

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 383**

51 Int. Cl.:  
**C07D 261/02** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05762701 .0**
- 96 Fecha de presentación: **17.06.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1768966**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para inhibir la interacción de proteínas Bcl con componentes de unión**

30 Prioridad:  
17.06.2004 US 580616 P  
07.03.2005 US 659301 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
07.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
07.06.2012

73 Titular/es:  
**Infinity Discovery, Inc.**  
**780 Memorial Drive**  
**Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:  
**CASTRO, Alfredo, C.;**  
**DENG, Wei;**  
**DEPEW, Kristopher, M.;**  
**FOLEY, Michael, A.;**  
**FRITZ, Christian, C.;**  
**GEORGES EVANGELINOS, Asimina, T.;**  
**GROGAN, Michael, J.;**  
**HAFEEZ, Nafeeza;**  
**HOLSON, Edward, B.;**  
**HOPKINS, Brian, T.;**  
**KONEY, Nii, O.;**  
**LIU, Tao;**  
**MANN, David, A.;**  
**MARCAURELLE, Lisa, A.;**  
**SNYDER, Daniel, A.;**  
**UNDERWOOD, Dennis, J.;**  
**WYLIE, Andrew, A.;**  
**YU, Lin-Chen y**  
**ZHANG, Linping**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 382 383 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y procedimientos para inhibir la interacción de proteínas Bcl con componentes de unión

**Campo de la invención**

La invención pertenece al campo de productos terapéuticos para el cáncer. Específicamente, la presente invención pertenece al campo de productos terapéuticos para el cáncer que promueven la apoptosis en las células tumorales usando análogos de isoxazolidina. Los compuestos de osoxazolidina de la invención se unen a proteínas Bcl y bloquean la función antiapoptótica de Bcl en células cancerosas y tejidos tumorales que expresan las proteínas Bcl. Los compuestos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades cancerosas solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos u otros fármacos.

**Antecedentes de la invención**

La apoptosis, o muerte celular programada, es importante para el desarrollo embriológico/anatómico normal, la defensa del huésped y la supresión de la oncogénesis. Una regulación defectuosa de la apoptosis se ha implicado en el cáncer y en muchas otras enfermedades humanas que se deben a un desequilibrio entre el proceso de división celular y muerte celular. Bcl-2 se identificó originalmente en el punto de rotura cromosómica de linfomas de linfocitos B portadores de t(14;18) y pertenece a una familia creciente de proteínas que regulan la apoptosis. (Gross, A; McDonnell, JM; Korsmeyer, S. J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes & Development* 1999, 13, 1899-1911, Cory, S.; Huang, D. C. S.; Adam, J. M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*, 2003 22, 8590-8607. daniel, N. N.; Korsmeyer, S. J. Cell death: Critical control points. *Cell* 2004, 116, 205-218. Chao, D. T.; Korsmeyer, S. J. Bcl-2 family: regulators of cell death. *Annu. Rev. Immunol.* 1998, 16, 395-419). Apoptosis, Christopher Potten; James Wilson, Cambridge University Press, 2004). La familia de proteínas Bcl-2 incluye tanto moléculas antiapoptóticas, tales como Bcl-2 y Bcl-XL, como moléculas proapoptóticas, tales como Bax, Bak, Bid y Bad. Bcl-2 contribuye a la progresión de células cancerosas impidiendo la renovación celular normal causada por mecanismos fisiológicos de muerte celular. Se ha observado una sobreexpresión de Bcl-2 en el 70 % de los cánceres de mama y en muchas otras formas de cáncer (Buolaniwini, J. K. Novel anticancer drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999, 3, 500-509). Los niveles de expresión de las proteínas Bcl-2 también se correlacionan con la resistencia a un amplio espectro de fármacos quimioterapéuticos y radioterapia  $\gamma$  (Reed, J. C.; Miyashita, T.; Takayama, S.; Wang, H.-G.; Sato, T.; Krajewski, S.; Aime-Sempe, C.; Bodrug, S.; Kitada, S.; Hanada, M. Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. *J. Cell. Biochem.* 1996, 60, 23-32; Reed, J. C. Bcl-2 family proteins: strategies for overcoming chemoresistance in cancer. *Advances in Pharmacology* 1997, 41, 501-553; Strasser, A.; Huang, D. C. S.; Vaux, D. L. The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy. *Biochem. Biophys. Acta* 1997,1333, F151-F189; DiPaola, R. S.; Aisner, J. Overcoming Bcl-2- and p53-mediated resistance in prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1999, 26, 112-116).

Ciertos miembros de la familia de proteínas Bcl-2 representa reguladores clave de la apoptosis, con función proapoptótica (por ejemplo, Bax, Bak, Bid, Bim, Noxa, Puma) y función antiapoptótica (por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). La dimerización selectiva y competitiva entre miembros pro- y antiapoptóticos de la familia determina el destino de una célula dado un estímulo proapoptótico. Aunque no se entienden completamente los papeles precisos de Bcl-2 y Bcl-xL en el cáncer, hay varias líneas de evidencia que sugieren que Bcl-2 y Bcl-xL no sólo contribuyen a la progresión del cáncer al impedir la renovación celular normal, sino que también intervienen en la resistencia de las células cancerosas a los tratamientos del cáncer actuales. La sobreexpresión experimental de Bcl-2 (Bcl-xL) hace que las células cancerosas sean resistentes a un amplio espectro de agentes quimioterapéuticos y radiación (Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy. *J. Cell. Biochem.* 1996, 60, 23-32; Reed, J. C). Bcl-2 y/o Bcl-xL se sobreexpresan en más de un 50 % de todos los tumores como se muestra más adelante (en Wang, S.; Yang, D.; Lippman, M. E. Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists. *Seminars in Oncology*, 2003, 5, 133-142).

Tipo de cáncer	Sobreexpresión de Bcl-2 (%)	Sobreexpresión de Bcl-xL (%)
Próstata	20-40	100
resistente a hormonas	80-100	-
Mama	60-80	40-60
Pulmón no microcítico	20-40	-
Pulmón microcítico	60-80	-
Colorrectal	50-100	83

(continuación)

Tipo de cáncer	Sobreexpresión de Bcl-2 (%)	Sobreexpresión de Bcl-xL (%)
Melanoma	65	90
Mieloma múltiple (en recaída)	-	77
Cabeza y Cuello	13	52-75
Pancreático	23	90
Carcinoma hepatocelular	-	80

Se ha informado sobre la posibilidad de desarrollar miméticos peptídicos y no peptídicos de proteínas únicamente BH3, una familia de proteínas que actúan como antagonistas directos de Bcl-2, como nuevos agentes anticancerosos (Basell, J. B.; Huang, D. C. S. Prospects for targeting the Bcl-2 family of proteins to develop novel cytotoxic drugs. *Biochemical Pharmacology* 64 (2002) 851-863).

Se han mostrado enfoques biológicos para modular la función de Bcl-2 usando oligonucleótidos antisentido o anticuerpos monocatenarios para aumentar la quimiosensibilidad de las células tumorales (Ziegler, A.; Luedke, G. H.; Fabbro, D.; Altmann, K. H.; Stahel, R. A.; Zangemeister-Wittke, U. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1997; 89, 1027-1036; Webb, A.; Cunningham, D.; Cotter, F.; Clarke, P. A.; Di Stefano, F.; Ross, P.; Corpo, M.; Dziewanowska, Z. Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin lymphoma. *Lancet* 1997, 349, 1137-1141; Cotter, F. E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18, 1812-1823; Piche, A.; Grim, J.; Rancourt, C.; Gomez-Navarro, J.; Reed, J. C.; Curiel, D. T. Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti-Bcl-2 single-chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7. *Cancer Res.* 1998, 58, 2134-2140).

Se ha demostrado que un oligonucleótido antisentido (G3139) (Raynaud, F. 1.; On R M.; Goddard, P. M.; Lacey, H. A.; Lancashire, H.; Judson, L R; Beck, T.; Bryan, B.; Cotter, F. E. Pharmacokinetics of G3139, a phosphorothioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281, 420-427), diseñado para hibridar con la secuencia de ARNm de Bcl-2, inhibe la expresión de Bcl-2, induce la apoptosis e inhibe el crecimiento celular en células de cáncer de mama humano que tienen sobreexpresión de Bcl-2. (hen, H. X., Marchall, J. L., Trocky, N., Baidas, S., Rizvi, N., Ling, Y., Bhagava, P., Lippman, K E., Yang, D., y Hayes, D. F. A Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, 2000). De forma importante, se observaron efectos sinérgicos y regresión tumoral completa *in vivo* en los tratamientos combinados de G3139 con docetaxel. Por lo tanto, Bcl-2 representa una diana muy atractiva para el desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de muchas formas de cánceres.

Las limitaciones asociadas con el uso de moléculas grandes, tales como oligonucleótidos, proteínas y polipéptidos, como agentes terapéuticos incluye una mala disponibilidad oral, una mala estabilidad *in vivo* y un alto coste. Serían productos terapéuticos más deseables moléculas pequeñas permeables a la célula, no peptídicas, que se unieran a Bcl-2 y bloquearan la función antiapoptótica en el cáncer y promovieran la muerte celular en los tumores.

El documento US-B1-6.747.050 desvela un derivado de isoxazolina y el uso del derivado en la inhibición de la actividad de caspasas. El documento EP-A-0970950 desvela isoxazolininas e isoxazoles como antagonistas de la glicoproteína plaquetaria complejo receptor de fibrinógeno 11b/111a, para la inhibición de la agregación plaquetaria, como trombolíticos y/o para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

El documento WO-A-2003/015788 informa sobre procedimientos para tratar o prevenir cánceres o enfermedades neoplásicas que comprenden administrar a un paciente un compuesto que tiene las características de un fármaco para inhibidores de proteína Bcl antiapoptóticos humanos o identificado por procedimientos *in vitro* para identificar la proteína Bcl antiapoptótica.

Se ha demostrado que diversas moléculas pequeñas inhiben la función de Bcl-2. Por ejemplo, se mostró que las acilsulfonamidas inhibían la función de Bcl-2 y Bcl-xL en ensayos bioquímicos e *in vitro*. *Nature* (2005) 435, 677-681. Sin embargo, existe la necesidad de moléculas orgánicas pequeñas adicionales que se unan a Bcl-2 y bloqueen su función antiapoptótica en el cáncer y promuevan la muerte celular en tumores. La presente invención satisface esta necesidad y tiene otras ventajas relacionadas.

### **Sumario de la Invención**

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de isoxazolidina. En ciertos casos, el átomo de nitrógeno del anillo de isoxazolidina está unido a un grupo aralquilo sustituido. En ciertos casos, el grupo de aralquilo sustituido es un grupo bencilo sustituido. En ciertos casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo hidroxil metilo o hidroxil etilo. En ciertos casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo hidroxil metilo y un grupo hidroxil etilo. En ciertos casos, el anillo de isoxazolidina está sustituido con un grupo amida. La presente invención también proporciona sales farmacéuticamente activas de los compuestos de isoxazolidina que se han mencionado anteriormente. Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de isoxazolidina de la invención. Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos anteriores, solos o junto con otros agentes para su uso para tratar un trastorno mediado por bcl, tal como cáncer. Específicamente, los compuestos se usan para tratar una afección caracterizada por la proliferación patológica de células mamíferas, tal como células tumorales (por ejemplo, cáncer de mama y leucemia mieloide); por la administración a un mamífero o un ser humano afectado con una afección de este tipo de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En ciertos casos, el compuesto de la presente invención se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

### **Breve Descripción de los Dibujos**

La **Figura 1** representa los resultados de un estudio de eficacia del compuesto 221 en un modelo de xenoinjerto de tumor RL en ratones SCID/NOD.

### **Descripción Detallada de la Invención**

La presente invención se refiere generalmente a compuestos de isoxazolidina útiles para tratar cáncer. Los compuestos de isoxazolidina de la invención se unen a una o más proteínas Bcl y bloquean la función anti-apoptótica de Bcl en células cancerosas y tejidos de tumor que expresan la proteína Bcl. En ciertas realizaciones, ciertos compuestos de la invención inhiben selectivamente la actividad anti-apoptótica de sólo un miembro de la subfamilia Bcl-2 de las proteínas anti-apoptóticas. Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden usarse para tratar a un paciente que padece una enfermedad relacionada con Bcl. En ciertos casos, los compuestos de isoxazolidina de la invención se usan para tratar a un paciente que padece cáncer. Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden administrarse a un paciente en forma de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica comprende un compuesto de isoxazolidina de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertos casos, la composición farmacéutica comprende un compuesto de isoxazolidina de la invención, un agente quimioterapéutico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertos casos, el agente quimioterapéutico es Docetaxel, Paclitaxel, cisplatina, 5-FU, Doxrubincina, epipodofilotoxina, canptotecina, 17-AAG o ciclofosfamida.

