g (2,7 mmoles) de compuesto intermedio I-30 en 130 ml de acetona se añadieron 3,7 ml de NaOH 10N, seguido por 1,22 ml (12,2 mmoles) de 2-yodopropano. La reacción se calentó a refluo durante 48 horas y se concentró luego. Se añadió agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a vacío a 80°C para dar 830 mg (rendimiento 75%) del producto N-isopropilado; MS m/e 413 (M+H).

Paso 2: A 1,32 g (3,2 mmoles) de compuesto intermedio del paso 1 en 15 ml de AcOH se añadieron 409 µl (6,41 mmoles, 2 eq.) de HNO₃ al 70% gota a gota a la temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas y se dejó en reposo luego a la temperatura ambiente durante una noche. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y éter, y se secó a vacío a 80°C para dar 1,1 g (rendimiento 77%) del nitrocompuesto intermedio; MS m/e 458 (M+H).

Paso 3: A 1,1 g (2,47 mmoles) del nitrocompuesto intermedio del paso 2 en 40 ml de DMF/13 ml de MeOH se añadieron unas cuantas puntas de espátula de níquel Raney en atmósfera de nitrógeno. La mixtura de reacción se agitó a 50 psi (344,7 kPa) en un aparato Parr durante 48 horas. La solución se filtró a través de Celita, se concentró a vacío, se suspendió y se agitó con éter durante una noche para dar 800 mg del compuesto intermedio I-29-1 como un sólido blanquecino (rendimiento 86%); MS m/e 386 (M+H).

Ejemplo 309. A 20 mg (0,52 mmoles) de compuesto intermedio I-29-1 en 1 ml de n-butanol se añadieron 7 mg (0,6) de 2-cloropirimidina, y la reacción se calentó a refluo durante una noche. La mixtura de reacción se concentró luego, se agitó con agua, se filtró, y se eluyó sobre una placa de TLC preparativa de gel de sílice utilizando 9% de MeOH/CH₂Cl₂. El producto se recogió, se agitó con cloruro de metileno/acetona, se filtró, y se concentró. La mixtura se secó a 80°C a alto vacío durante una noche para dar 11,4 mg como un sólido amarillo, rendimiento 47%, MS m/e 464 (M+H).

Los Ejemplos 310-318 se prepararon utilizando el procedimiento general para el Ejemplo 309.

Ejemplo 310. MS m/e 464 (M+1)

Ejemplo 311. MS m/e 478 (M+1)

Ejemplo 312. MS m/e 464 (M+1)

Ejemplo 313. MS m/e 508 (M+1)

Ejemplo 314. MS m/e 463 (M+1)

Ejemplo 315. MS m/e 546 (M+1)

Ejemplo 316. MS m/e 506 (M+1)

Ejemplo 317. MS m/e 506 (M+1)

Ejemplo 318. MS m/e 492 (M+1)

Ejemplo 319. Una mezcla del ciano-éster intermedio I-30 (500 mg, 1,4 mmoles), NaOH 10N (3 ml), 3-bromo-ciclohexeno (1 ml) en acetona (30 ml) se agitó a refluo durante 12 horas. Se eliminó la acetona a presión reducida, se añadió un exceso de agua y el producto se recogió por filtración. MS (ES+) m/e 451 (M+1). El compuesto intermedio anterior en DMF/MeOH (50 ml, 9:1) y 2 cucharadas de níquel Raney se hidrogenó en un aparato Parr durante 12 horas. Se separó el catalizador por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió MeOH al residuo y el producto se precipitó por adición de agua para dar 580 mg del producto intermedio. MS (ES+) m/e 411 (M+1). A una suspensión agitada del producto intermedio anterior (450 mg, 1,1 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió cloruro de 3-(carbometoxi)propionilo (1,5 ml, 11 mmoles) y a continuación cloruro de aluminio (1,5 g, 11 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La

mixtura de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se recogió el sólido, se añadió a agua con hielo, se trituró y se recogió. El producto se cromatógrafió sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 95/5). MS (ES+) m/e 539 (M+1). El anillo de THP se formó por el procedimiento general descrito para el Ejemplo 93 utilizando borohidruro de sodio para la reducción y TFA en diclorometano para la ciclación.

5 MS (ES+) m/e 495 (M+1).

Ejemplo 321. A una solución agitada de cloruro de aluminio (0,49 g, 3,69 mmoles, 10 equiv.) en cloruro de metileno (3 ml)-nitrometano (2 ml) a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió cloruro de ciclopentilcarbonilo (0,45 ml, 3,69 mmoles, 10 equiv.). La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió el patrón de dihidroindazol (0,12 g, 3,69 mmoles, 1 equiv.) como un sólido a la mixtura de reacción. Después de 24 h a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con HCl al 10%. El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración (0,15 g, rendimiento 97%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,88 (dd, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,004 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 (M+H)⁺.

10 15 Ejemplo 322. A una suspensión agitada del producto del Ejemplo 321 (126 mg, 0,297 mmoles, 1 equiv.) en THF (8 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de litio (1,5 ml, 2,97 mmoles, 10 equiv.) gota a gota. Se observó un desprendimiento enérgico de gas y la mixtura de reacción se volvió gradualmente homogénea. Se añadió una cantidad adicional de borohidruro de litio (1,5 ml, 2,97 mmoles, 10 equiv.) y la mixtura se agitó durante una noche. Cuando no se observó más material de partida por HPLC, se enfrió la mixtura a 20 0°C y se extinguió lenta y cuidadosamente con agua. Se eliminó el disolvente a vacío dejando un sólido de color canela (110 mg, rendimiento 87%). Una muestra del sólido (40 mg) se purificó por cromatografía preparativa en placa sobre gel de sílice utilizando 10% metanol/cloruro de metileno para obtener el producto como un sólido blanquecino (11,6 mg, rendimiento 29%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,86 (dd, 2H), 3,23 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 5,07 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (s, 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI): m/e 25 427 (M+H)⁺.

25 30 Ejemplo 323. A una suspensión agitada del producto del Ejemplo 322 (70 mg, 0,164 mmoles, 1 equiv.) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (63,2 μl , 0,820 mmoles, 5 equiv.) seguido por trietilsilano (0,13 ml, 0,820 mmoles, 5 equiv.). La mixtura de reacción se volvió homogénea y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente de reacción se eliminó a vacío dejando un sólido de color canela. El sólido se purificó por cromatografía preparativa en placa utilizando 10% metanol/cloruro de metileno para producir un sólido de color canela (12,3 mg, rendimiento 18%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): δ 1,25 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,74 (d, 2H), 2,86 (dd, 2H), 3,22 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 35 411 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 324. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 321. MS m/e 439 (M+1).

Ejemplo 325. Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 322-323. MS m/e 425 (M+1).

- Ejemplo 326. Este compuesto se preparó utilizando 1-tributilestannil-ciclopenteno y el compuesto intermedio bromado en posición 3 utilizando el mismo procedimiento general del Ejemplo 39. MS m/e 395 (M+1).
- Ejemplo 327. Este compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento general del Ejemplo 39, utilizando 1-tributilestannil-ciclopenteno y compuesto intermedio I-28-1. El producto formado se sometió a hidrogenación con níquel Raney/H₂ y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice. MS m/e 439 (M+1).
- Ejemplo 328. Este compuesto se preparó utilizando el mismo método que se ha descrito para el Ejemplo 9 utilizando el compuesto intermedio I-31-1. MS m/e 425 (M+1).
- Ejemplo 329. Este compuesto se preparó utilizando el mismo método descrito para el Ejemplo 328 utilizando el compuesto intermedio de N-sec-butilo. MS m/e 481 (M+1).
- Ejemplo 330. Paso 1: A una solución de compuesto intermedio I-32 (95 mg, 0,28 mmoles) en cloruro de metileno seco (15 ml) y nitrometano (10 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropionilo (0,24 ml, 2,51 mmoles) y a continuación cloruro de aluminio (335 mg, 2,52 mmoles). La reacción se agitó durante 20 minutos, en cuyo momento LC-MS y HPLC indicaron que la reacción se había completado. La reacción se concentró por evaporación rotativa, se añadieron agua (50 ml) y HCl 1N (3 ml) al sólido restante y la mixtura se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con agua (150 ml). El sólido restante se disolvió en cloruro de metileno y se transfirió a un embudo de separación, donde se lavó el mismo con solución saturada de NaHCO₃, y a continuación con salmuera, antes de secarlo con MgSO₄. Después de filtración, la capa orgánica se concentró por evaporación rotativa. El sólido restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (95/5 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose un sólido amarillo claro; (14 mg, 0,029 mmoles), ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,8998 (s, 1H), 8,5374 (s, 1H), 8,4863 (s, 1H), 8,1163 (d, 1H, J=6,57 Hz), 7,8673 (d, 1H, J=8,84 Hz), 4,9332 (s, 2 H), 4,5450 (d, 2H, J=7,07), 4,0058 (t, 2H, J=6,315), 3,8758 (s, 3H), 3,7388 (t, 2H, J=5,81), 3,4572 (t, 2H, J=6,32), 2,8429 (t, 2H, J=7,075), 2,1434 (m, 1H), 0,8167 (d, 6H, J=6,82); MS m/e 475 (M+H⁺).
- A una solución del compuesto intermedio del paso 1 (9 mg, 0,019 mmoles) en piridina (1 ml) se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (10 mg, 0,144 mmoles). Se añadió piridina adicional (5 ml), y la reacción se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente antes de calentar la reacción a 116°C. Después de 2 horas a 116°C, la HPLC indicó que la reacción se había completado. Se concentró la reacción por evaporación rotativa, y se purificó luego por cromatografía en gel de sílice (97/3 CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose un sólido (9,4 mg, 0,021 mmoles, rendimiento 100%). ¹H NMR (CHCl₃) 8,8935 (s, 1H), 8,1584 (s, 1H), 7,7629 (dd, 1H, J=1,51, 8,58), 7,4800 (d, 1H, J=8,59), 6,1555 (s, 1H), 4,8954 (s, 2H), 4,5418 (t, 2H, J=9,98), 4,4112 (d, 2H, J=7,57), 3,9774 (m, 4H), 2,9837 (t, 2H, J=7,325), 2,2552 (m, 1H), 0,8938 (d, 6H, J=6,82); MS m/e 454 (M+H⁺).
- Ejemplo 332. A una solución mantenida en agitación del compuesto intermedio 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,065 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió fenil-isotiocianato (12 μ l, 0,098 mmoles) y piridina (8 μ l, 0,095 mmoles). La reacción se calentó a 50°C durante 24 h. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 19 mg (56%) del producto deseado. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,93 (m, 3H); MS (m/e) 521 (M + 1).