### **Síntesis de Compuestos de Isoxazolidina**

Los compuestos de isoxazolidina de la invención pueden prepararse usando una reacción de [3+2] cicloadición entre una nitrona y un alqueno. El sustrato de nitrona y el alqueno pueden contener grupos funcionales adecuados para la derivación química tras la síntesis del núcleo de isoxazolidina. En ciertos casos, se añade un ácido de Lewis a la reacción. En una realización preferida, el ácido de Lewis es  $Ti(Oi-Pr)_4$ . En ciertos casos, la mezcla de reacción se somete a radiación por microondas. En general, las reacciones objeto se realizan en un medio de reacción líquido, pero pueden realizarse sobre un soporte sólido. Las reacciones pueden realizarse en un disolvente aprótico, preferentemente uno en el que los ingredientes de la reacción son sustancialmente solubles. Los disolventes adecuados incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diglima, t-butil metil éter, tetrahidrofurano y similares; disolventes halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, tetracloruro de carbono, y similares; disolventes de hidrocarburo alifático o aromático, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, pentano y similares; ésteres y cetonas, tales como acetato de etilo, acetona y 2-butanona; disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, y similares; o combinaciones de dos o más disolventes. Las reacciones pueden realizarse a diversas temperaturas. Generalmente, las reacciones realizadas a temperaturas inferiores tardarán más en completarse. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 60 °C. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza en el intervalo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza en el intervalo de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 105 °C. En ciertos casos, la reacción de cicloadición se realiza usando un sustrato unidos a un soporte sólido. Tras la síntesis del núcleo de isoxazolidina, el compuesto de isoxazolidina puede derivarse usando diversas reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio a haluros de alqueno o haluros de arilo, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos, reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, instalación de grupos protectores, retirada de grupos protectores, y similares.

Análisis de la actividad biológica

Los siguientes ensayos celulares y de unión *in vitro* pueden usarse para determinar la actividad y especificidad de compuestos de la presente invención para unirse a Bcl-2 e inhibir la función de Bcl-2 en una célula.

Ensayo de unión a Bcl-2

5 La unión a Bcl-2 y Bcl-xL puede determinarse usando diversos procedimientos conocidos. Uno de estos ensayos es un ensayo de unión *in vitro* sensible y cuantitativo que usa polarización de fluorescencia (FP) descrito por Wang, J. - L.; Zhang, Z -J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502).

10 Ensayos basados en células

Se demostró la capacidad de compuestos de isoxazolidina de la presente invención para inhibir la viabilidad celular en células cancerosas con sobreexpresión de proteína Bcl-2. Cuando se exponen células RL a compuestos de isoxazolidina de la presente invención, los inhibidores muestran una destrucción celular dependiente de la dosis en el ensayo de citotoxicidad de azul de Alamar con valores de  $CI_{50}$  de aproximadamente 100  $\mu$ M a aproximadamente 1  $\mu$ M (Véanse los Ejemplos). Cuando se exponen células Panc1 a los compuestos de isoxazolidina de la presente invención en combinación con camptotecina, los inhibidores muestran una destrucción celular dependiente de la dosis, sinérgica, en el ensayo de supervivencia celular de exclusión de yoduro de propidio con valores de  $CI_{50}$  de aproximadamente 100  $\mu$ M a aproximadamente 1  $\mu$ M (Véanse los Ejemplos).

20 Se ha demostrado que los inhibidores de Bcl-2 son activos contra varias líneas de células cancerosas como un solo agente, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (documento US 2003/0119894, publicaciones de solicitudes PCT WO 02/097053 y WO 02/13833), linfomas (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer microcítico de pulmón (Nature (2005) 435, 677-681), cáncer de cabeza y cuello (publicación de solicitud PCT WO 02/097053) y leucemias (publicación de solicitud PCT WO 02/13833).

25 Se ha demostrado que los inhibidores de Bcl-2 son activos contra varias líneas de células cancerosas en combinación con otros agentes anticancerosos y radiación, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama (Con docetaxel, publicación de solicitud PCT WO 02/097053), cáncer de próstata (Con docetaxel, publicación de solicitud PCT WO 02/097053), cáncer de cabeza y cuello (Con docetaxel, publicación de solicitud PCT WO 02/097053), y cáncer no microcítico de pulmón (Con paclitaxel, Nature (2005) 435, 677-681). Además de con la combinación mencionada anteriormente – agentes quimioterapéuticos, molécula pequeña, los inhibidores de proteínas Bcl-2 presentan sinergia con otros agentes anticancerosos, incluyendo, pero sin limitación etopósido, doxorubicina, cisplatino, paclitaxel y radiación (Nature (2005) 435, 677-681).

Uso en terapia y tratamiento

La presente invención proporciona además compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar y reducir la gravedad de cánceres así como de otros trastornos o afecciones mediadas por Bcl.

35 Los cánceres o enfermedades neoplásicas y trastornos relacionados que pueden tratarse mediante la administración de compuestos y composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los indicados en la Tabla 1 (como revisión de dichos trastornos, véase Fishman y col., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia):

TABLA 1

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

Leucemia

- leucemia aguda
- leucemia linfocítica aguda
- leucemia mielocítica aguda
  - mieloblástica
  - promielocítica
  - mielomonocítica
  - monocítica

(continuación)

---

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

---

	eritroleucemia
	leucemia crónica
	leucemia mielocítica crónica (granulocítica)
	leucemia linfocítica crónica
Policitemia vera	
Linfoma	enfermedad de Hodgkin
	enfermedad no Hodgkin
Mieloma múltiple	
Macroglobulinemia de Waldenstrom	
Enfermedad de cadena pesada	
Tumores sólidos	sarcomas y carcinomas
	fibrosarcoma
	mixosarcoma
	liposarcoma
	condrosarcoma
	sarcoma osteogénico
	cordoma
	angiosarcoma
	linfangiosarcoma
	linfangioendoteliosarcoma
	sinovioma
	mesotelioma
	tumor de Ewing
	leiomiomasarcoma
	rabdomiosarcoma
	carcinoma de colon
	cáncer pancreático
	cáncer de mama
	cáncer de ovario
	cáncer de próstata
	carcinoma de células escamosas
	carcinoma de células basales

(continuación)

---

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

---

adenocarcinoma  
carcinoma de glándula sudorípara  
carcinoma de glándula sebácea  
carcinoma papilar  
adenocarcinomas papilares  
cistadenocarcinoma  
carcinoma medular  
carcinoma broncogénico  
carcinoma de células renales  
hepatoma  
carcinoma de conducto biliar  
coriocarcinoma  
seminoma  
carcinoma embrionario  
tumor de Wilms  
cáncer cervical  
cáncer uterino  
tumor testicular  
carcinoma de pulmón  
carcinoma microcítico de pulmón  
carcinoma de vejiga  
carcinoma epitelial  
glioma  
astrocitoma  
meduloblastoma  
craneofaringioma  
ependimoma  
pinealoma  
hemangioblastoma  
neuroma acústico  
oligodendroglioma  
meningioma  
melanoma  
neuroblastoma

(continuación)

CÁNCERES Y TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

retinoblastoma

5 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se usan para tratar cánceres incluyendo, pero sin limitación linfomas (preferentemente linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto o leucemia linfocítica crónica), cáncer de próstata (más preferentemente insensible a hormonas), cáncer de mama (preferentemente positivo para el receptor de estrógenos), neuroblastoma, colorrectal, endometrial, de ovario, de pulmón (preferentemente microcítico), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular (preferentemente de células germinales).

Tratamiento del cáncer en combinación con quimioterapia o radioterapia

10 En ciertas realizaciones, uno o mas compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir cánceres o enfermedades neoplásicas en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyendo, pero sin limitación metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxurea, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatino, carboplatino, mitomicina, dacarbazina, procarbazona, etopósidos, prednisolona, dexametasona, citarabina, camptotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomycin, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel.

15 En una realización preferida, uno o más compuestos de la presente invención se usan para tratar o prevenir cánceres o enfermedades neoplásicas en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos incluyendo, pero sin limitación, los presentados en la Tabla 2.

TABLA 2

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y OTROS AGENTES ANTICANCEROSOS

Radiación:	Radiación $\gamma$
<u>Agentes alquilantes</u>	
Mostazas nitrogenadas:	ciclofosfamida Ifosfamida trofosfamida Clorambucilo Estramustina melfalán
Nitrosoureas:	carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU)
Alquilsulfonatos	busulfán Treosulfán
Triazenos:	Dacarbazina
Compuestos que contienen platino:	Cisplatino carboplatino oxaplatino
<u>Alcaloides de plantas</u>	
Alcaloide de la Vinca:	vincristina Vinblastina Vindesina

## ES 2 382 383 T3

(continuación)

Taxoides:	Vinorelbina paclitaxel Docetaxol
<hr/>	
Inhibidores de la ADN Topoisomerasa	
Epipodofilinas:	etopósido Tenipósido Topotecán 9-aminocamptotecina campto irinotecán Crisnatol
<u>mitomicinas</u>	
mitomicina C	Mitomicina C
Antimetabolitos	
<hr/>	
Antifolatos:	
Inhibidores de DHFR:	metotrexato Trimetrexato
Inhibidores de IMP deshidrogenasa:	ácido micofenólico Tiazofurina Ribavirina EICAR
Inhibidores de ribonucleótido reductasa:	hidroxiurea deferoxamina
<hr/>	
<u>Análogos de pirimidina:</u>	
Análogos de uracilo	5-Fluorouracilo Floxuridina Doxifluridina Ratitrexed capecitabina
Análogos de citosina	citarabina (ara C) Arabinósido de Citosina fludarabina
Análogos de purina:	mercaptopurina Tioguanina
Terapias hormonales:	
<hr/>	
Antagonistas de receptores:	

(continuación)

Antiestrógenos	Tamoxifeno
	Raloxifeno
	megestrol
Agonistas de LHRH:	goserelina
	Acetato de leuprolida
Antiandrógenos:	flutamida
	bicalutamida
Retinoides/Deltoides	
Análogos de vitamina D3:	EB 1089
	CB 1093
	KH 1060
Terapias fotodinámicas:	vertoporfina (BPD-MA)
	Eftalocianina
	fotosensibilizador Pc4
	Desmetoxi-hipocreлина A
	(2BA-2-DMHA)
Citocinas:	Interferón $\alpha$
	Interferón $\gamma$
	Factor de necrosis tumoral
<hr/>	
Otros:	
Inhibidores de isoprenilación:	Lovastatina
Neurotoxinas dopaminérgicas:	Ión de 1-metil-4-fenilpiridinio
Inhibidores del ciclo celular:	estaurosporina
Actinomicinas:	Actinomicina D
	Dactinomicina
Bleomicinas:	bleomicina A2
	Bleomicina B2
	Peplomicina
Antraciclinas:	daunorubicina
	Doxorubicina (adriamicina)
	Idarubicina
	Epirubicina
	Pirarubicina
	Zorubicina
	Mitoxantrona

(continuación)

Inhibidores de MDR:	verapamil
Inhibidores de Ca <sup>2+</sup> ATPasa:	tapsigargina
Anticuerpos	Avastin
	Erbitux
	Rituxan
Otros	Prednisolona
	Imatinib
	Talidomida
	Lenalidomida
	Bortezomib
	Gemcitabina
	Erlotinib
	Gefitinib
	Sorafenib
	Sutinib

5 El agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la materia que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia puede variarse dependiendo de la enfermedad a tratar y de los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o radioterapia sobre esa enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y momentos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

15 Además, en general, los compuestos de la presente invención y el agente quimioterapéutico no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, pueden tener que administrarse por vías diferentes. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intravenosa para generar y mantener buenos niveles sanguíneos, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía oral. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está bien dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y momentos de administración pueden modificarse por un médico experto.

20 La elección particular del agente quimioterapéutico o radiación dependerá del diagnóstico del médico a cargo del caso y de su criterio sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

25 Un compuesto de la presente invención, y agente quimioterapéutico y/o radiación, puede administrarse de manera concurrente (por ejemplo, de forma simultánea, de forma esencialmente simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencial, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente y la elección real de agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar conjuntamente (es decir, dentro de un solo protocolo de tratamiento) con un compuesto de la presente invención.

30 Si un compuesto de la presente invención y el agente quimioterapéutico y/o radiación no se administran de forma simultánea o de forma esencialmente simultánea, entonces el orden óptimo de administración del compuesto de la presente invención y el agente quimioterapéutico y/o radiación puede ser diferente para diferentes tumores. De esta manera, en ciertas situaciones, el compuesto de la presente invención puede administrarse en primer lugar seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; y en otras situaciones el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse en primer lugar seguido de la administración de un compuesto de la presente invención. Esta administración alterna puede repetirse durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y del número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un

5 protocolo de tratamiento, está bien dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad a tratar y el estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse en primer lugar, especialmente si es un agente citotóxico, y después continuarse el tratamiento con la administración de un compuesto de la presente invención seguido, cuando se considere ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento.

10 De esta manera, de acuerdo con la experiencia y los conocimientos, el médico a cargo del caso puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, es decir, compuesto de la presente invención, agente quimioterapéutico o radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades del paciente individual, según avanza el tratamiento.

### **Definiciones**

Por motivos de comodidad, algunos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se exponen aquí.

15 Las expresiones "co-administración" y "co-administrar" se refieren tanto a una administración concurrente (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como administración de tiempo variable (administración de uno o más agentes terapéuticos en momentos diferentes de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre y cuando los agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierta medida al mismo tiempo.

20 El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

25 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alícíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En una realización preferida, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> para cadena ramificada), y más preferentemente 20 o menos. De forma análoga, los cicloalquilos preferidos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura del anillo, y más preferentemente tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura del anillo.