Ejemplo 333. Este compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento general del Ejemplo 332 utilizando 4-metoxifenil-isotiocianato. MS (m/e) 551 (M+1).

Ejemplo 369. A una solución mantenida en agitación del 3-aminocompuesto intermedio I-29-2 (25 mg, 0,065 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió clorotiolformiato de metilo (11 µl, 0,130 mmoles), y piridina (30 µl, 0,371 mmoles). Despues de agitar durante 24 h a la temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtró y se secó para dar 26 mg (87%) del producto deseado. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 460 (M + 1).

Ejemplo 370. Este compuesto se preparó utilizando el método general para el Ejemplo 369 empleando el compuesto intermedio 3-amino I-29-2 y clorotiolformiato de etilo. MS (m/e) 474 (M+1).

Los compuestos 331, 334-357, 359-368, 371-380, 384-386 se prepararon utilizando uno de los métodos A-D que se reseñan a continuación.

Método A. Ejemplo 356. Al compuesto intermedio I-29-1 (20 mg, 0,052 mmoles) en 2 ml de cloruro de metileno/6,3 µl de piridina se añadieron 10 µl (0,078 mmoles, 1,5 eq.) de 4-metoxifenil-isocianato. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se separó el sólido por filtración y se lavo con éter, y la muestra se secó a 80°C a alto vacío durante una noche. Se obtuvieron 17 mg (rendimiento 59%) como un sólido blanquecino, MS m/e 535 (M+H).

Los Ejemplos siguientes se prepararon utilizando el método A:

Ejemplo 331. MS m/e 535 (M + H).

Ejemplo 334. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 335. MS m/e 505 (M + H).

Ejemplo 336. MS m/e 535 (M + H).

Ejemplo 337. MS m/e 519 (M + H).

Ejemplo 338. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 339. MS m/e 519 (M + H).

Ejemplo 340. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 341. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 342. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 343. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 344. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 345. MS m/e 535 (M + H).

Ejemplo 346. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 347. MS m/e 549 (M + H).

Ejemplo 348. MS m/e 523 (M + H).

Ejemplo 349. MS m/e 523 (M + H).

Ejemplo 350. MS m/e 523 (M + H).

Ejemplo 351. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 352. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 353. MS m/e 537 (M + H).

Ejemplo 354. MS m/e 537 (M + H).

- Ejemplo 355. MS m/e 521 (M + H).
 Ejemplo 356. MS m/e 535 (M + H).
 Ejemplo 357. MS m/e 505 (M + H).
 Ejemplo 359. MS m/e 539 (M + H).
- 5 Ejemplo 360. MS m/e 539 (M + H).
 Ejemplo 361. MS m/e 583 (M + H).
 Ejemplo 362. MS m/e 523 (M + H).
 Ejemplo 363. MS m/e 551 (M + H).
 Ejemplo 364. MS m/e 519 (M + H).
- 10 Ejemplo 365. MS m/e 548 (M + H).
 Ejemplo 366. MS m/e 523 (M + H).
 Ejemplo 367. MS m/e 539 (M + H).
 Ejemplo 368. MS m/e 537 (M + H).
 Ejemplo 371. MS m/e 548 (M + H).
- 15 Ejemplo 372. MS m/e 539 (M + H).
 Ejemplo 373. MS m/e 584 (M + H).
 Ejemplo 374. MS m/e 519 (M + H).
 Ejemplo 375. MS m/e 511 (M + H).
 Ejemplo 376. MS m/e 524 (M + H).
- 20 Ejemplo 377. MS m/e 591 (M + H).
 Ejemplo 378. MS m/e 591 (M + H).
 Ejemplo 379. MS m/e 591 (M + H).
 Ejemplo 380. MS m/e 551 (M + H).
 Ejemplo 384. MS m/e 551 (M + H).
- 25 Ejemplo 385. MS m/e 553 (M + H).
 Ejemplo 386. MS m/e 598 (M + H).
- Método B: Ejemplo 358. A una solución agitada del compuesto intermedio I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió cloruro de N-metil-N-fenilcarbamolio (66 mg, 0,389 mmoles) y piridina (80 µl, 0,989 mmoles). La reacción se calentó a 48°C durante 58 h. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se concentró la reacción a vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 24 mg (71%) del producto deseado. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57-7,24 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 519 (M + 1).
- Los Ejemplos 397-401 y 403 se prepararon utilizando el método del Ejemplo 396.
- 35 Ejemplo 396. A una solución agitada del compuesto intermedio I-29-4 (25 mg, 0,063 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadieron cloroformiato de fenilo (0,125 mmoles) y piridina (20 µl, 0,247 mmoles). Después de agitar durante 3 h a la temperatura ambiente, el precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar 28 mg (91%) del producto deseado. MS m/e 520 (M+H).

- Ejemplo 397. MS m/e 550 (M+H).
 Ejemplo 398. MS m/e 538 (M+H).
 Ejemplo 399. MS m/e 506 (M + H).
 Ejemplo 400. MS m/e 536 (M + H).
- 5 Ejemplo 401. MS m/e 524 (M + H).
 Ejemplo 403. MS m/e 506 (M + H).
- Método C: Compuesto intermedio tricloroacetamida: A 300 mg (0,78 mmoles) del compuesto intermedio amínico I-29-1 en 30 ml de CH₂Cl₂/95 µl de piridina, se añadieron 174 µl (1,56 mmoles, 2 eq.) de cloruro de tricloroacetilo a la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche, se concentró, se agitó con agua, se filtró, y el sólido se lavó con éter. La muestra se recogió y se secó a 80°C a alto vacío para dar 392 mg de producto (rendimiento 95%), ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,63 (d, 6H), MS m/e 530(M+1).
- 10 Ejemplo 381. A 20 mg (0,038 mmoles) del compuesto intermedio de tricloroacetamida en 1 ml de DMF se añadieron 8 mg (0,06 mmoles, 1,5 eq.) de carbonato de potasio, seguidos por 7,2 µl (0,06 mmoles, 1,5 eq.) de 2-(aminoetil)pirrolidina. La reacción se calentó a 80°C durante una noche, se concentró a vacío, se agitó con agua, se filtró y se recogió. El producto se purificó por TLC preparativa en placa de gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH/CH₂Cl₂. Se recogió el producto puro, se agitó con disolvente, se filtró, se concentró y secó a 80°C a alto vacío. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (m, 11H), 2,78 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,58 (d, 6H), MS m/e 526 (M+1).
- 15 Los Ejemplos siguientes se prepararon utilizando el método C como se describe para el Ejemplo 381.
- Ejemplo 382. MS m/e 540 (M+1).
 Ejemplo 383. MS m/e 500 (M+1).
 Ejemplo 387. MS m/e 569 (M+1).
 Ejemplo 388. MS m/e 534 (M+1).
 Ejemplo 389. MS m/e 534 (M+1).
 Ejemplo 390. MS m/e 533 (M+1).
- 20 Ejemplo 391. MS m/e 523 (M+1).
 Ejemplo 392. MS m/e 547 (M+1).
 Ejemplo 393. MS m/e 548 (M+1).
- Método D: Compuesto intermedio de N-p-nitrofenilcarbonato: A 484 mg (1,26 mmoles) del compuesto intermedio amínico I-29-1 en 50 ml de CH₂Cl₂/152 µl de piridina se añadieron 254 mg (1,26 mmoles, 1,5 eq.) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se concentró luego a vacío y se lavó con bicarbonato de sodio. El producto se recogió, se lavó con agua y se secó a 80°C a alto vacío para dar 616 mg del producto (rendimiento 89%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 5,24 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,60 (d, 6H), MS m/e 551 (M+1).

- Ejemplo 394. A 30 mg (0,055 mmoles) del compuesto intermedio de N-nitrofenilcarbonato en 2 ml de THF se añadieron 12 μ l (0,082 mmoles, 1,5 eq.) de N,N,N-trimetil-1,3-propanodiamina, y la reacción se calentó a 40°C durante 2 horas y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de una placa de TLC preparativa eluyendo con 10-20% de MeOH/CH₂Cl₂. Se recogió el producto puro, se agitó con disolvente, se filtró y se concentró. La muestra se secó a 80°C a alto vacío. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,3 (m, 11H), 1,72 (m, 3H), 1,59 (d, 6H), MS m/e 528 (M+1).
- Ejemplo 395. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio de p-nitrofenilcarbonato y N,N,N-trimetil-etilenodiamina por el método descrito para el Ejemplo 394. MS m/e 514 (M+1).
- Ejemplo 396. A 25 mg (0,045 mmoles) del compuesto intermedio de N-p-nitrofenilo se añadieron 500 μ l de N-piperidiniletanol. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante ~5 horas, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua/salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó por medio de una placa de TLC preparativa eluyendo con 8-10% de MeOH/CH₂Cl₂. Se recogió el producto puro, se agitó con disolvente, se filtró y se concentró. La muestra se secó a 80°C a alto vacío. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,59 (d, 6H), 1,40 (m, 10H), MS m/e 541 (M+1).
- Ejemplo 402. A una solución mantenida en agitación del compuesto intermedio 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió cloruro de dimetilsulfamoílo (35 μ l, 0,325 mmoles), y piridina (100 μ l, 1,24 mmoles). La reacción se calentó a 48°C durante 58 h. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para dar 22 mg (69%) del producto deseado. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 0,91 (m, 3H); MS (m/e) 493 (M + 1).
- Procedimientos generales para los Ejemplos 404-430.
- Comuesto intermedio de O-nitrofenilcarbonato: Paso 1: Una mixtura del compuesto intermedio fenólico I-33-1 (192 mg, 0,525 mmoles) y carbonato de p-nitrofenilo (314 mg, 1,03 mmoles) en DMF (4 ml) se calentó a 100°C durante 20 h. Se eliminó el disolvente por evaporación rotativa y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 3% MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto (156 mg, 56%), ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, J=9,1), 7,69 (d, 1H, J=2,1), 7,53 (d, 2H, J=9,1), 7,49, (d, 1H, J=8,8), 7,41, (d, 1H, J=8,8), 6,01 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, J=7,1), 3,96 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, 8,0), 3,01 (t, 2H, J=8,0), 1,55 (t, 3H, J=7,1). MS m/e 538 (M + H).
- Una suspensión del compuesto intermedio de carbonato en THF (2 ml) se trató con la amina (2,5 eq.) y se calentó a 40°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente por evaporación rotativa, y el residuo se extrajo en CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH acuoso diluido. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó. El residuo resultante se purificó por trituración con agua (2 x 1 ml) y éter (2 x 1 ml).
- Ejemplo 404. MS m/e 541 (M + H).
- Ejemplo 405. MS m/e 529 (M + H).
- Ejemplo 406. MS m/e 521 (M + H).
- Ejemplo 407. MS m/e 569 (M + H).

- Ejemplo 408. MS m/e 548 (M + H).
 Ejemplo 409. MS m/e 549 (M + H).
 Ejemplo 410. MS m/e 538 (M + H).
 Ejemplo 411. MS m/e 535 (M + H).
 5 Ejemplo 412. MS m/e 537 (M + H).
 Ejemplo 413. MS m/e 541 (M + H).
 Ejemplo 414. MS m/e 563 (M + H).
 Ejemplo 415. MS m/e 539 (M + H).
 Ejemplo 416. MS m/e 560 (M + H).
 10 Ejemplo 417. MS m/e 543 (M + H).
 Ejemplo 418. MS m/e 552 (M + H).
 Ejemplo 419. MS m/e 537 (M + H).
 Ejemplo 420. MS m/e 551 (M + H).
 Ejemplo 421. MS m/e 563 (M + H).
 15 Ejemplo 422. MS m/e 524 (M + H).
 Ejemplo 423. MS m/e 590 (M + H).
 Ejemplo 424. MS m/e 535 (M + H).
 Ejemplo 425. MS m/e 549 (M + H).
 Ejemplo 426. MS m/e 591 (M + H).
 20 Ejemplo 427. MS m/e 535 (M + H).
 Ejemplo 428. MS m/e 577 (M + H).
 Ejemplo 429. MS m/e 619 (M + H).
 Ejemplo 430. MS m/e 617 (M + H).
 Ejemplo 431. Este compuesto se preparó utilizando el mismo procedimiento del Ejemplo 172, partiendo del
 25 compuesto intermedio I-34. MS m/e 413 (M+1).

Los Ejemplos 432-442 siguientes se prepararon a partir del Ejemplo 431 utilizando el bromuro o yoduro apropiado por el método general descrito para los Ejemplos 179-195.

- Ejemplo 432. MS m/e 469 (M + H).
 Ejemplo 433. MS m/e 469 (M + H).
 30 Ejemplo 434. MS m/e 481 (M + H).
 Ejemplo 435. MS m/e 441 (M + H).
 Ejemplo 436. MS m/e 455 (M + H).
 Ejemplo 437. MS m/e 455 (M + H).
 Ejemplo 438. MS m/e 427 (M + H).
 35 Ejemplo 439. MS m/e 467 (M + H).
 Ejemplo 440. MS m/e 485 (M + H).
 Ejemplo 441. MS m/e 471 (M + H).
 Ejemplo 442. MS m/e 457 (M + H).

El Ejemplo 443 se preparó utilizando el mismo método del Ejemplo 289 partiendo del compuesto
 40 intermedio N-isopropilado I-35 y 2,5-dimetoxianilina; MS m/e 522 (M+H).

- Ejemplo 444. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio I-37 por el procedimiento general descrito para el Ejemplo 309. MS m/e 478 (M+H).
- Ejemplo 445. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio I-38 por el procedimiento general descrito para los Ejemplos 236-244. MS m/e 442 (M+H).
- 5 Ejemplo 446. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio I-38 por el procedimiento general descrito para los Ejemplos 236-244. MS m/e 456 (M+H).
- Ejemplo 447. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio I-37 por el procedimiento general descrito para el Ejemplo 287. MS m/e 477 (M+H).
- Ejemplo 448. Este compuesto se preparó utilizando el compuesto intermedio I-37 por el procedimiento
10 general descrito para el Ejemplo 447. MS m/e 450 (M+H).

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras cosas, como agentes terapéuticos. Particularmente, los compuestos son útiles para inhibición de las quinasas, tales como, por ejemplo, *trk*, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3, y CDK1-6. Diversos compuestos de la presente invención exhiben propiedades farmacéuticas mejoradas con respecto a los descritos en la técnica, y propiedades farmacocinéticas mejoradas en los mamíferos. Los compuestos de la presente invención exhiben propiedades farmacéuticas mejoradas sobre los descritos en la técnica, con inclusión de actividad incrementada de inhibición dual de MLK y DLK, o actividad incrementada de inhibición dual de VEGFR y Tie-2, junto con propiedades farmacocinéticas mejoradas en los mamíferos. Por ejemplo, los compuestos de
15 la presente invención, con inclusión de aquéllos en los cuales al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es NR¹¹R³² o -(C₁-C₈alquieno)_x-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el heterocicloalquilo no incluye N-morfolinilo, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo insustituidos, en donde dicho grupo alquieno está sustituido
20 opcionalmente con uno a tres grupos R¹⁰, aumentan la actividad de inhibición de MLK y DLK. En otro ejemplo, los compuestos de la presente invención, con inclusión de aquéllos en los cuales al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es NR¹¹R³³, exhiben actividad incrementada de inhibición de VEGFR y Tie-2.
25

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable como se describen en esta memoria para uso en terapia.

Se describe también un método para inhibir la actividad de la quinasa *trk* que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado una inhibición eficaz. Particularmente, la inhibición de *trk* implica utilidad, por ejemplo, en enfermedades de la próstata, tales como cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna, así como para el tratamiento de la inflamación, tal como inflamación neurológica e inflamación de artritis crónica. El receptor de la quinasa *trk* puede ser *trkA*.

La mayoría de los cánceres tienen un requerimiento absoluto de angiogénesis, el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. La citoquina angiogénica más potente es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y por tanto se ha investigado sustancialmente en el desarrollo de antagonistas del receptor VEGF/VEGF (VEGFR). Los inhibidores del receptor de tirosina-quinasa (RTK) podrían tener una actividad antitumoral de amplio espectro en pacientes con carcinoma de mama y colorrectal avanzados pre-tratados y en el sarcoma de Kaposi. Potencialmente, estos agentes pueden jugar un papel en el tratamiento del cáncer tanto precoz (adyuvante) como avanzado. La importancia de la angiogénesis para el
35
40

crecimiento progresivo y la viabilidad de los tumores sólidos están plenamente establecidas. Datos recientes sugieren asimismo una implicación de la angiogénesis en la patofisiología de las enfermedades malignas hematológicas. Recientemente, algunos autores han consignado angiogénesis incrementada en la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) y normalización de la densidad de microvasos en la 5 médula ósea cuando los pacientes lograron una remisión completa (CR) después de la quimioterapia de inducción. La angiogénesis tumoral depende de la expresión de mediadores específicos que inician una cascada sucesos que conducen a la formación de nuevos microvasos. Entre éstos, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), y FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos) juegan un papel fundamental en la inducción de la neovascularización en tumores sólidos. Estas citoquinas estimulan la 10 migración y proliferación de células endoteliales e inducen angiogénesis *in vivo*. Datos recientes sugieren también un papel importante de estos mediadores en enfermedades malignas hematológicas. Los blastos AML aislados sobreexpresan VEGF y el receptor 2 de VEGF. Así pues, el camino VEGF/VEGFR-2 puede promover el crecimiento de blastos leucémicos de una manera autocrina y paracrina. Por consiguiente, la 15 neovascularización y los mediadores/receptores angiogénicos pueden ser dianas prometedoras para estrategias de tratamiento anti-angiogénico y anti-leucémico. Así pues, en otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratamiento de trastornos angiogénicos en los que la actividad de la quinasa VEGFR contribuye a las condiciones patológicas. Este medicamento puede proporcionarse en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se ponga en 20 contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de VEGFR implica utilidad, por ejemplo, en trastornos angiogénicos tales como cáncer de tumores sólidos, endometriosis, degeneración macular, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, así como otras enfermedades oculares y cánceres.