30 A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. De forma análoga, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares. Los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en el presente documento como alquilo es un alquilo inferior.

35 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que cualesquiera de 1 a todos los hidrógenos se han reemplazado por un haluro. Un "perhaloalquilo" es cuando todos los hidrógenos se han reemplazado con un haluro.

El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

40 Las expresiones "alqueno" y "alquino" se refieren a grupo alifáticos no sustituidos análogos en longitud y la sustitución posible a los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente.

45 El término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de anillo sencillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, antraceno, naftaleno pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden denominarse como "aril heterociclos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF<sub>3</sub>, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los demás anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclos.

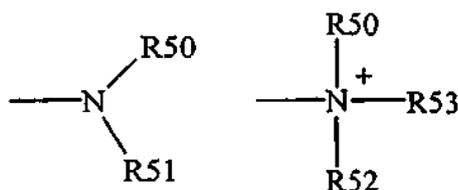
55 Las expresiones *orto*, *meta* y *para* se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y *orto*-dimetilbenceno son sinónimos.

Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras del anillo de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras del anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclos. Los grupo heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatin, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , o similares.

Las expresiones "policiclilo" o "grupo policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con dichos sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , o similares.

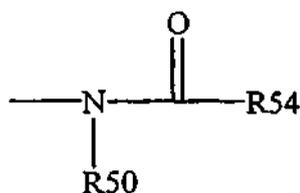
Como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa  $-NO_2$ ; el término "halógeno" designa  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  o  $-I$ ; el término "sulfhidrilo" significa  $-SH$ ; el término "hidroxilo" significa  $-OH$ ; y el término "sulfonilo" significa  $-SO_2$ .

Las expresiones "famina" y "amino", se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



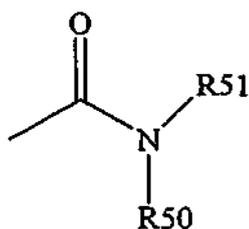
en las que cada uno de R50, R51 y R52 representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo,  $-(CH_2)_m-R61$ , o R50 y R51, tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En ciertas realizaciones, sólo uno de R50 o Ras puede ser un carbonilo, por ejemplo, R50, R51 y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras realizaciones, cada uno de R50 y R51 (y opcionalmente R52) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o  $-(CH_2)_m-R61$ . Por lo tanto, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se ha definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a la misma, es decir, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 es como se ha definido anteriormente, y R54 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o  $-(CH_2)_m-R61$ , en la que m y R61 son como se han definido anteriormente.

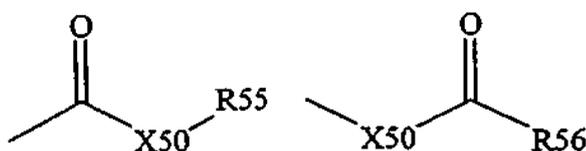
El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se han definido anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que puedan ser inestables.

5 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto "alquiltio" se representa por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo y -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, en el que m y R61 son como se han definido anteriormente. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etil tio, y similares.

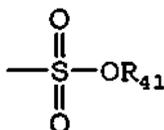
El término "carboxilo" se reconoce en la técnica e incluye dichos restos como puede representarse por las fórmulas generales:



10 en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R55 y R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, R56 representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R61, en el que m y R61 se han definido anteriormente. Cuando X50 es un oxígeno y R55 o R56 no son hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X50 es un oxígeno, y R55 es como se ha definido anteriormente, el resto se denomina en el presente documento como un grupo carboxilo, y particularmente cuando R55 es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X50 es un oxígeno, y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por azufre, la fórmula representa un grupo "tiolcarbonilo". Cuando X50 es un azufre y R55 o R56 no son hidrógeno, la fórmula representa un "tioléster". Cuando X50 es un azufre y R55 es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiolcarboxílico". Cuando X50 es un azufre y R56 es hidrógeno, la fórmula representa un "tiolformiato". Por otro lado, cuando X50 es un enlace, y R55 no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "cetona". Cuando X50 es un enlace, y R55 es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo "aldehído".

15 Las expresiones "alcoxilo" o "alcoxi", como se usan en este documento, se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que convierte este alquilo en un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede representarse por uno de O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>8</sub>, en el que m y R<sub>8</sub> se han descrito anteriormente.

25 El término "sulfonato" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



30 en la que R<sub>41</sub> es un par de electrones, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo.

35 Las expresiones triflilo, tosilo, mesilo y nonaflilo se reconocen en la técnica y se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanosulfonilo, respectivamente. Las expresiones triflato, tosilato, mesilato y nonaflato se reconocen en la técnica y se refieren a grupos funcionales de trifluorometanosulfonato éster, *p*-toluenosulfonato éster, metanosulfonato éster y nonafluorobutanosulfonato éster y moléculas que contienen dichos grupos, respectivamente.

El término "carbamoilo" se refiere a -O(C=O)NRR', en el que R y R' son independientemente H, grupo alifáticos, grupos arilo o grupo heteroarilo.

El término "alquilamino" se refiere a -NHR, en el que R es un grupo alquilo.

El término "dialquilamino" se refiere a  $-NRR'$ , en el que tanto R como R' son grupos alquilo.

El término "hidroxialquilo;" se refiere a  $-R-OH$ , en el que R es un grupo alifático.

El término "aminoalquilo" se refiere a  $-R-NH_2$ , en el que R es un grupo alifático.

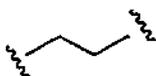
El término "alquilaminoalquilo" se refiere a  $-R-NH-R'$ , en el que tanto R como R' son grupos alifáticos.

5 El término "dialquilaminoalquilo" se refiere a  $-N(R')-R''$ , en el que R, R' y R'' son grupos alifáticos.

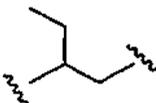
El término "arilaminoalquilo" se refiere a  $-R-NH-R'$ , en el que R es un grupo alifático y R' es un grupo arilo.

El término "oxo" se refiere a un oxígeno carbonilo ( $=O$ ).

10 Los términos "di-radical" o "bivalente", como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a cualquiera de una serie de grupos divalentes de grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilamino, alcoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo, heteroarilo y heteroaralquilo. Por ejemplo,



es un alquilo bivalente o di-radical alquilo;

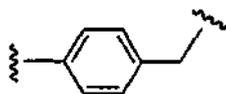


es también un alquilo bivalente o un di-radical alquilo;

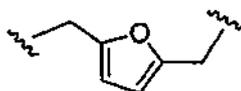


15

es un arilo bivalente o un di-radical arilo;



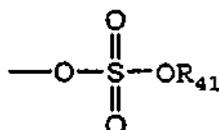
es un aralquilo bivalente o un di-radical aralquilo; y



20 es un (alquil)heteroaralquilo bivalente o un di-radical (alquil)heteroaralquilo.

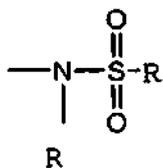
25 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más extensa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en la primera sección de cada volumen de *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada Lista Convencional de Abreviaturas. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica se incorporan por la presente por referencia.

El término "sulfato" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

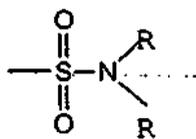


en la que  $R_{41}$  es como se ha definido anteriormente.

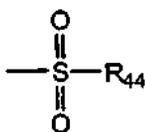
30 El término "sulfonilamino" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



El término "sulfamoilo" se reconoce en la técnica e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:

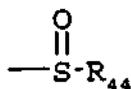


5 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que  $R_{44}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

10 El término "sulfóxido", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que puede representarse por la fórmula general:



en la que  $R_{44}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo o arilo.

15 Un "selenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo seleno sustituido unido al mismo. Los "selenoéteres" ejemplares que pueden estar sustituidos en el alquilo se seleccionan entre uno de -Se-alquilo, -Se-alquenilo, -Se-alquinilo, y -Se-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>, habiéndose definido m y R<sub>7</sub> anteriormente.

Pueden hacerse sustituciones análogas a grupos alquenilo y alquinilo para producir, por ejemplo, aminoalquenilos, aminoalquinilos, amidoalquenilos, amidoalquinilos, iminoalquenilos, iminoalquinilos, tioalquenilos, tioalquinilos, alquenilos carbonil-sustituidos o alquinilo.

20 Como se usa en el presente documento, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando aparece más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en cualquier otro lado en la misma estructura.

25 Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente transformación espontánea, tal como mediante reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se han descrito anteriormente en el presente documento. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de  
35 ningún modo por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de

aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de los grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que entran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes más átomos de carbono asimétricos en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, pretenden incluirse en esta invención.

10 Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, éste puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, en la que la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo  
15 apropiado seguido de resolución de los diastereómeros formados de esta manera por cristalización fraccional o por medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

Los equivalentes contemplados de los compuestos descritos anteriormente incluyen compuestos que de otra manera corresponderían a los mismos, y que tienen las mismas propiedades generales de los mismos (por ejemplo, al funcionar como analgésicos), en los que se han realizado una o más variaciones sencillas de sustituyentes que no afectan adversamente a la eficacia de los compuestos en la unión a receptores sigma. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procedimientos ilustrados en los esquemas de reacción generales, por ejemplo, como se describe más adelante, o por modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente adquiribles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que se conocen por sí mismas, pero que no se mencionan en el presente documento.  
25

Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67ª Ed., 1986-87, portada interior.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, normalmente un mamífero o un ser humano, que ha sido el objeto de un tratamiento, observación y/o experimento. Cuando el término se usa junto con la administración de un compuesto o fármaco, entonces el sujeto ha sido el objeto de un tratamiento, observación y/o administración del compuesto o fármaco.  
30

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un cultivo celular, sistema tisular, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico o especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno a tratar. En la presente invención, dicha cantidad será suficiente para unirse a bcl-2 en una célula e inhibir al menos parte de la actividad antiapoptótica o ser suficiente para unirse a bcl-2 en una célula e inhibir al menos parte de la actividad antiapoptótica de la proteína. Dicha cantidad puede ser suficiente para proporcionar eficacia terapéutica en un paciente o puede servir para sensibilizar a la célula al tratamiento con otro agente anticanceroso.  
35

El término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.  
40

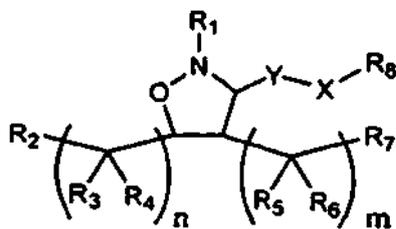
La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio que se usa para preparar una forma de dosificación deseada de un compuesto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos; adyuvantes de dispersión o suspensión; agentes tensioactivos; agentes isotónicos; agentes espesantes o emulsionantes; conservantes; aglutinantes sólidos; lubricantes; y similares. Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Decimoquinta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Tercera Edición, A. H. Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc. 2000), desvelan diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación.  
45  
50

Las frases "trastorno mediado por Bcl" y "trastorno mediado por células que expresan proteínas Bcl" se refieren a estados patológicos y de enfermedad en los que interviene una proteína Bcl. Dichos papeles pueden estar relacionados directamente con el estado patológico o pueden estar relacionados indirectamente con la afección. La característica común a esta clase de afecciones es que pueden mejorarse mediante la inhibición de la actividad, función o asociación con proteínas Bcl.  
55

Como se usan en el presente documento, las expresiones "Bcl" y "proteína Bcl" pretenden incluir una o más de las proteínas de la subfamilia Bcl-2 de proteínas antiapoptóticas, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-XL, A1, Bfl1, Bcl-B, BOO/DIVA y sus homólogos.