FLT3, un miembro de la clase III de las tirosina-quinasas receptoras (RTK), se expresa 25 preferiblemente en la superficie de una alta proporción de células de leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia linfocítica aguda de linaje B (ALL) además de células madre hematopoyéticas, cerebro, placenta e hígado. Se ha demostrado que una interacción de FLT3 y su ligando juega un papel importante en la supervivencia, proliferación y diferenciación no sólo de las células hematopoyéticas normales, sino también en las células leucémicas. Mutaciones del gen FLT3 se consideraron por primera vez como una duplicación 30 interna en tandem (ITD) de la secuencia codificante del dominio yuxtamembranal (JM), subsiguientemente como una mutación de sentido erróneo de D835 en un dominio de quinasa). Las mutaciones ITD y D835 se encuentran esencialmente en AML, y sus frecuencias son aproximadamente 20 y 6% en los adultos con AML, respectivamente. Así pues, la mutación del gen FLT3 es hasta ahora la mutación genética más 35 frecuente consignada como implicada en la AML. Varios estudios en gran escala en pacientes bien documentados publicados hasta la fecha han demostrado que la mutación ITD está fuertemente asociada con leucocitosis y con un mal pronóstico. Un compuesto inhibidor de la tirosina-quinasa FLT3 tiene aplicación en el tratamiento de la leucemia. Se describe también un método para el tratamiento de trastornos caracterizados por sensibilidad a la inhibición de FLT3, comprendiendo el método proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado la inhibición de 40 FLT3.

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) fue uno de los primeros factores de crecimiento polipeptídicos identificados que señala a través de un receptor de tirosina-quinasa de la superficie celular (PDGF-R) para estimular diversas funciones celulares que incluyen crecimiento, proliferación y diferenciación. Desde entonces, se han identificado varios genes afines que constituyen una familia de ligandos (fundamentalmente PDGF A y B) y sus receptores cognados (PDGF-R alfa y beta).
5 Hasta la fecha, se ha demostrado la expresión de PDGF en cierto número de tumores sólidos diferentes, desde glioblastomas a carcinomas de próstata. En estos diversos tipos de tumor, el papel biológico de la señalización por PDGF puede variar desde estimulación autocrina de crecimiento de células de cáncer hasta interacciones paracrinias más sutiles que implican estroma adyacente e incluso angiogénesis. Así, en
10 realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un método para tratamiento o prevención de trastornos en los cuales la actividad de PDGFR contribuye a las condiciones patológicas, comprendiendo el método proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas se ponga en contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de PDGFR implica utilidad, por ejemplo, en diversas
15 formas de neoplasia, artritis reumatoide, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, curación anormal de las heridas, enfermedades con puntos finales cardiovasculares, tales como ateroesclerosis, restenosis, restenosis post-angioplastia, y análogas.

Se describe también un método para el tratamiento o prevención de trastornos en los cuales la actividad de MLK contribuye a condiciones patológicas, tales como las arriba enumeradas, en donde el
20 método comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor MLK se ponga en contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de MLK implica utilidad, por ejemplo, en formas de cáncer en las cuales los MLKs juegan un papel patológico así como en trastornos neurológicos.

Se describe también un método para el tratamiento de trastornos caracterizados por la actividad aberrante de células sensibles a factores tróficos, comprendiendo el método proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor celular del factor trófico se ponga en contacto con una cantidad eficaz inductora de la actividad del compuesto. La actividad de las células sensibles al factor trófico puede ser actividad ChAT.
25

Los receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son miembros de una familia de polipéptidos sintetizada por una diversidad de tipos de células durante los procesos del desarrollo embrionario y en los tejidos adultos. Se han detectado FGFR en células normales y malignas, y están implicados en sucesos biológicos que incluyen actividad mitogénica y angiogénica con un papel crucial consiguiente en la diferenciación y el desarrollo celulares. Para activar los caminos de transducción de señales, los FGFR se acoplan a factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y proteoglicanos de sulfato de
30 heparano (HS) para formar un complejo ternario biológicamente fundamental. Basándose en estas consideraciones, los inhibidores capaces de bloquear la cascada de señales por una interacción directa con FGFR podrían tener actividad antiangiogénica y subsiguientemente antitumoral. De acuerdo con ello, se describe también un método para el tratamiento de trastornos caracterizados por la actividad aberrante de células sensibles a FGF, comprendiendo el método proporcionar un compuesto de la presente invención en
35

una cantidad suficiente para dar como resultado que el FGFR se ponga en contacto con una cantidad eficaz del compuesto inductora de la actividad.

Los compuestos de la presente invención pueden tener también efectos positivos sobre la función y supervivencia de células sensibles a factores tróficos por promoción de la supervivencia de las neuronas.

5 Con respecto a la supervivencia de una neurona colinérgica, por ejemplo, el compuesto puede preservar la supervivencia de una población colinérgica de neuronas en riesgo de muerte (debido, por ejemplo, a lesión, una condición de enfermedad, una condición degenerativa o evolución natural) cuando se comparan con una población neuronal colinérgica que no se presenta con dicho compuesto, si la población tratada tiene un periodo de funcionalidad comparativamente mayor que la población sin tratar.

10 Una diversidad de trastornos neurológicos se caracterizan por células neuronales moribundas, lesionadas, con funcionalidad deficiente, sufriendo degeneración axonal, en riesgo de muerte, etc. Estas enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero sin carácter limitante, enfermedad de Alzheimer; trastornos de neuronas motoras (v.g. esclerosis amiotrófica lateral); enfermedad de Parkinson, trastornos cerebrovasculares (v.g., derrame cerebral, isquemia); enfermedad de Huntington, demencia por 15 SIDA; epilepsia; esclerosis múltiple; neuropatías periféricas con inclusión de neuropatía diabética y neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con AID; trastornos inducidos por aminoácidos excitativos; y trastornos asociados con lesiones concusivas o penetrantes del cerebro o la médula espinal.

20 En otras realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de mieloma múltiple y leucemias con inclusión, pero sin carácter limitante, de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, y leucemia linfocítica crónica.

25 En realizaciones adicionales, los presentes compuestos son útiles también en el tratamiento de trastornos asociados con actividad reducida de ChAT o la muerte, lesión de motoneuronas de la médula espinal, y tienen también utilidad, por ejemplo, en enfermedades asociadas con la muerte celular apoptótica del sistema nervioso central y periférico, sistema inmunitario y en enfermedades inflamatorias. ChAT cataliza la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, y está considerado como un marcador enzimático para una neurona colinérgica funcional. Una neurona funcional es capaz también de supervivencia. La supervivencia de las neuronas se ensaya por cuantificación de la absorción específica y la conversión 30 enzimática de un colorante (v.g., calceína AM) por las neuronas vivas. Los compuestos descritos en esta memoria pueden encontrar también utilidad en el tratamiento de estados de enfermedad que implican proliferación de células malignas, tales como muchos cánceres.

Realizaciones adicionales de la invención se dirigen al uso de cualquier compuesto descrito en esta memoria, y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento y/o la 35 prevención de cualquiera de las condiciones, enfermedades y trastornos descritos anteriormente. Realizaciones adicionales están dirigidas al uso de los compuestos descritos en esta memoria, y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir dichas condiciones, trastornos y enfermedades.

40 Los compuestos de la presente invención tienen actividades farmacológicas funcionales importantes que encuentran utilidad en una diversidad de escenarios, con inclusión tanto de los campos de investigación

como de los terapéuticos. Para facilidad de presentación, y con objeto de no limitar el campo de las utilidades para las cuales pueden caracterizarse estos compuestos, las actividades de los compuestos de la presente invención pueden describirse en general como sigue:

- A. Inhibición de la actividad enzimática
- 5 B. Efecto sobre la función y/o supervivencia de células sensibles a factores tróficos.
- C. Inhibición de las respuestas asociadas a la inflamación
- D. Inhibición del crecimiento celular asociado con estados hiperproliferativos.
- E. Inhibición de la muerte de las motoneuronas programada experimentalmente.

La inhibición de la actividad enzimática puede determinarse utilizando, por ejemplo, inhibición de

10 VEGFR (v.g., inhibición de VEGFR2, inhibición de MLK (v.g., inhibición de MLK1, MLK2 o MLK3), inhibición de la quinasa PDGFR, fosforilación de *trk* estimulada por NGF, inhibición de PKC, o ensayos de inhibición de la tirosina-quinasa *trk*. Los efectos sobre la función y/o supervivencia de las células sensibles a factores tróficos, v.g. células de enlace neuronal, puede establecerse utilizando cualquiera de los ensayos siguientes: (1) ensayo de la colina-acetiltransferasa ("ChAT") cultivada de la médula espinal; (2) ensayo de extensión de neuritas cultivadas de los ganglios de la raíz dorsal ("DRG"); (3) ensayo de la actividad de la actividad de ChAT cultivada de neuronas del prosencéfalo basal ("BNF"). La inhibición de la respuesta asociada a la inflamación puede establecerse utilizando un ensayo de mRNA de la indolamina-2,3-dioxigenasa ("IDO"). La inhibición del crecimiento celular asociado con estados hiperproliferativos puede determinarse por medida del crecimiento de líneas de células de interés, tales como una línea AT2 en el caso del cáncer de próstata. La inhibición de la muerte de las motoneuronas programada experimentalmente puede evaluarse *in ovo* utilizando motoneuronas somáticas de embrión de pollo, células que sufren muerte natural entre los días 6 y 10 del desarrollo del embrión, y análisis de la inhibición de dicha muerte celular que ocurre naturalmente tal como es mediada por los compuestos descritos en esta memoria.