## Compuestos de la Invención

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula 1:



1

o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

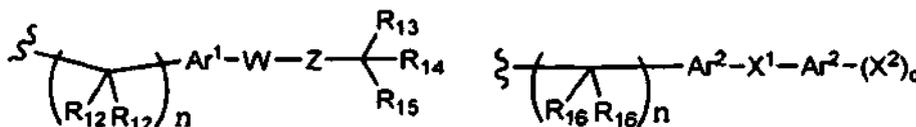
5 Y es -C(O)-;

X es -N(R<sub>11</sub>)-;

X' representa independientemente para cada caso O, N(R<sub>10</sub>) o S;

tanto m como n son 1;

R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula 1a o 1b:



1a

1b

10

en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

15 Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>, o -X'(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>;

20 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

25 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

30 Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical

alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)-;

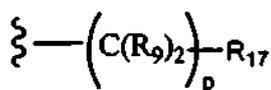
5 X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; y

q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

tanto R<sub>2</sub> como R<sub>7</sub> son hidroxilo;

R<sub>6</sub> es metilo, etilo o propilo; y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son H

10 R<sub>8</sub> es H, un alquilo o alquenilo ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un enlace a R<sub>7</sub>, heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula **1c**:



**1c**

en la que

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

15 R<sub>17</sub> es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alcoxilo, heteroarilo, -OR<sub>18</sub>, -SR<sub>18</sub>, -N(R<sub>18</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>-alquilo, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -C(O)N(R<sub>10</sub>)arilo, o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; en la que R<sub>18</sub> es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, o -CR<sub>9</sub>=CR<sub>9</sub>(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>9</sub>=C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; o dos R<sub>18</sub> tomados juntos forman un anillo;

R<sup>9</sup> representa independientemente para cada caso H o alquilo;

20 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representan independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

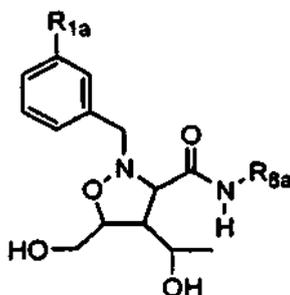
R<sub>19</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>;

cada uno de A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> representa independientemente para cada caso alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

25 A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O, N(R<sub>10</sub>)S o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **1** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula **1d**:

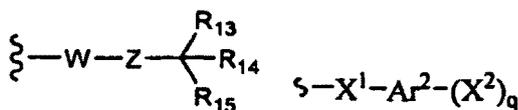


**1d**

30

en la que

R<sub>1a</sub> tiene la fórmula **1e 1f**:

**1e****1f**

en la que

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace,  $-(C(R_{12})_2)_n-$  o  $-O(C(R_{12})_2)_n-$ ;

- 5  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o  $-A^1-A^2-A^3$ ; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados junto con  $R_{15}$  forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 10  $R_{15}$  es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi,  $-N(R_{10})_2$ , acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo,  $-COR_{10}$ ,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ ,  $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ ,  $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ ,  $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$ ,  $-(C(R_9)_2)_n$ -halógeno, o  $-CH_2O$ -heterociclo; o  $R_{15}$  tomado junto con  $R_{13}$  y  $R_{14}$  forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

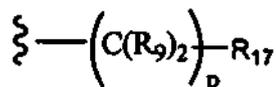
$Ar^2$  representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 15  $X^1$  es un enlace, O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $S(O)_3$ , amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ , o  $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ;

$X^2$  representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo,  $-COR_{10}$ ,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ ,  $-N(R_{10})SO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ , o  $-CH_2O$ -heterociclo; y

- 20 q es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

$R_{8a}$  es H, un alquilo o alquenilo ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un enlace a  $R_7$ , heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula 1g:

**1g**

en la que

- 25 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

$R_{17}$  es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, alcoxilo, heteroarilo,  $-OR_{18}$ ,  $-SR_{18}$ ,  $-N(R_{18})_2$ ,  $-N(R_{10})CO_2$ -alquilo,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-C(O)N(R_{10})$ arilo, o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; en la que  $R_{18}$  es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo,  $-A^1-A^2-A^3$ , o  $-CR_9=CR_9(C(R_9)_2)_nCR_9=C(R_9)_2$ ; o dos  $R_{18}$  tomados juntos forman un anillo.

- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que

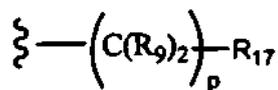
$R_{13}$  y  $R_{14}$  son independientemente H, alquilo, arilo, o  $-A^1-A^2-A^3$ ; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados junto con  $R_{15}$  forman un anillo cicloalquenilo o un anillo heteroaromático;

- 35  $R_{15}$  es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi,  $-N(R_{10})_2$ , acilamino, aralquilo,  $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ , o  $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en la

que

R<sub>8a</sub> es bicicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula 1g:



1g

en la que

5 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R<sub>17</sub> es arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, alcoxilo, heteroarilo, -OR<sub>18</sub>, -SR<sub>18</sub>, -N(R<sub>18</sub>)<sub>2</sub>, o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; en la que R<sub>18</sub> es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que W es una cadena alquilo y Z es un enlace.

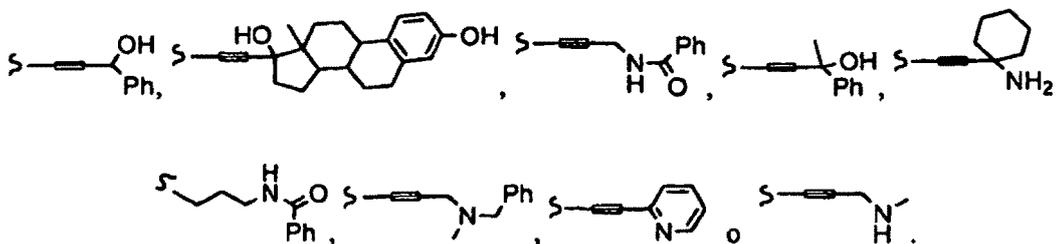
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son H y R<sub>15</sub> es acilamino.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo ciclohexilo y R<sub>15</sub> es un grupo amino.

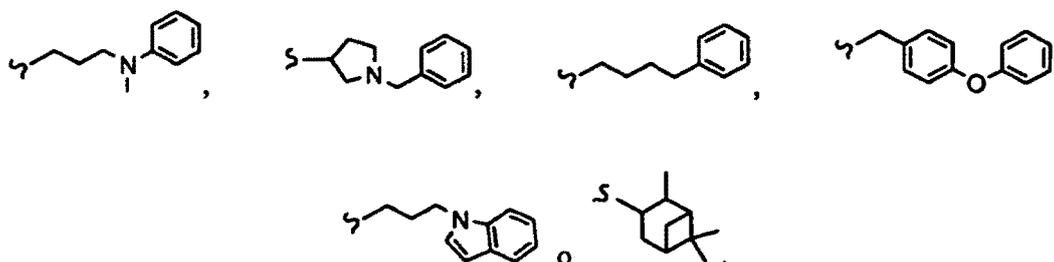
15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>8a</sub> es un bicicloalquilo.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>8a</sub> tiene la fórmula 1g y R<sub>17</sub> es N(CH<sub>3</sub>)Ph.

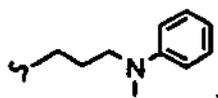
20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>1a</sub> es:



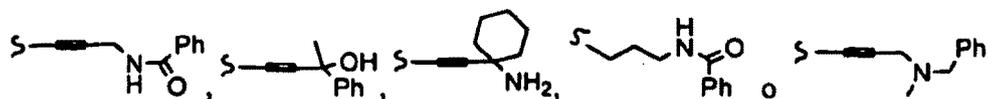
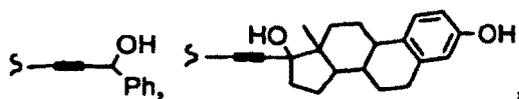
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>8a</sub> es:



25 en el que R<sub>8a</sub> es



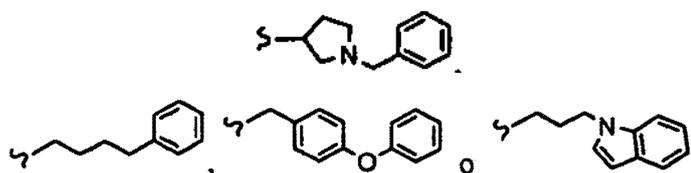
y R<sub>1a</sub> es:



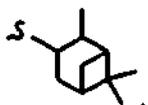
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>1a</sub> es



5 y R<sub>8a</sub> es:

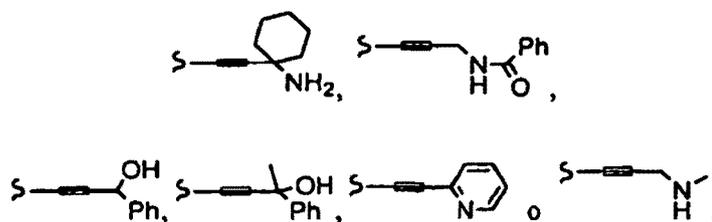


En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>8a</sub> es

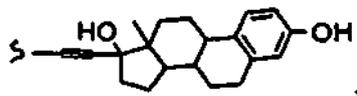


10

y R<sub>1a</sub> es:

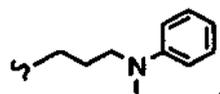


En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que R<sub>1a</sub> es

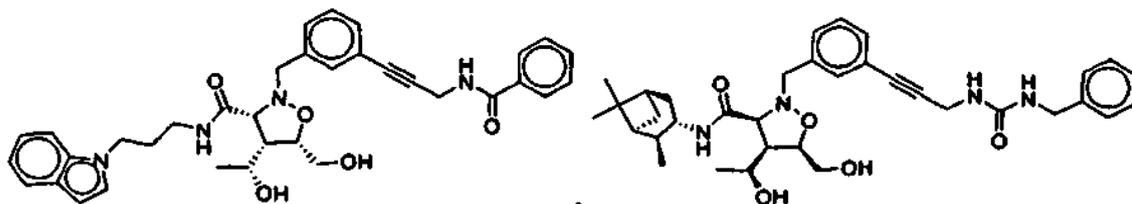


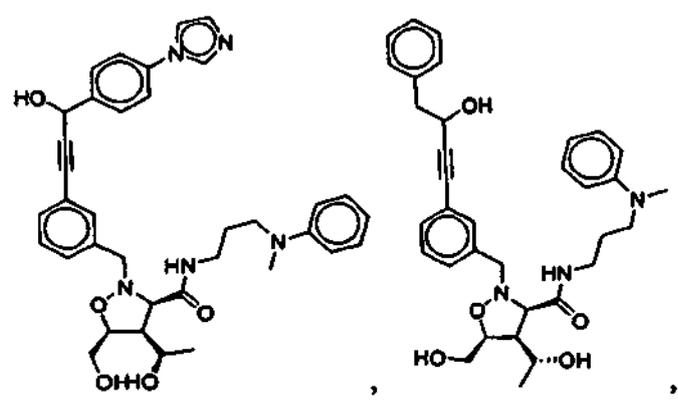
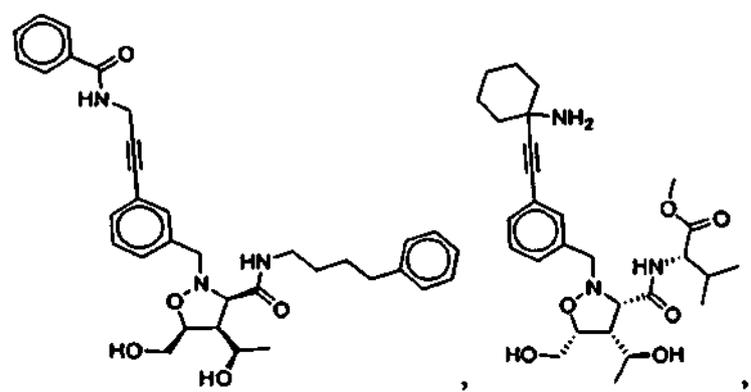
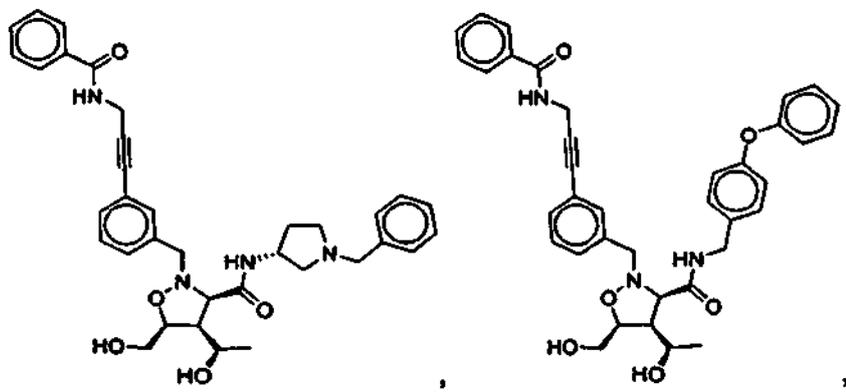
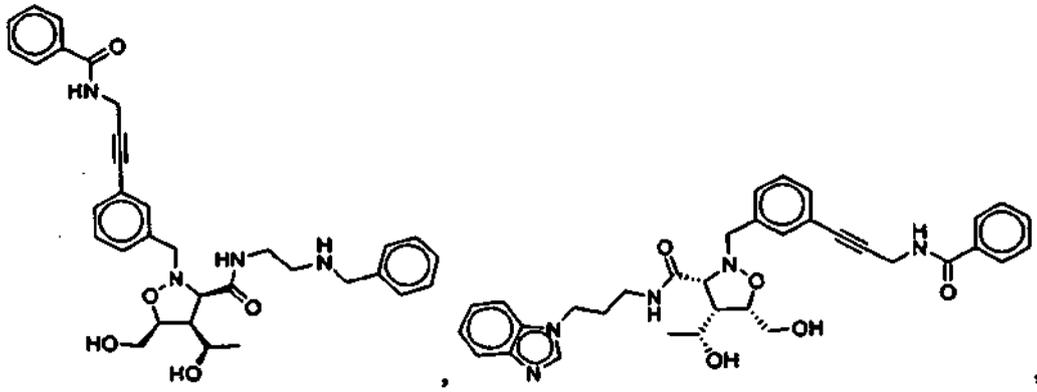
15