25 La inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de la presente invención puede determinarse utilizando, por ejemplo, los ensayos siguientes:

- Ensayo de Inhibición de VEGFR
- Ensayo de Inhibición de MLK
- Ensayo de Inhibición de la Actividad de PKC
- 30 Ensayo de Inhibición de la Actividad de la Tirosina-Quinasa *trkA*
- Ensayo de Inhibición de Tie-2
- Ensayo de Inhibición de CDK1-6
- Inhibición de la fosforilación de *trk* estimulada por NGF en una preparación de células enteras
- 35 Ensayo de inhibición de los receptores de factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFR).

Una descripción de los ensayos que pueden utilizarse en conexión con la presente invención se expone a continuación. Los mismos no tienen por objeto ni deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción.

Inhibición de la Actividad de la Tirosina-Quinasa *trkA*

Se testaron compuestos seleccionados de la presente invención en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de quinasa del dominio citoplásmico de la *trkA* humana expresada por baculovirus utilizando un ensayo basado en ELISA como se ha descrito previamente (Angeles et al., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996). Resumidamente, la placa de microtitulación de 96 pocillos se recubrió con solución sustrato (proteína de fusión humana recombinante fosfolipasa C-γ1/glutatión-S-transferasa (Rotin et al., EMBO J., 11: 559-567, 1992). Se realizaron estudios de inhibición en mixturas de ensayo de 100 µl que contenían Hepes 50 mM, pH 7,4, ATP 40 µM, MnCl₂ 10 mM, 0,1% de BSA, 2% de DMSO, y diversas concentraciones de inhibidor. La reacción se inició por adición de la quinasa *trkA* y se dejó transcurrir durante 15 minutos a 37°C. Se añadió luego un anticuerpo para fosftotirosina (UBI), seguido por un anticuerpo secundario conjugado a una enzima, IgG antirratón de cabra marcada con fosfatasa alcalina (Bio-Rad). La actividad de la enzima fijada se midió por un sistema de detección amplificado (Gibco BRL). Los datos de inhibición se analizaron utilizando la ecuación dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable) en GraphPad Prism. La concentración que dio como resultado 50% de inhibición de la actividad de la quinasa se designa como "CI₅₀".

Inhibición de la Actividad de la Quinasa Receptora del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

Se examinaron compuestos seleccionados de la presente invención respecto a sus efectos inhibidores sobre la actividad de la quinasa del receptor VEGF expresada por baculovirus (flk-1 humana, KDR, VEGFR2) utilizando el procedimiento descrito para el ensayo ELISA de la quinasa *trkA* arriba descrito. La mixtura de reacción de las quinasas, constituida por Hepes 50 mM, pH 7,4, ATP 40 mM, MnCl₂ 10 mM, 0,1% BSA, 2% DMSO, y concentraciones variables de inhibidor, se transfirió a placas recubiertas con PLC-γ/GST. Se añadió quinasa VEGFR y la reacción se dejó transcurrir durante 15 minutos a 37°C. La detección del producto fosforilado se realizó por adición de anticuerpo anti-fosftotirosina (UBI). Se suministró un anticuerpo secundario conjugado a enzima para capturar el complejo PLC-γ/GST anticuerpo-fosforilado. La actividad de la enzima fijada se midió por un sistema de detección amplificado (Gibco-BRL). Los datos de inhibición se analizaron utilizando la ecuación sigmoidal dosis-respuesta (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Inhibición de la Actividad de la Quinasa-1 de Linaje Mixto

La actividad de quinasa de MDK1 se evaluó utilizando el formato "en placa" de Millipore Multiscreen TCA como se describe para la proteína-quinasa C (Pitt & Lee, J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996). Resumidamente, cada mixtura de ensayo de 50 µl contenía Hepes 20 mM, pH 7,0, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, β-glicerofosfato 25 mM, ATP 60 µM, 0,25 µCi[γ-³²P]ATP, 0,1% BSA, 500 µg/ml de proteína mielina básica (UBI&13-104), 2% de DMSO, 1 mM de compuesto de test, y 1 µg/ml de GST-MLK1_{KD} baculoviral. Las muestras se incubaron durante 15 minutos a 37°C. La reacción se paró por adición de TCA al 50% enfriado en hielo y se dejaron precipitar las proteínas durante 30 min a 4°C. Las placas se lavaron luego con TCA al 25% enfriado en hielo. Se añadió cóctel de centelleo Supermix, y se dejó que las placas se equilibraran durante 1-2 horas antes del conteo utilizando el contador de centelleo Wallace MicroBeta 1450 PLUS.

Ensayo de la Quinasa que Soporta una Cremallera de Leucina Dual

Los compuestos se testaron respecto a su actividad para inhibir la actividad de quinasa de la DLK humana recombinante de baculovirus, que contiene el dominio de quinasa y una cremallera de leucina. La actividad se midió en placas FluoroNunc de 384 pocillos (Cat. #460.372) utilizando una lectura de fluorescencia de resolución temporal (PerkinElmer Application Note 1234-968). Se recubrieron las placas con 30 µl del sustrato proteínico MKK7 (Merritt et al. 1999) a una concentración de 20 µg/ml en solución salina tamponada con Tris (TBS). Cada ensayo de 30 µl contenía MOPS 20 mM (pH 7,2), MgCl₂ 15 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 1 mM, EGTA 5 mM, β-glicerofosfato 25 mM, 0,1% BSA, ATP 100 µM, y 2,5% de DMSO. Las reacciones se iniciaron por la adición de 10 ng/ml de GST-hDLK_{KD/LZ}. Para las determinaciones de Cl₅₀, se generó una curva dosis-respuesta de 10 puntos para cada compuesto. Las placas se incubaron a 37°C durante 30 minutos, y las reacciones se pararon por la adición de EDTA 100 mM. El producto se detectó utilizando anti-fosforetonina marcada con europio (Wallac # AD0093; diluida en relación 1:10.000 en 3% BSA/T-TBS). Después de la captura durante una noche a 4°C, se añadieron 50 µl de solución mejoradora (Wallac # 1244-105) y la placa se agitó suavemente durante 5 minutos. Se midió luego la fluorescencia de la solución resultante utilizando el modo de fluorescencia de resolución temporal (TRF) en el Multilabel Reader (Victor2 Modelo #1420-018 o Envision Model #2100). Los datos de inhibición se analizaron utilizando GraphPad Prism. Véase también Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., y Holzman, L.B. (1999) The Mixed Lineage Kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as Substrate. *J. Biol. Chem.* 274, 10195-10202.

20 Ensayo de la Tirosina-Quinasa Tie-2

Los compuestos se testaron en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de quinasa del dominio citoplásmico His₆-Tie2 humano recombinante de baculovirus, utilizando una modificación del ELISA descrito para trkA (Angeles et al., 1996). Se utilizó un formato de placa de 384 pocillos para cribado de un solo punto, mientras que las Cl₅₀s se realizaron en placas de 96 pocillos. Para cribado de un solo punto, 25 cada placa Costar de Placa de Alta Fijación de 384 pocillos con código de barras (Cat #3703) se recubrió con 50 µl/pocillo de solución sustrato de 10 µg/ml (GST-PLC-γ humano recombinante; Rotin et al., en solución salina tamponada con Tris (TBS). La actividad de Tie2 se midió en mixturas de ensayo de 50 µl que contenían HEPES 50 mM (pH 7,2), ATP 40 µM, MnCl₂ 10 mM, 2,5% de DMSO, 0,05% de BSA, y 200 ng/ml de His₆-Tie2C_D. Para las determinaciones de Cl₅₀, los ensayos se realizaron como se ha descrito 30 arriba pero en placas de Alta Fijación Costar de 96 pocillos (Cat #3703) y con los volúmenes duplicados. Se generó una curva dosis-respuesta de 10 puntos para cada compuesto. La reacción de las quinasas se dejó proceder a 37°C durante 20 minutos. El anticuerpo de detección, anticuerpo N1-Eu anti-fosfotirosina (PT66) (Wallac #AD0041), se añadió a razón de 1:2.000 diluido en tampón de bloqueo [3% BSA en TBS con 0,05% de Tween-20 (TBST)]. Después de una hora de incubación a 37°C, se añadieron 50 µl de solución de 35 mejora (Wallac #1244-105) y se agitó suavemente la placa. Se midió luego la fluorescencia de la solución resultante utilizando el modo de fluorescencia de resolución temporal (TRF) en el Multilabel Reader (Victor2, Modelo #1420-018 o Modelo Envision #2100). Los datos de inhibición se analizaron utilizando Activity Base y se generaron curvas de Cl₅₀ utilizando XLFit. Las referencias citadas son como sigue:

1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., y Dionne, C. A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. *Anal. Biochem.* 236, 49-55.
2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fis-cher, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C-γ. *EMBO J.* 11, 559-567.

Dosificación y Formulación

Para propósitos terapéuticos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que dé como resultado el contacto del agente activo con el sitio de acción del o de los agentes en el cuerpo del individuo. Los compuestos pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para uso en asociación con productos farmacéuticos, sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en esta memoria a un individuo que se encuentra en necesidad de ello.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el especialista que atienda el caso, tal como un experto en la técnica, por el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de diversos factores, que incluyen el tipo y grado de evolución de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con excipientes apropiados, y la ruta de administración. Típicamente, los compuestos se administran a niveles de dosis inferiores, aumentando gradualmente hasta que se consigue el efecto deseado.