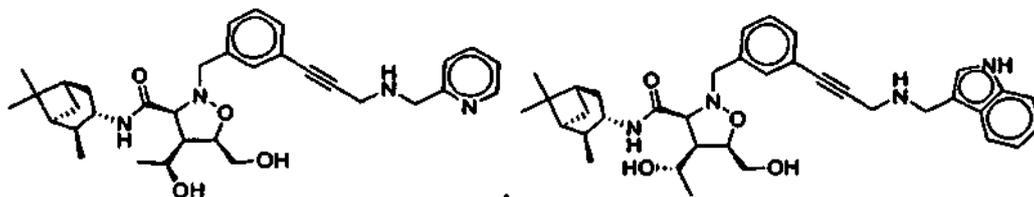
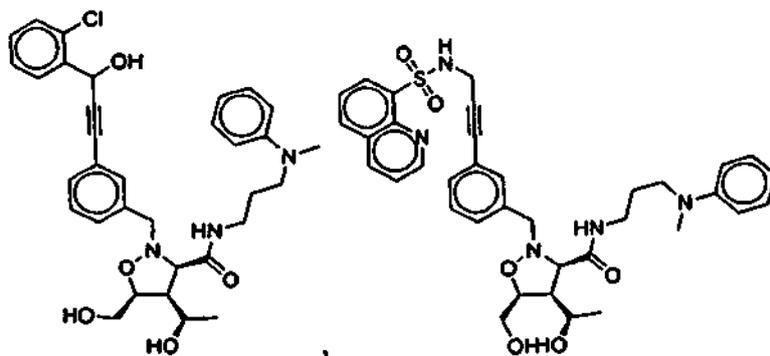
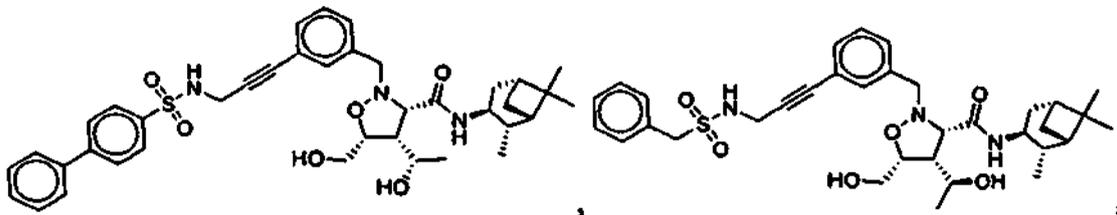
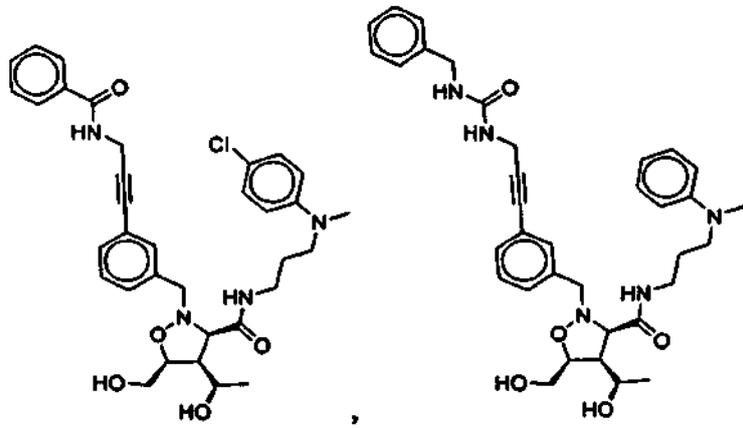
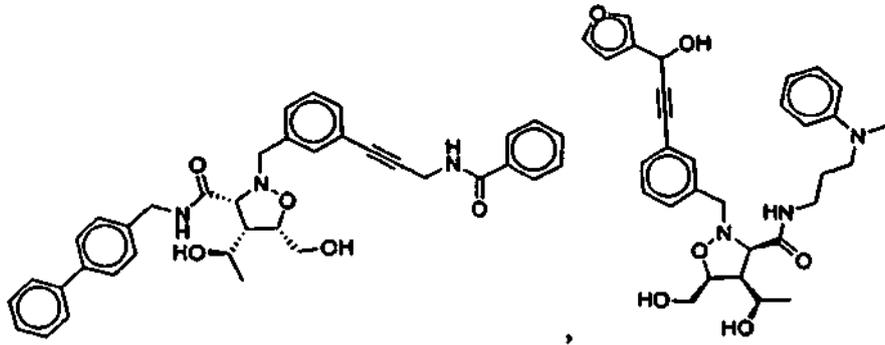
y R<sub>8a</sub> es

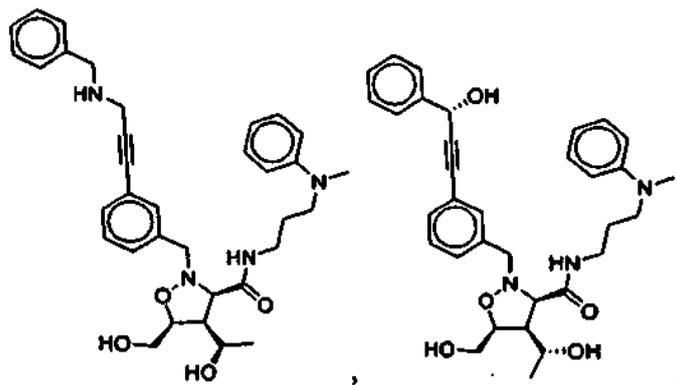
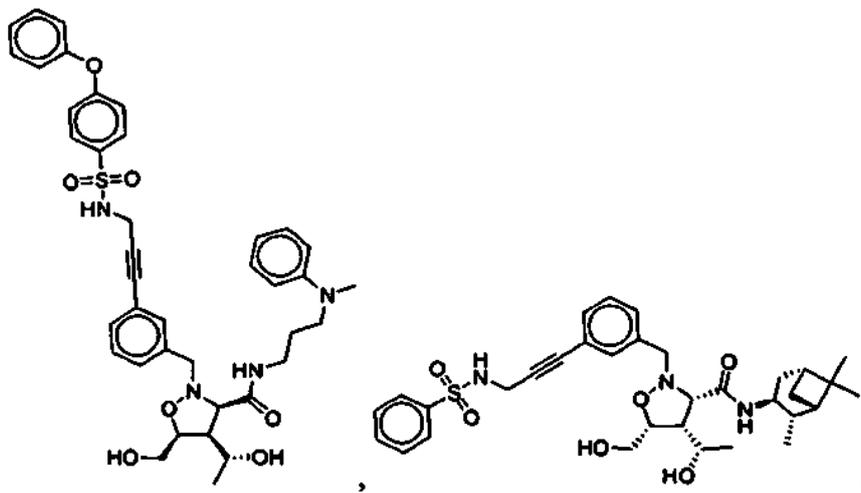
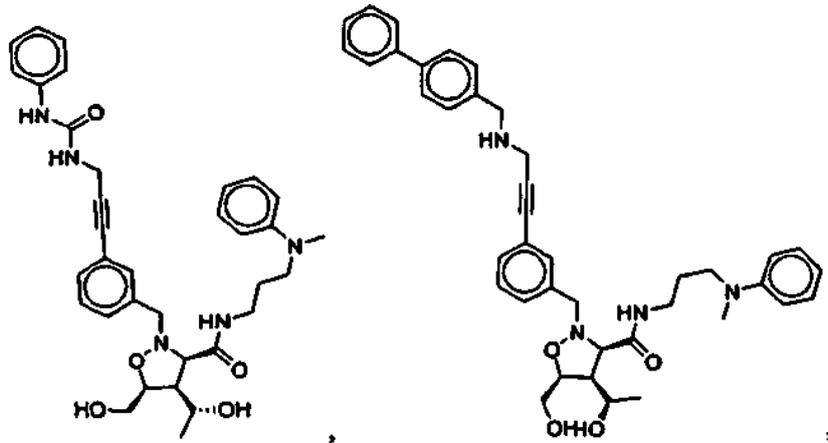


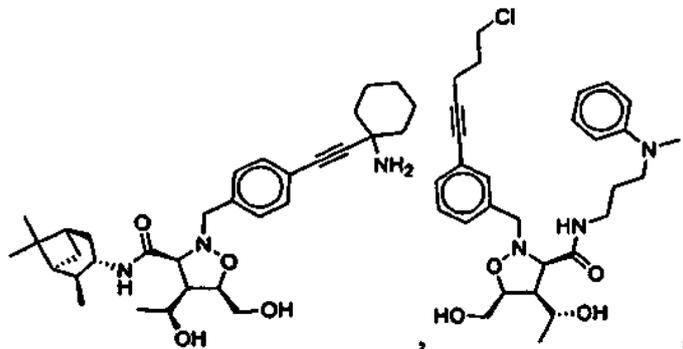
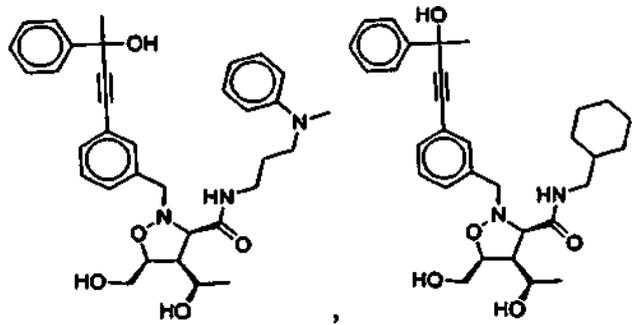
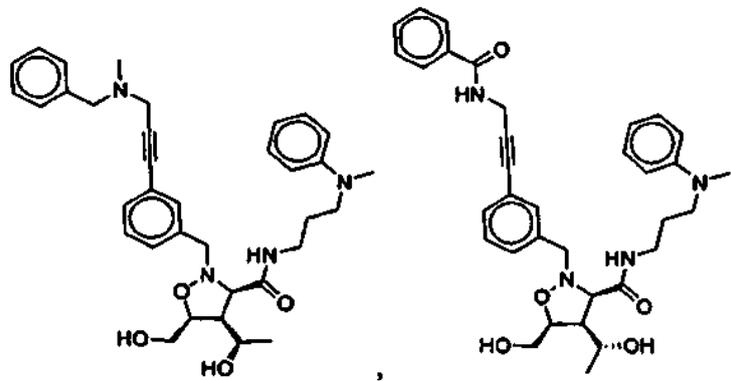
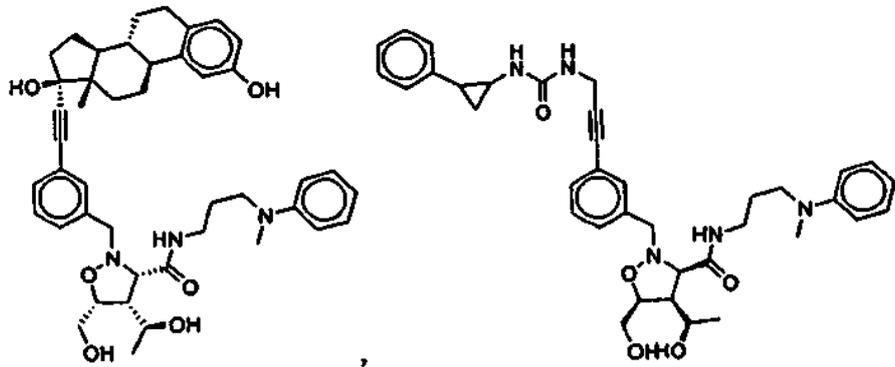
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