Los intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, siendo una dosis preferida desde aproximadamente 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. Los compuestos pueden administrarse en una o más formas de dosificación unitarias. La dosis unitaria varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg administrados 1 a 4 veces al día, con preferencia desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, 2 veces al día. En un método alternativo de descripción de una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es una que es necesaria para alcanzar un nivel en suero sanguíneo de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un individuo, y con preferencia aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas por mixtura con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar, como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, edición 20^a; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Las composiciones pueden formularse para controlar y/o retardar la liberación del o de los agentes activos, como en formulaciones de disolución rápida, liberación modificada, o liberación sostenida. Dichas composiciones de liberación controlada, o liberación prolongada pueden utilizar, por ejemplo, polímeros de lactida biocompatibles y biodegradables, copolímeros

lactida/glicolida, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices de polímeros sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

Las composiciones se pueden preparar por administración por medios orales; medios parenterales, con inclusión de las rutas intravenosa, intramuscular y subcutánea; medios tópicos o transdérmicos; medios 5 transmucosales, que incluyen las rutas rectal, vaginal, sublingual y bucal; medios oftálmicos; o medios de inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en la forma de tabletas, cápsulas o jarabes; para administración parenteral, particularmente en la forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para administración intranasal, particularmente en la forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles; o por administración tópica, tales como cremas, ungüentos, 10 soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y análogas.

Para administración oral, las tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y análogas pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón, o celulosa; aglomerantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; desintegrantes tales como derivados de almidón o celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes saborizantes tales como sabor de menta común o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes arriba 15 enumerados, y pueden contener adicionalmente un vehículo semisólido o líquido, tal como un polietilenglicol. Las formas sólidas de dosificación oral pueden tener recubrimientos de azúcar, goma laca, o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden encontrarse en la forma de suspensiones, 20 soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, etc., o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su utilización. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, edulcorantes y agentes saborizantes, tintes y conservantes.

25 Las composiciones pueden administrarse también por vía parenteral. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas estériles. Vehículos acuosos incluyen mezclas de alcohol y agua, medios tamponados, y análogos. Los disolventes no acuosos incluyen alcohol y glicoles, tales como etanol, y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y análogos. Pueden añadirse otros componentes con 30 inclusión de agentes tensioactivos, tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio; restablecedores de fluidos y nutrientes; restablecedores de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones, y análogos. Las preparaciones parenterales pueden estar encerradas en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples. 35 Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímeros etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

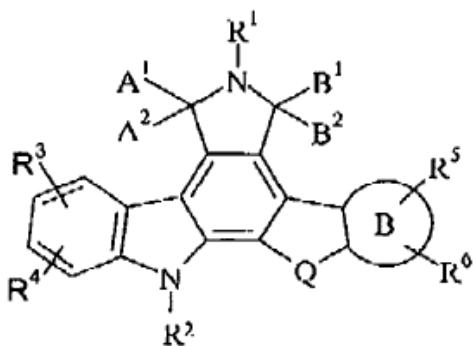
Otros posibles modos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosol, o gotas. Puede tratarse de soluciones acuosas que contienen, por 40 ejemplo, polioxietileno-9-lauril-éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones aceitosas para administración en

la forma de gotas nasales, o como un gel a aplicar intranasalmente. Formulaciones para uso tópico se encuentran en la forma de un ungüento, crema, o gel. Típicamente, estas formas incluyen un vehículo, tal como petrolatum, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y o bien un agente emulsionante, tal como laurilsulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos, como en un sistema de depósito o microdepósito, sistema adhesivo controlado por difusión o un sistema de tipo dispersión de matriz. Formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, rótulas o pastillas que pueden incluir también una base saborizada, tal como sacarosa o goma arábiga, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios de una sola dosis, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

Como apreciarán los expertos en la técnica, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de la doctrina que antecede. Por consiguiente, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de modo distinto que como se ha descrito Los expertos en la técnica en esta memoria, y debe entenderse que el alcance de la invención abarca la totalidad de dichas variaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula II:



II

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el anillo B junto con los átomos de carbono a los cuales está unido el mismo se selecciona de:

- (a) un anillo de fenileno en el cual de 1 a 3 átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno; y
- (b) un anillo aromático de 5 miembros, en el cual de 1 a 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno; y

10 Q es CH_2CH_2 ;

A¹, A² es H, H; y B¹, B² forman juntos = O;

15 R¹ se selecciona independientemente de H, C(=O)R^{1a}, OR^{1b}, C(=O)NHR^{1b}, NR^{1c}R^{1d}, y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R^{1a} se selecciona independientemente de C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆-C₁₂ arilo opcionalmente sustituido y hetero C₅-C₁₀ arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R^{1b} se selecciona independientemente de H y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

20 R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno independientemente de H y un C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

25 R² se selecciona de H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, (C₁-C₈ alquieno)-OC(=O)-(C₁-C₈ alquieno)CO₂R¹¹, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₈ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R^{2a} se selecciona independientemente de C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆-C₁₂ arilo opcionalmente sustituido, OR^{2b}, y NR^{2c}R^{2d}, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

30 R^{2b} se selecciona de H y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heteroC₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se selecciona de (C₁-C₈alquieno)_xOR¹³, C(=O)R¹³, (CH₂)_pOR²², O-(C₁-C₈alquieno)-R²⁷, OCH(CO₂R¹⁸)₂, OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂, C(=O)-(C₁-C₈alquieno)-R²⁵, NR¹¹R³², NR¹¹R³³, (C₁-C₈alquieno)-NR¹⁸R¹⁹, C(R¹²)=N-R¹⁸, CH=N-OR¹³, C(R¹²)=N-OR²⁰, C(R¹¹)=N-NR¹¹C(=O)NR^{14A}R^{14B}, C(R¹¹)=N-NR¹¹SO₂R¹⁸, OC(=O)NR¹¹(C₁-C₈alquieno)-R²⁶, OC(=O)[N(CH₂CH₂)₂N]-R²¹, NR¹¹C(=O)OR²³, NR¹¹C(=O)S-R¹⁸, NR¹¹C(=O)NR¹¹R²³, NR¹¹C(=S)NR¹¹R²³, NR¹¹S(=O)₂N(R¹⁵)₂, NR¹¹C(=O)NR¹¹(C₁-C₈alquieno)-R²⁴, NR¹¹C(=O)N(R¹¹)NR^{16A}R^{16B}, C₁-C₈alquilo sustituido, en donde uno de los sustituyentes es un grupo espirocicloalquilo, (C₁-C₈alquieno)_x-C₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, y (C₁-C₈ alquieno)_x-heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el heteroC₃-C₁₀cicloalquilo no incluye N-morfolinilo, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo sustituidos; en donde cualquiera de dichos grupos C₁-C₈ alquieno puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos R¹⁰;

con la condición de que cuando cualquiera de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es C(=O)R¹³, entonces R¹³ no incluye un grupo heteroC₃-C₁₀ cicloalquilo que contiene un nitrógeno unido al resto carbonilo; y los otros restos R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden seleccionarse independientemente de H, halógeno, R¹⁰, OR²⁰, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C2-C8 alquenilo opcionalmente sustituido, y C2-C8 alquinilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R⁷ se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, y OR¹¹, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, C6-C12 arilo, hetero C5-C10 arilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, espirocicloalquilo, heteroC₃-C₁₀cicloalquilo, arilalcoxi, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NR^{31A}R^{31B}, NO₂, OR³⁰, OCF₃, =O, =NR³⁰, =N-OR³⁰, =N-NR^{31A}R^{31B}, OC(=O)R³⁰, OC(=O)NHR²⁹, O-Si(R²⁹)₄, O-tetrahidropiranilo, óxido de etileno, NR²⁹C(=O)R³⁰, NR²⁹CO₂R³⁰, NR²⁹C(=O)NR^{31A}R^{31B}, NHC(=NH)NH₂, NR²⁹S(O)₂R³⁰, S(O)_yR¹⁸, CO₂R³⁰, C(=O)-NR^{31A}R^{31B}, C(=O)R³⁰, (CH₂)_pOR³⁰, CH=NNR^{31A}R^{31B}, CH=NOR³⁰, CH=NR³⁰, CH=NNHCH(N=NH)NH₂, S(=O)₂NR^{31A}R^{31B}, P(=O)(OR³⁰)₂, OR²⁸, y un monosacárido en el cual cada grupo hidroxilo del monosacárido está, independientemente, insustituido o reemplazado por H, alquilo C₁-C₈, alquilcarboniloxi, o alcoxi;

R¹¹ se selecciona de H y C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R¹² se selecciona de C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, y hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R¹³ se selecciona independientemente de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

- R^{14a} y R^{14b} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, y hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R¹⁵ se selecciona independientemente de C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R^{16a} y R^{16b} se seleccionan cada uno independientemente de H y un C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R¹⁷ se selecciona de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, y hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R¹⁸ se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R¹⁹ se selecciona de CN y triazol;
- R²⁰ se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, C2-C8 alquenilo opcionalmente sustituido, C2-C8 alquinilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, C6-C16 arilC₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R²¹ se selecciona de C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, y hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R²² es C5-C10alquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R²³ se selecciona de C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R²⁴ se selecciona de C2-C8 alquenilo opcionalmente sustituido, C2-C8 alquinilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR²⁰, O(CH₂)_pOR²⁰, (CH₂)_pOR²⁰, SR¹⁷, SOR¹⁵, SO₂R¹⁸, CN, N(R¹⁸)₂, C(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)R¹⁸, NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂, C(=NR¹⁸)OR¹⁸, C(R¹²)=NOR¹⁸, NHOR²⁰, NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂, NHCN, CONR¹⁸OR¹⁸, CO₂R¹⁸, OCOR¹⁵, OC(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)OR¹⁵, y C(=O)R¹⁸, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;
- R²⁵ se selecciona de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, OR²⁰, O(CH₂)_pOR²⁰, (CH₂)_pOR²⁰, SR¹⁷, SOR¹⁵, SO₂R¹⁸, CN, N(R¹⁷)₂, C(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)R¹⁸, NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂, C(=NR¹⁸)OR¹⁸, C(R¹²)=NOR¹⁸, NHOR²⁰, NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂,

NHCN, CONR¹⁸OR¹⁸, CO₂R¹⁸, OCOR¹⁵, OC(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)OR¹⁵, y C(=O)R¹⁸, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R²⁶ se selecciona de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, OR¹¹,

5 O(CH₂)_pOR²⁰, (CH₂)_pOR²⁰, SR¹⁷, SOR¹⁵, SO₂R¹⁸, CN, N(R¹⁸)₂, C(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)R¹⁸, NR¹⁸C(=O)N(R¹⁸)₂, C(=NR¹⁸)OR¹⁸, C(R¹²)=NOR¹⁸, NHOR²⁰, NR¹⁸C(=NR¹⁸)N(R¹⁸)₂, NHCN, CONR¹⁸OR¹⁸, CO₂R¹⁸, OCOR¹⁵, OC(=O)N(R¹⁸)₂, NR¹⁸C(=O)OR¹⁵, y C(=O)R¹⁸, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

10 R²⁷ se selecciona de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, CN, C(R¹²)=NOR¹⁸, y C(=O)N(R¹⁸)₂, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

R²⁸ es el residuo de un aminoácido después de la separación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;

R²⁹ es H o C₁-C₈ alquilo;

15 R³⁰ es H, C₁-C₈ alquilo, C6-C12 arilo, C6-C16 arilC₁-C₈ alquilo, hetero C5-C10 arilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, o heteroC₃-C₁₀cicloalquilo;

R^{31A} y R^{31B} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁-C₈ alquilo, y C6-C16 arilC₁-C₈ alquilo, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heteroC₃-C₁₀cicloalquilo;

R³² es C6-C12 arilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

20 R³³ se selecciona de C₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, hetero C5-C10 arilo opcionalmente sustituido, y heteroC₃-C₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde dichos sustituyentes opcionales son 1 a 3 grupos R¹⁰;

p se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4;

x es 0 ó 1; e

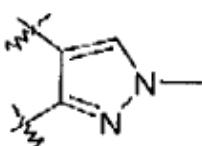
25 y se selecciona independientemente de 0, 1 y 2,

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

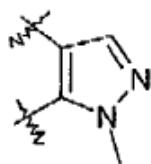
2. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un fenileno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del

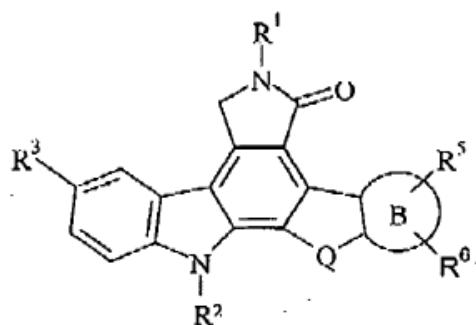
30 mismo, en donde el anillo B es



4. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es

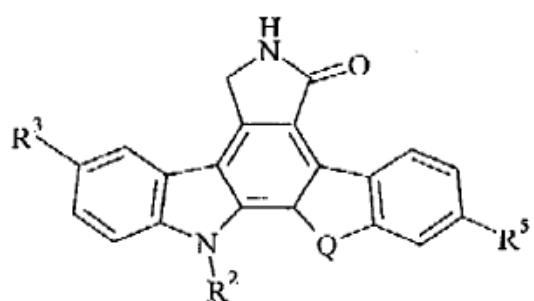


5. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H o C₁-C₈ alquilo insustituido.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de fórmula III:



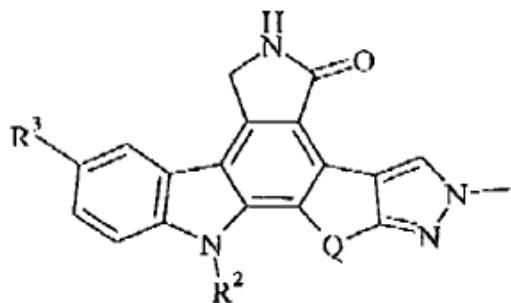
III

- o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un feníleno o un pirazolileno, y R¹ es H o C₁-C₈ alquilo insustituido.
7. El compuesto de la reivindicación 6, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo, que tiene una estructura de fórmula IV:



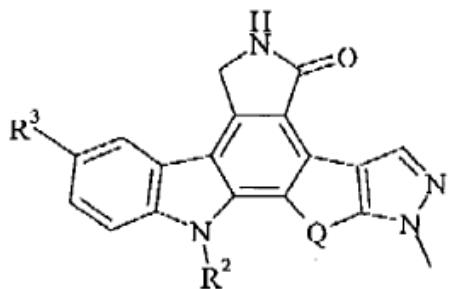
IV

8. El compuesto de la reivindicación 6, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de fórmula V:



V.

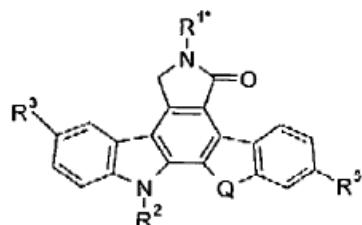
9. El compuesto de la reivindicación 6, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una estructura de fórmula VI:



VI.

- 5 10. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵, o R⁶ se selecciona de OR¹³, C(=O)R¹³, (CH₂)_pOR²², O-(C₁-C₈ alquieno)-R²⁷, OCH(CO₂R¹⁸)₂, OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂, y C(=O)-(C₁-C₈ alquieno)-R²⁵.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8, ó 9, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es NR¹¹R³².
- 10 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8, ó 9, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es (C₁-C₈ alquieno)_x-heteroC₃-C₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde el heteroC₃-C₁₀ cicloalquilo no incluye N-morfolinilo, N-piperidilo, o N-tiomorfolinilo insustituidos.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8, ó 9, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es NR¹¹R³³.
- 15 14. El compuesto de la reivindicación 13, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es NHR³³.
- 15 15. El compuesto de la reivindicación 14, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³³ es hetero C₅-C₁₀ arilo opcionalmente sustituido.
- 20 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7, 8, ó 9, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es C(R¹¹)=N-OR²⁰.
17. El compuesto de la reivindicación 16, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹² y R²⁰ son C₁-C₈ alquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla 1 presentada a continuación:

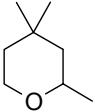
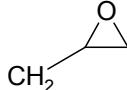
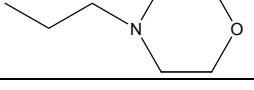
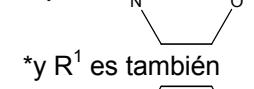
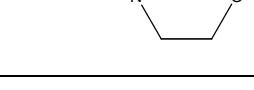


*R¹ es H a no ser que se indique otra cosa

R ³	R ²	Q	R ⁵
	H	CH ₂ CH ₂	OMe
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
N≡C-N(H)CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr

R³	R²	Q	R⁵
	H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenilo) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenilo) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
F	H	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O-CH(CO ₂ Me) ₂
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH[(CH ₂) ₃ -OEt] ₂
H		CH ₂ CH ₂	
H	H	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

R³	R²	Q	R⁵
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	Et	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
 isómero simple (-)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
 isómero simple (+)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

R³	R²	Q	R⁵
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
		CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OHP	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
		CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	 *y R ¹ es también 	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

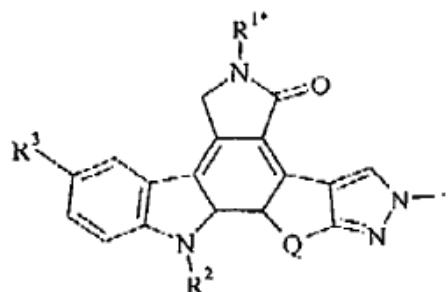
R³	R²	Q	R⁵
	CH ₂ CH=CHEt	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ —	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₃ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

R^3	R^2	Q	R^5
	CH_2	CH_2CH_2	OCH_3
	$CH_2C\equiv CH$	CH_2CH_2	OCH_3
	H	CH_2CH_2	OH
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OH
	H	CH_2CH_2	O <i>i</i> Pr
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2	O^nPr
	H	CH_2CH_2	O^nPr
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2	O^iPr
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OEt
	H	CH_2CH_2	
	H	CH_2CH_2	
	$CH_2CH_2CH_2CN$	CH_2CH_2	$O^-CH_2CH_2CH_2^-CN$
	H	CH_2CH_2	$O(CH_2)_3CN$
	$CH_2CH=CH_2$	CH_2CH_2	$OCH_2^-CH=CH_2$
	H	CH_2CH_2	$OCH_2^-CH=CH_2$
	H	CH_2CH_2	$O(CH_2)_4CN$

R^3	R^2	Q	R^5
	$(\text{CH}_2)_4\text{CN}$	CH_2CH_2	$\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CN}$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	${}^*\text{R}^1 \xrightarrow{\text{CH}_3} \text{Me}$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	CH_3	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
		CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
		CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	H	CH_2CH_2	OH
	CH_3	CH_2CH_2	OMe
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OEt
	H	CH_2CH_2	OEt
	H	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2	$\text{O}^\ddagger\text{Pr}$