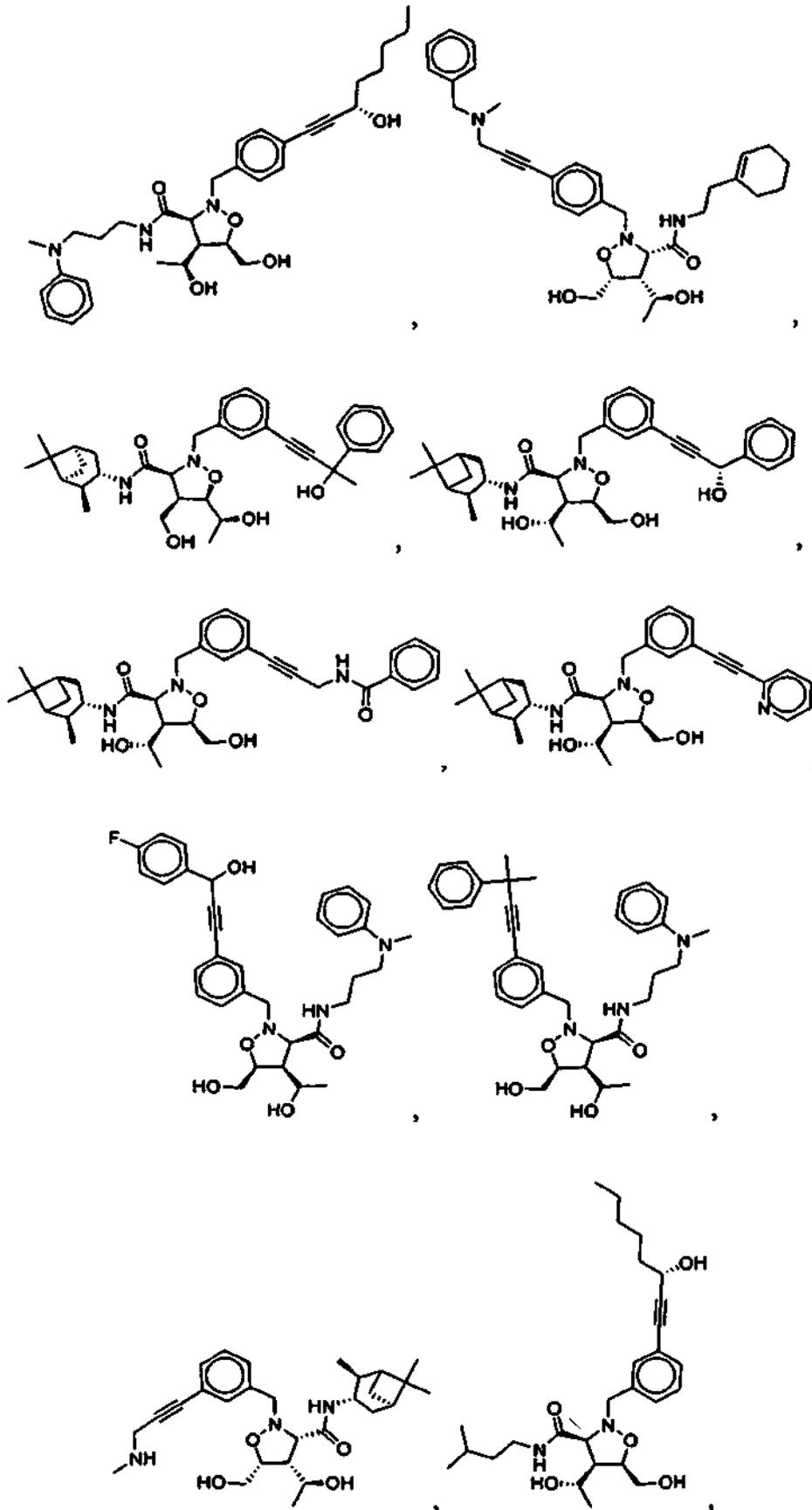


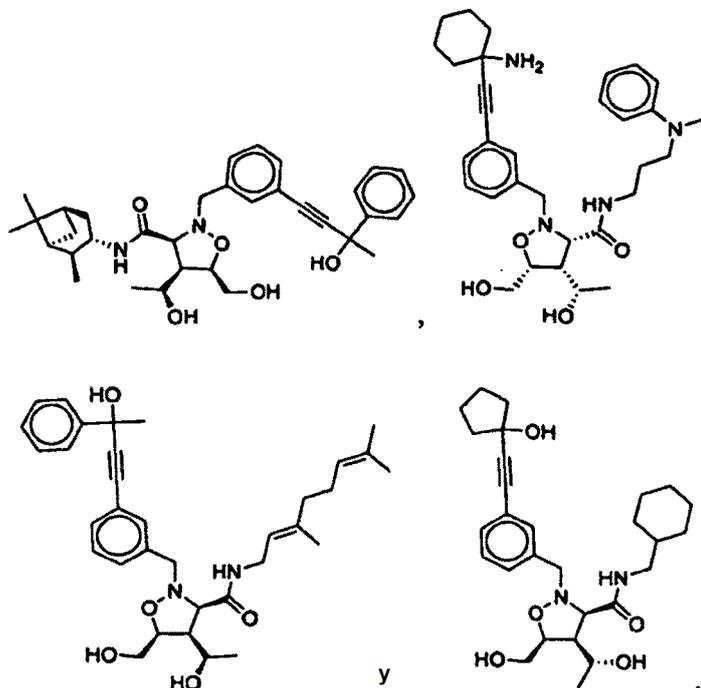








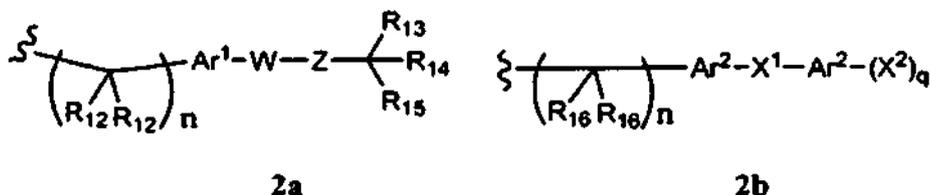




Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que

- 5 R<sub>1</sub> tiene la fórmula **2a** o **2b**:



en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

- 10 R<sub>12</sub> representa independientemente en cada caso H o alquilo; en la que en cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenoilo o alquinoilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -O(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

- 15 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenoilo o un anillo heteroaromático;

- 20 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, nitro, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>- (C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, o -CH<sub>2</sub>O-heterocíclico; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenoilo o un anillo heteroaromático;

R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo;

- 25 Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

X<sup>1</sup> es un enlace o O;

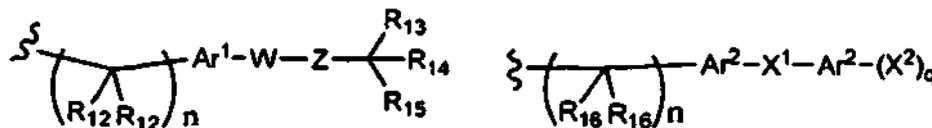
X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino o arilamino; y q es 1 ó 2;

A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

- 5 la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **2** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula **3a** o **3b**:



**3a**

**3b**

10

en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R<sub>12</sub> representa independientemente en cada caso H o alquilo; en la que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

- 15 Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -O(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

- 20 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 25 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 30 R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

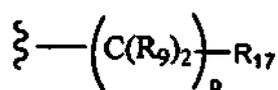
- Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 35 X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)-;

X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; y

q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

- 40 R<sub>8</sub> es un alquilo ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula **3c**:



**3c**

en la que

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R<sub>17</sub> es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R<sub>18</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>18</sub>, o -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; donde R<sub>18</sub> es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, o -CR<sub>9</sub>=CR<sub>9</sub>(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>9</sub>=C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; o dos R<sub>18</sub> tomados juntos forman un anillo;

5 R<sup>9</sup> representa independientemente para cada caso H o alquilo;

cada uno de R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

R<sub>19</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>;

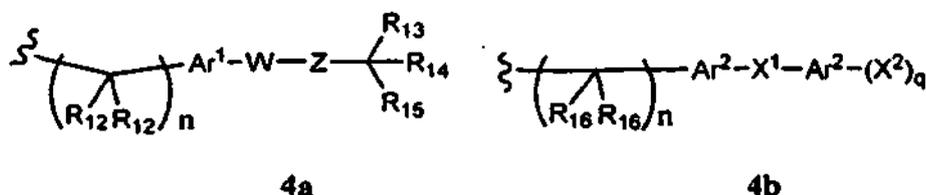
10 A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por 3 es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo,

15 en la que

R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula 4a o 4b:



en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

20 R<sub>12</sub> representa independientemente en cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

25 Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, o -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

30 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

35 R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

40 X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)-;

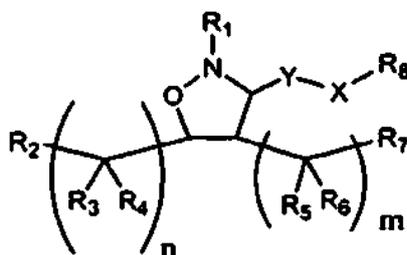
X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; y

45 q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por 4 es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula 5:



5

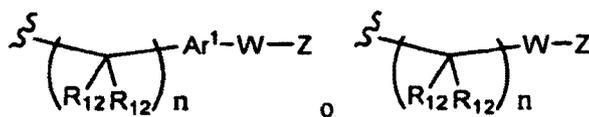
5 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Y es -C(O)-;

X es -N(R<sub>11</sub>)-;

tanto m como n son 1;

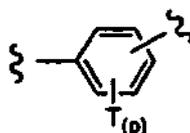
R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroalquilo, o tiene la fórmula 5a o 5b:



5a

5b

- 10 en las que:
- n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- R<sub>12</sub> representa independientemente en cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;
- 15 Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar<sup>1</sup> se representa por la fórmula 5c:



5c

- en la que,
- 20 T independientemente para cada caso es H, haluro, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, alilo, alcoxi, arilo, aralquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxamida, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, cicloalkalquilo, heteroaromático, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilo, haloalquilo, éster; carboxílico, bis arilo, bis aril éter, arilo heterocíclico sustituido, o dos T tomados juntos forman un anillo aromático o no aromático; y
- 25 p es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- W es un enlace; o un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo bivalente;
- Z es un enlace; H; -SR; -S(O)<sub>2</sub>R; -NRSO<sub>2</sub>R; -S(O)R; -N(R)<sub>2</sub>; -C(O)R; -CO<sub>2</sub>R; -C(O)N(R)<sub>2</sub>; -C(S)N(R)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>C(O)heterociclilo; -NRC(O)R; -NRCO<sub>2</sub>R; -OC(O)N(R)<sub>2</sub>; -NRC(O)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>; -NC(O)CH(R)<sub>2</sub>; -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>; -C(=NR)R; hidroxialquilo; o arilo mono o bicíclico, heteroarilo o heterociclilo;
- 30 en la que:
- R independientemente para cada caso es H, alquilo ramificado o no ramificado, alquenilo, alilo, alcoxi, haloalquilo,

acilo, mesilato, tosilato, aralquilo, éster,  $-(C(R_9)_2)_nT$ ,  $-CH((C(R_9)_2)_nT)_2$ , o dos R tomados juntos forman un anillo aromático o no aromático;

tanto  $R_2$  como  $R_7$  son hidroxilo;

cada uno de  $R_3$  y  $R_6$  representa independientemente para cada caso H, hidroxilo, alquilo o perhaloalquilo;

5 cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  representa independientemente para cada caso H o alquilo; y

$R_8$  es H, un alquilo o alqueno ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un aminoalquilo ramificado o no ramificado, o heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo;

$R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  representan independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalkalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

10 con la condición de que  $Ar^1$ , W y Z puedan estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre los siguientes: haluro, arilo, alcamino, amido, alcoxi, éter,  $-NO_2$ , hidroxilo,  $-NR_2$  o  $-CN$ ;

de que cuando se aplicable  $Ar^1$ , W y Z puedan unirse entre sí en las posiciones orto, meta o para; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **5** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_6$  es metilo o etilo.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_8$  es bicicloalquilo.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_1$  tiene la fórmula **5a**.

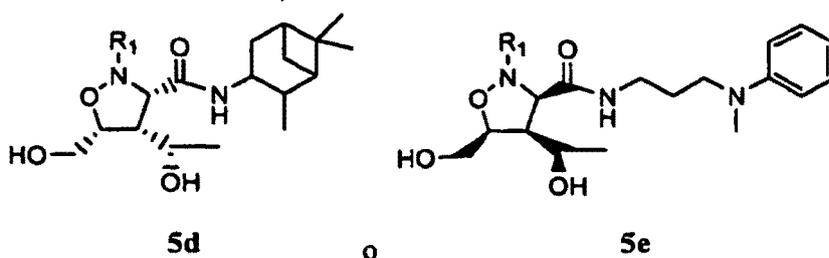
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_1$  tiene la fórmula **5a**, en la que  $R_{12}$  es H o metilo o en la que  $Ar^1$  es un anillo benceno.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_1$  tiene la fórmula **5b**, en la que  $R_{12}$  es H o metilo.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_1$  tiene la fórmula **5b**, en la que n es 4.

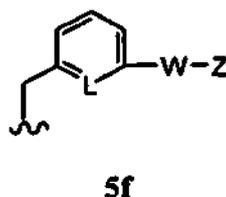
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que  $R_1$  tiene la fórmula **5b** y Z es  $N(R)_2$ .

28. El compuesto de la reivindicación 20, en el que el compuesto tiene la fórmula **5d** o **5e**:



30 en las que:

$R_1$  tiene la fórmula **5f**:



en la que:

35 L es N o CR.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es H, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es alcoxi, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es OMe, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es OEt, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es  $OCH_2$ (ciclopropilo), W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es H, W es un anillo benceno y Z es H.

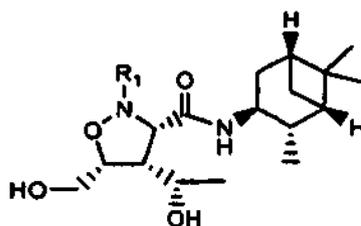
En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es H, W es  $-CH_2-$ , y Z es  $-N(R)_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es OMe, W es  $-CH_2-$ , y Z es  $-N(R)_2$ .

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es H, W es un anillo piperazina, y Z es  $-C(S)N(R)_2$  o  $C(O)N(R)_2$ .

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto que se ha mencionado anteriormente, en el que L es CR, R es H, W es un enlace, y Z es  $N(R)_2$ ;  $-NRCO_2R$ ;  $-OC(O)N(R)_2$ ; o  $NRC(O)(C(R)_2)_nN(R)_2$ .