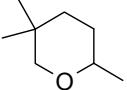
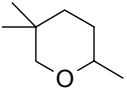
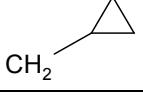
R³	R²	Q	R⁵
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O <i>i</i> Pr
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

19. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla 2 indicada a continuación:



*R¹ es H a no ser que se indique otra cosa

R³	R²	Q
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₃ CN	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ OEt	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH-(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	iPr	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	iPr	CH ₂ CH ₂
 isómero simple		CH ₂ CH ₂
 isómero simple		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH=CMe ₂	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ CH ₂
	*R ¹ es C(=O)CH ₃ H	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	(Bn) ₂ NCH ₂ CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
 isómero simple	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂

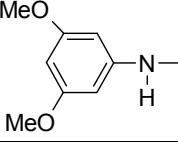
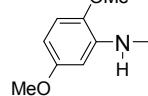
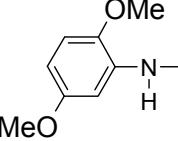
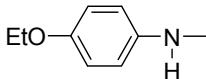
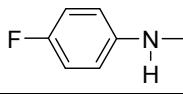
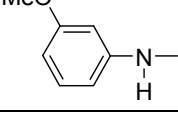
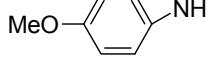
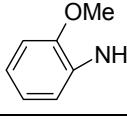
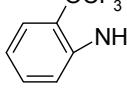
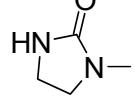
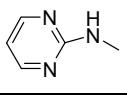
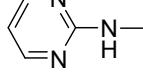
R³	R²	Q
	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃ CN	CH ₂ CH ₂
	*R ¹ es C(=O) ^H CH ₃	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	*R ¹ es C(=O) ^H CH ₃	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
CH ₃ ON=	H	CH ₂ CH ₂
tBuON=	H	CH ₂ CH ₂
Cyclohexyl-N-N=	H	CH ₂ CH ₂
EtON=	H	CH ₂ CH ₂
Me ₂ HCCH ₂ ON=	H	CH ₂ CH ₂
CH ₂ =CHCH ₂ ON=	H	CH ₂ CH ₂
HON=	H	CH ₂ CH ₂
NOEt	H	CH ₂ CH ₂
NO <i>i</i> Pr	H	CH ₂ CH ₂
CH ₃ SO ₂ NH-N=	H	CH ₂ CH ₂
O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
Cyclohexyl-N-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
NOMe	H	CH ₂ CH ₂
MeO-N	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₂ -N(C ₅ H ₉)	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	(CH ₂) ₂ -N-Cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₆ -N-Cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₆ -N-Cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₆ -N-Cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
	(CH ₂) ₆ -N-Cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

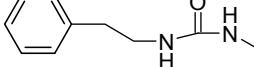
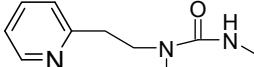
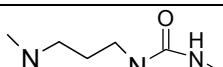
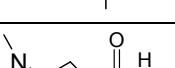
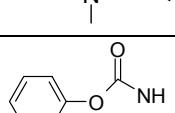
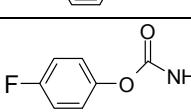
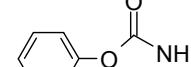
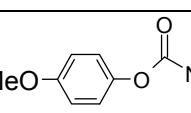
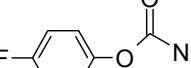
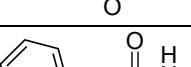
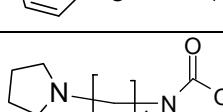
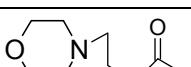
R³	R²	Q
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	H	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	H	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

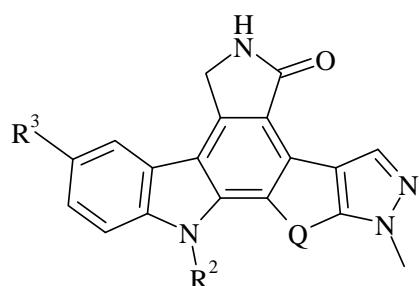
R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

20. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla 3 indicada a continuación:

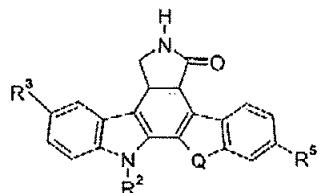


R³	R²	Q
	H	CH ₂ CH ₂

R^3	R^2	Q
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH_2CH_2OCH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2OH$	CH_2CH_2
	CH_2CH_2OH	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2

21. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla siguiente

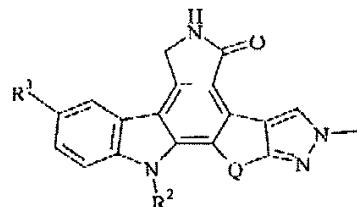


5

R^3	R^2	Q	R^5
$MeO-C_6H_4-N-$	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OCH_3
	CH_2CH_3	CH_2CH_2	OCH_3

10

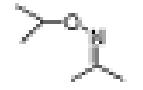
22. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla siguiente:

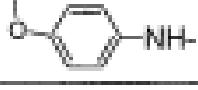


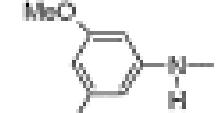
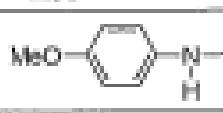
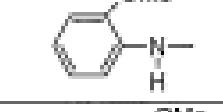
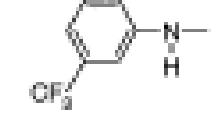
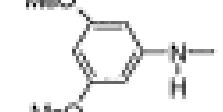
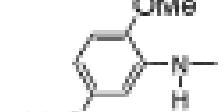
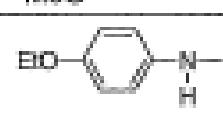
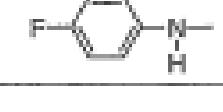
15

	R³	R²	Q
5	CH ₃ ON=	H	CH ₂ CH ₂
	tBuON=	H	CH ₂ CH ₂
10	EtON=	H	CH ₂ CH ₂
	Me ₂ HCC ₂ ON=	H	CH ₂ CH ₂
15	CH ₂ =CHCH ₂ ON=	H	CH ₂ CH ₂
	HON=	H	CH ₂ CH ₂
20	NOEt	H	CH ₂ CH ₂
	NO <i>i</i> Pr	H	CH ₂ CH ₂
25	CH ₃ SO ₂ NH-N=	H	CH ₂ CH ₂
	O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
30	O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	O-N=	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R^1	R^2	Q
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	H	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	CH_2CH_2	CH_2CH_2

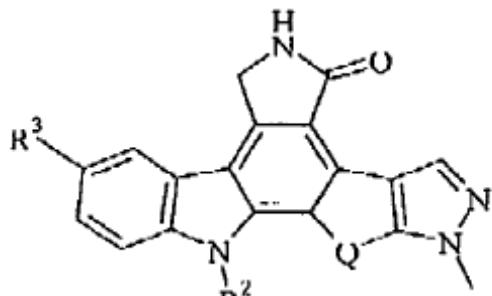
R^3	R^2	Q
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	CH_2CH_3	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	CH_3	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2

R^3	R^1	Q
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_3
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
		CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

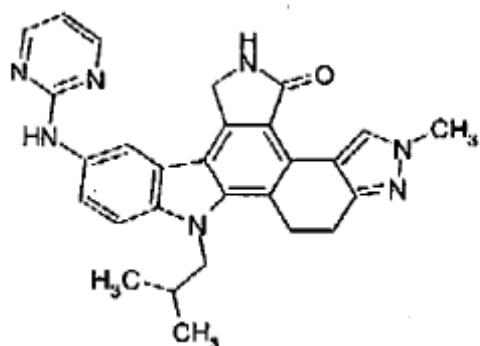
23. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de acuerdo con la Tabla siguiente:



5

	R^3	R^2	Q
10		$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
15		$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
20		$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
		$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
		$CH_2CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. La sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la sal se deriva de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

26. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 25, en donde el ácido inorgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico.
27. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 25, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, e isetiónico.
28. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 24, en donde la sal se deriva de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.
29. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 28, en donde el ácido inorgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico.
30. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 28, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, e isetiónico.
31. La sal farmacéuticamente aceptable de las reivindicaciones 24, 28 ó 30, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido toluenosulfónico.
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende un compuesto de la reivindicación 24, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 24.
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se deriva de un ácido inorgánico o un ácido orgánico.
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, en donde el ácido inorgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, sulfúrico, y nítrico.
37. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, en donde el ácido orgánico se selecciona del grupo constituido por los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, e isetiónico.
38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido toluenosulfónico.
39. El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para uso en terapia.

40. El uso de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno prostático.
- 5 41. El uso de la reivindicación 40 en donde el trastorno prostático es cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna.
42. El uso de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno angiogénico.
- 10 43. El uso de la reivindicación 42 en donde el trastorno angiogénico es cáncer de tumores sólidos, tumores hematológicos, degeneración macular, retinopatía de la premadurez, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, endometriosis, o restenosis.
44. El uso de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno patológico.
- 15 45. El uso de la reivindicación 44 en donde el trastorno patológico es neoplasia, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, curación anormal de las heridas, o ateroesclerosis.
46. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple o leucemia.
- 20 47. El uso de la reivindicación 46 en donde la leucemia es leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, o leucemia linfocítica crónica.
48. El uso de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de tumores sólidos.
49. El uso de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor hematológico.