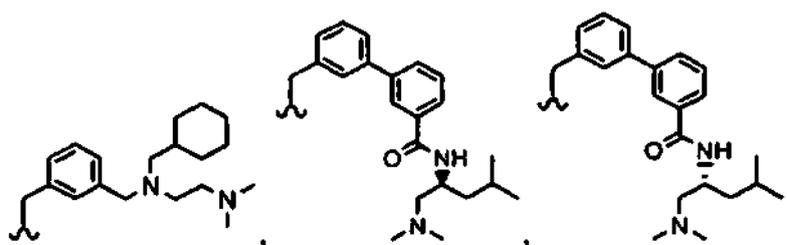
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula **5g**:

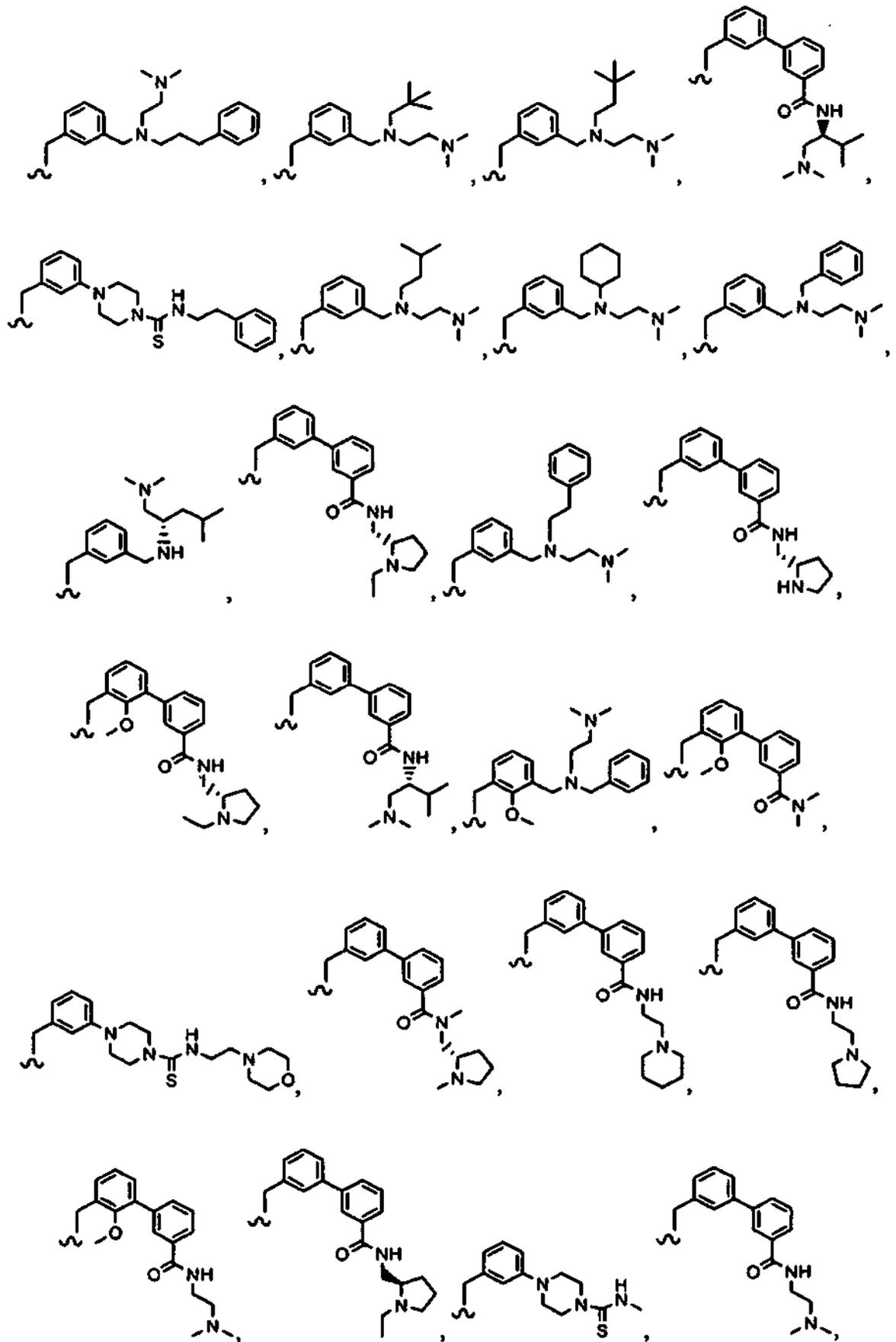


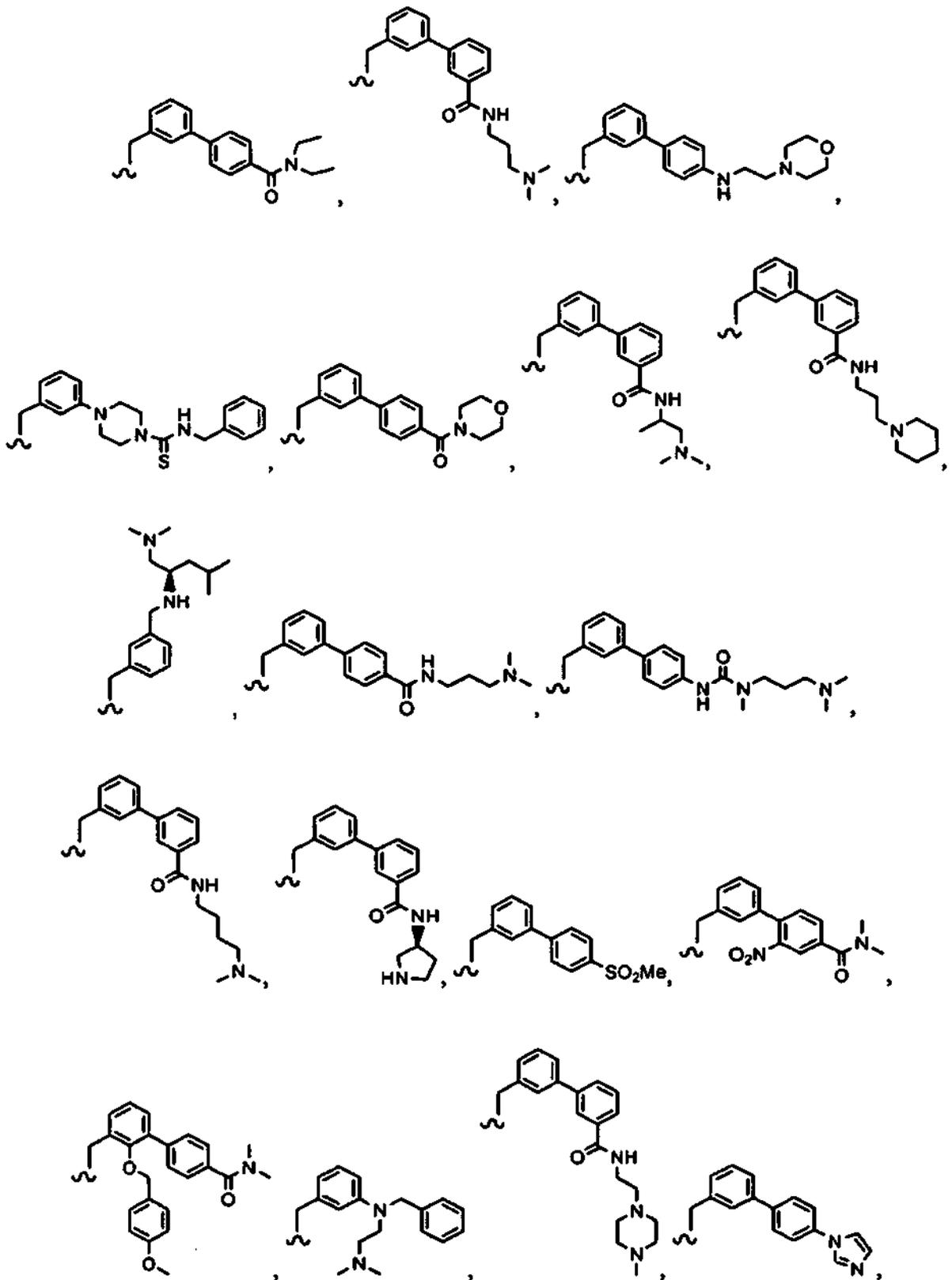
**5g**

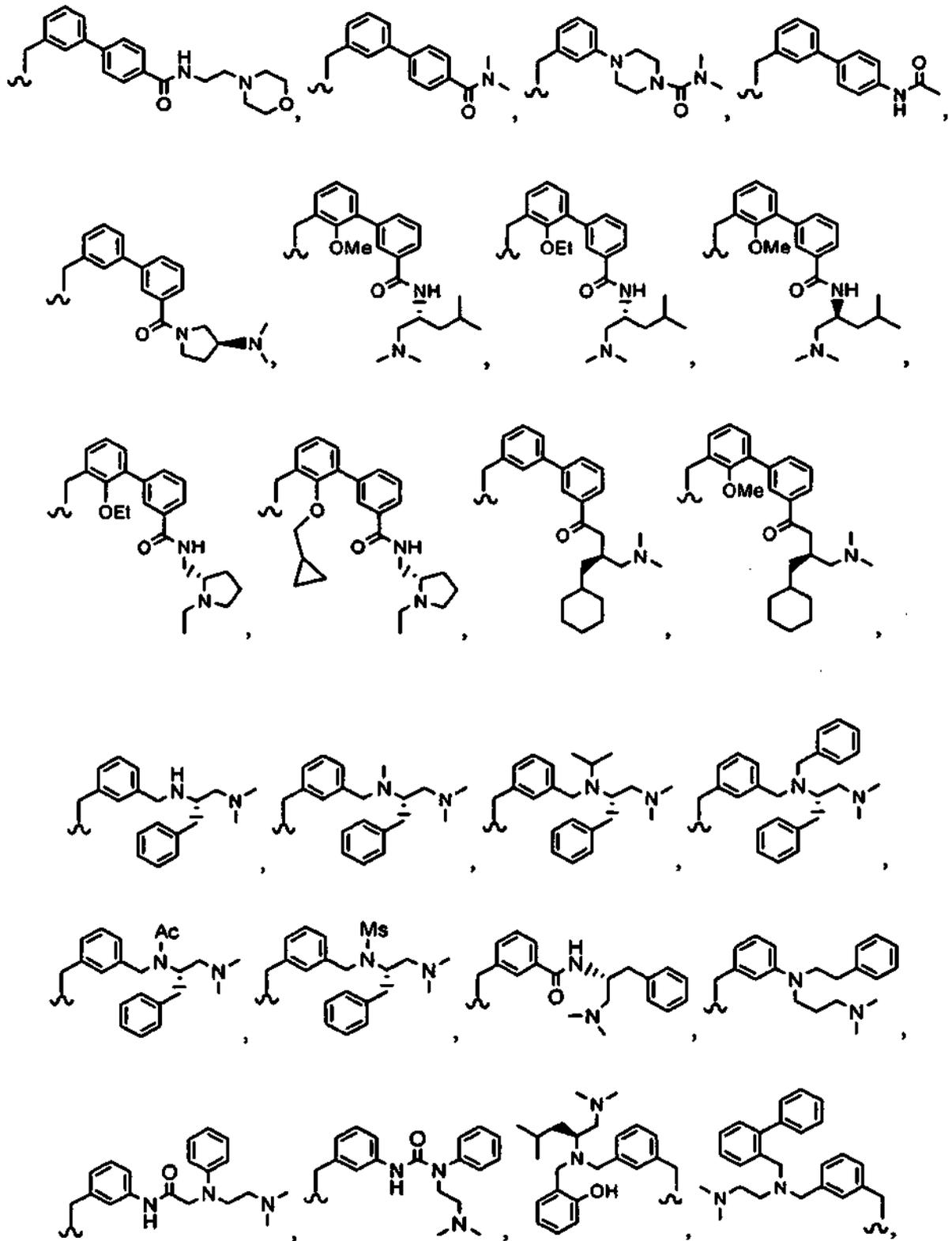
20

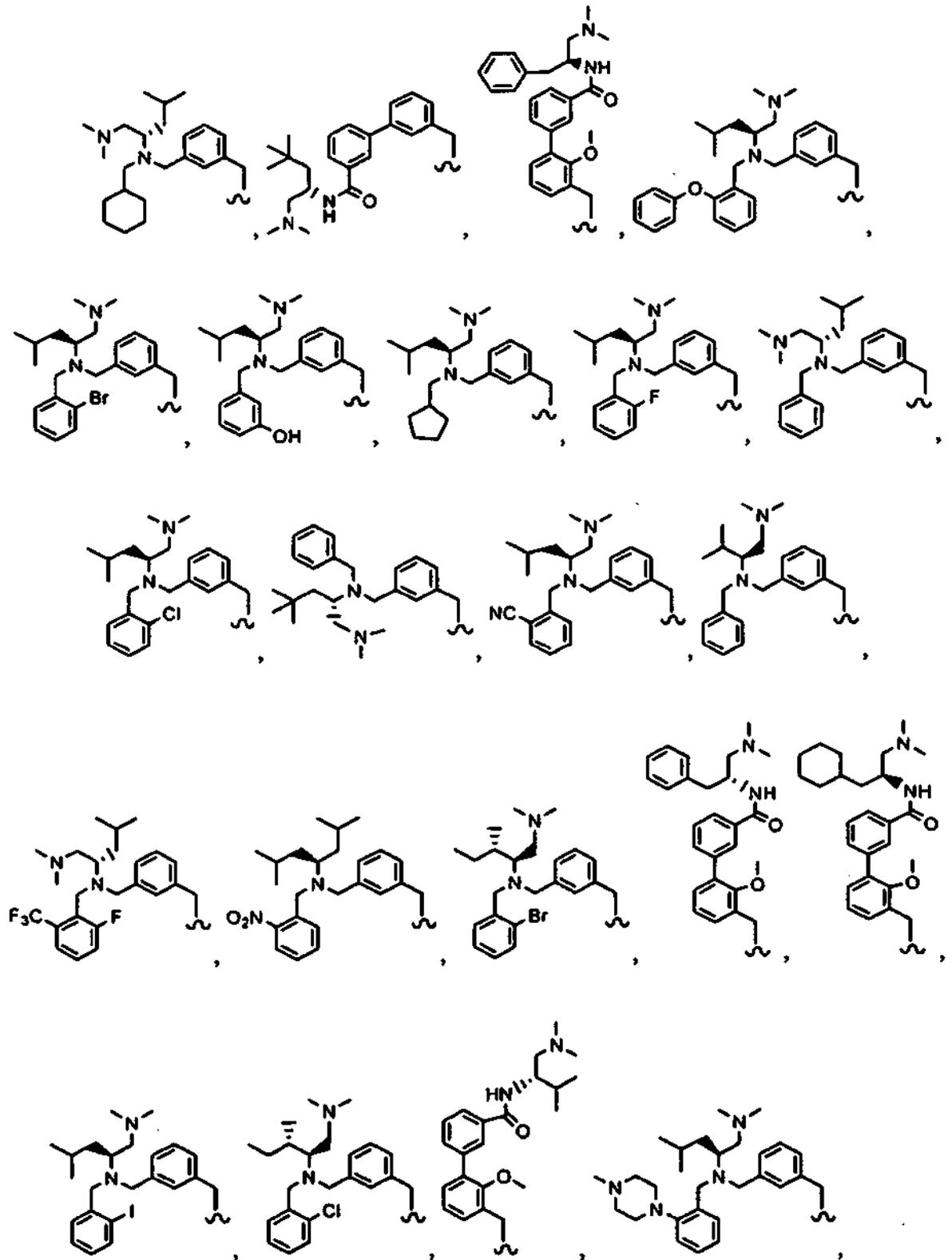
en la que  $R_1$  es

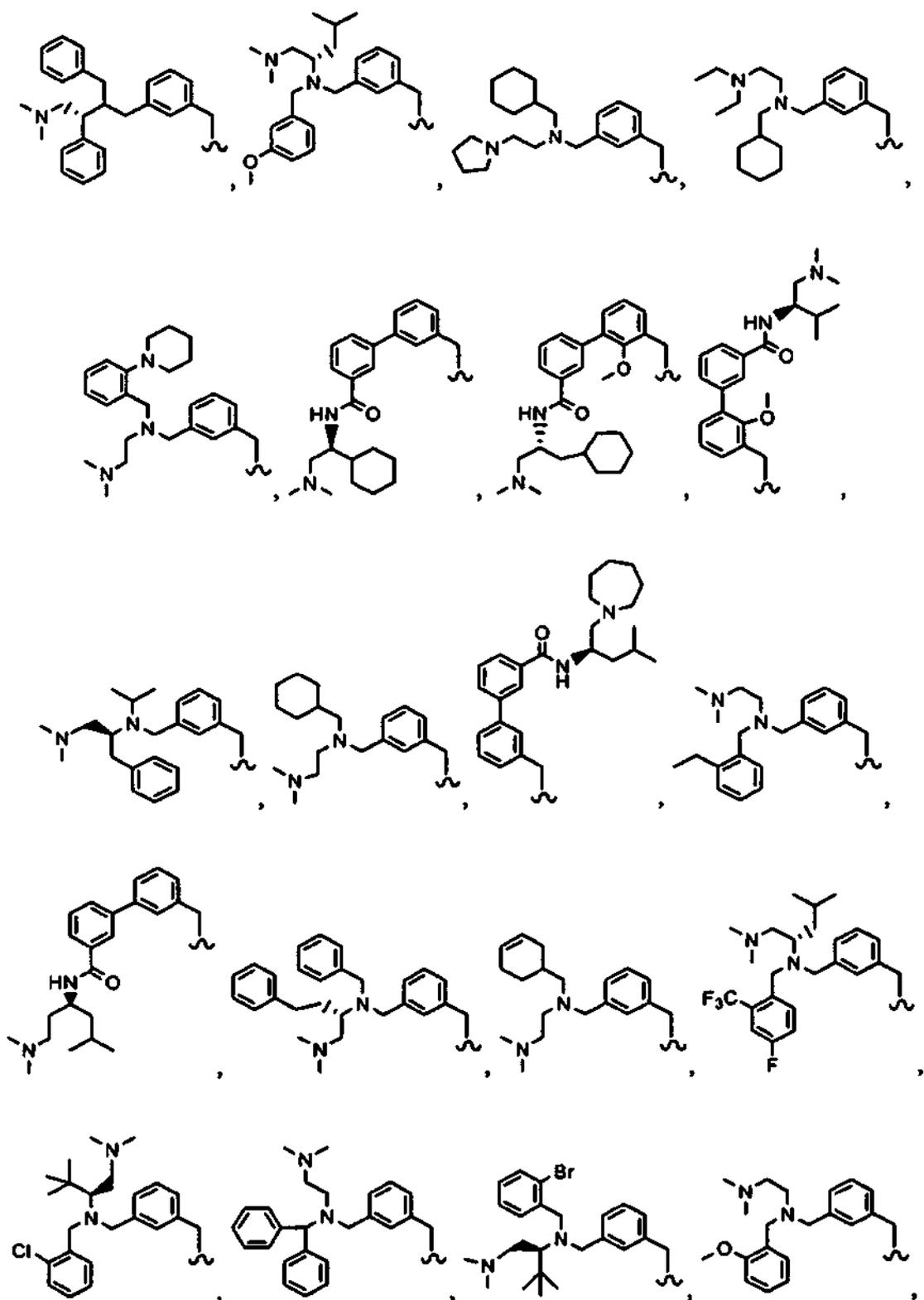


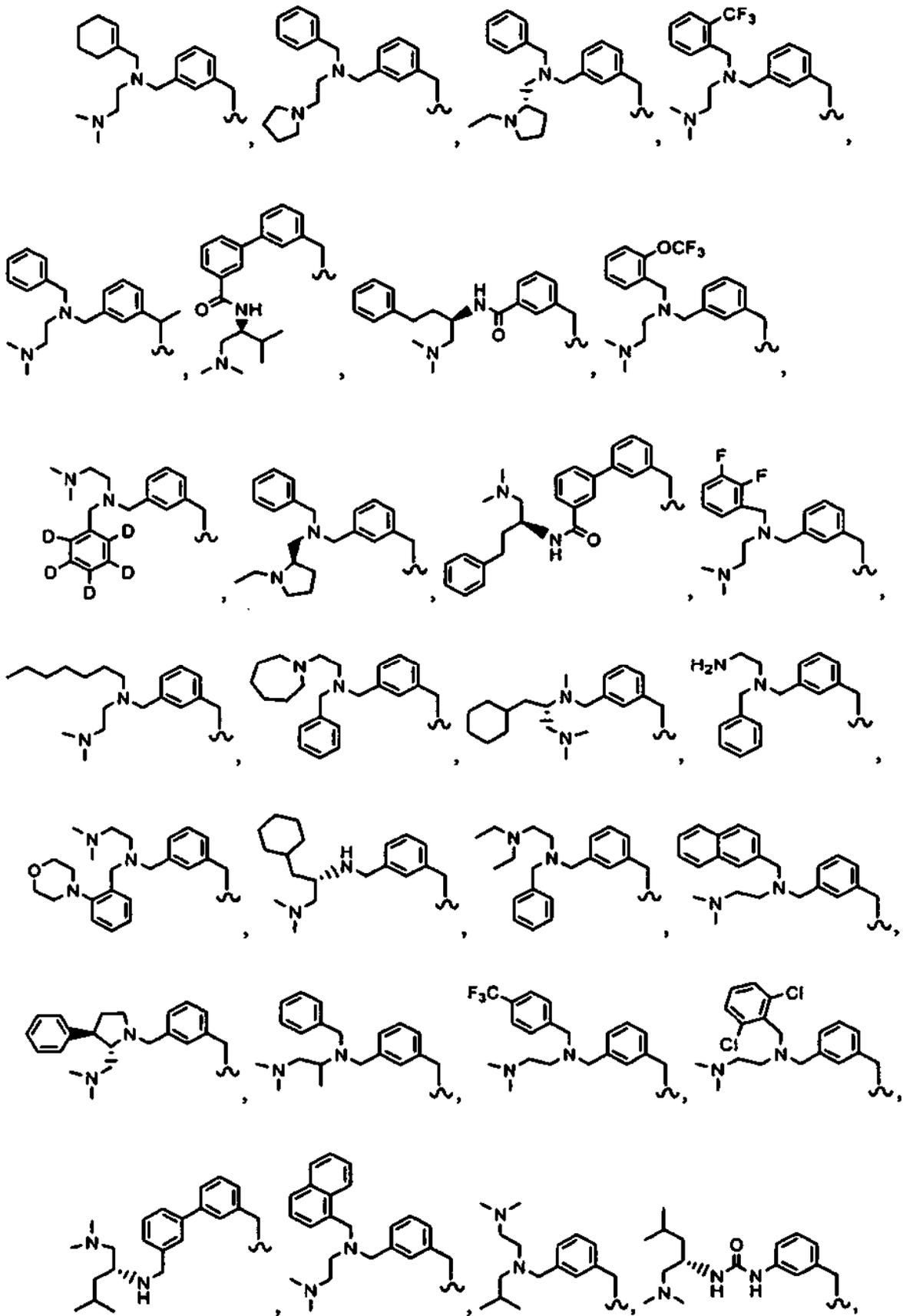


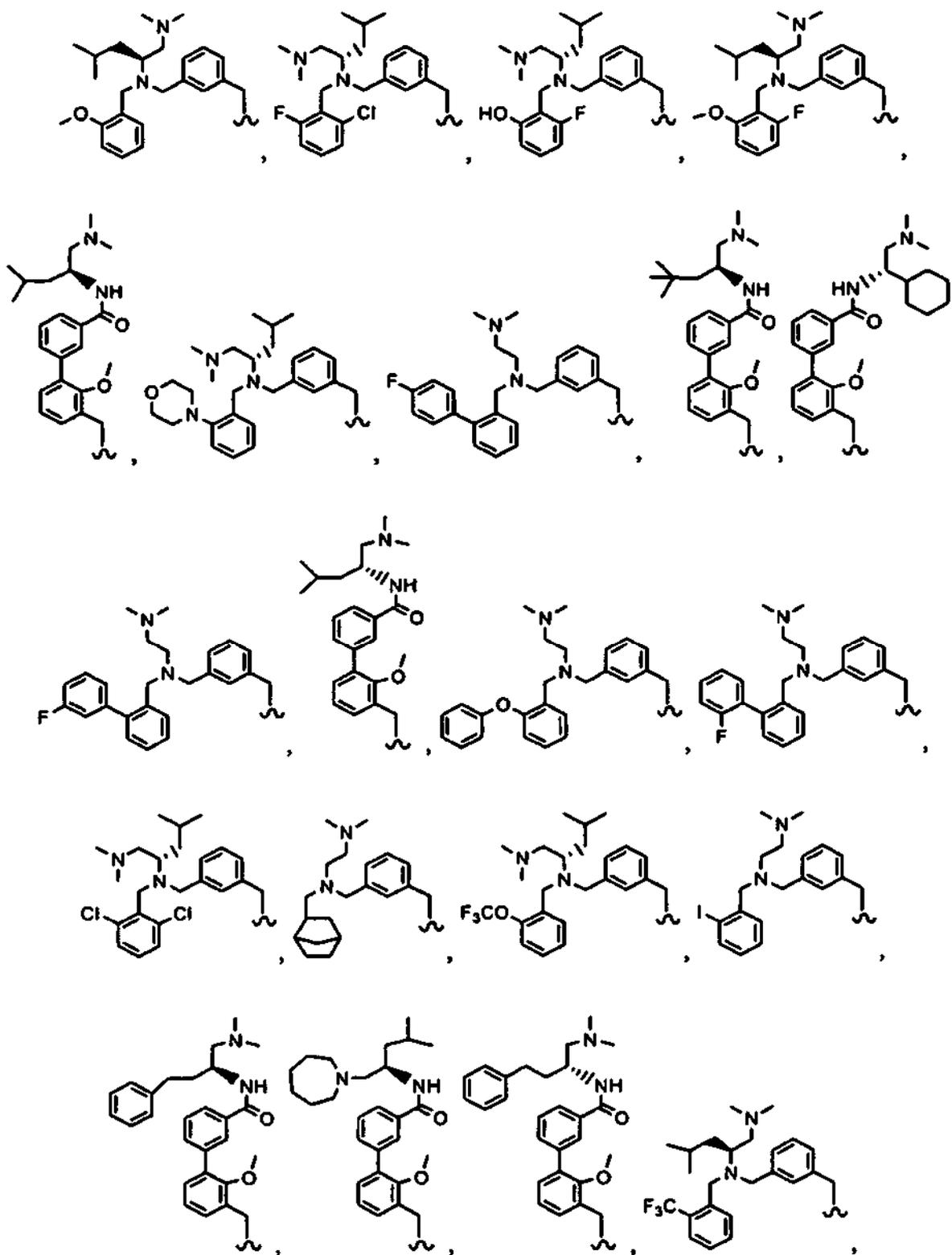


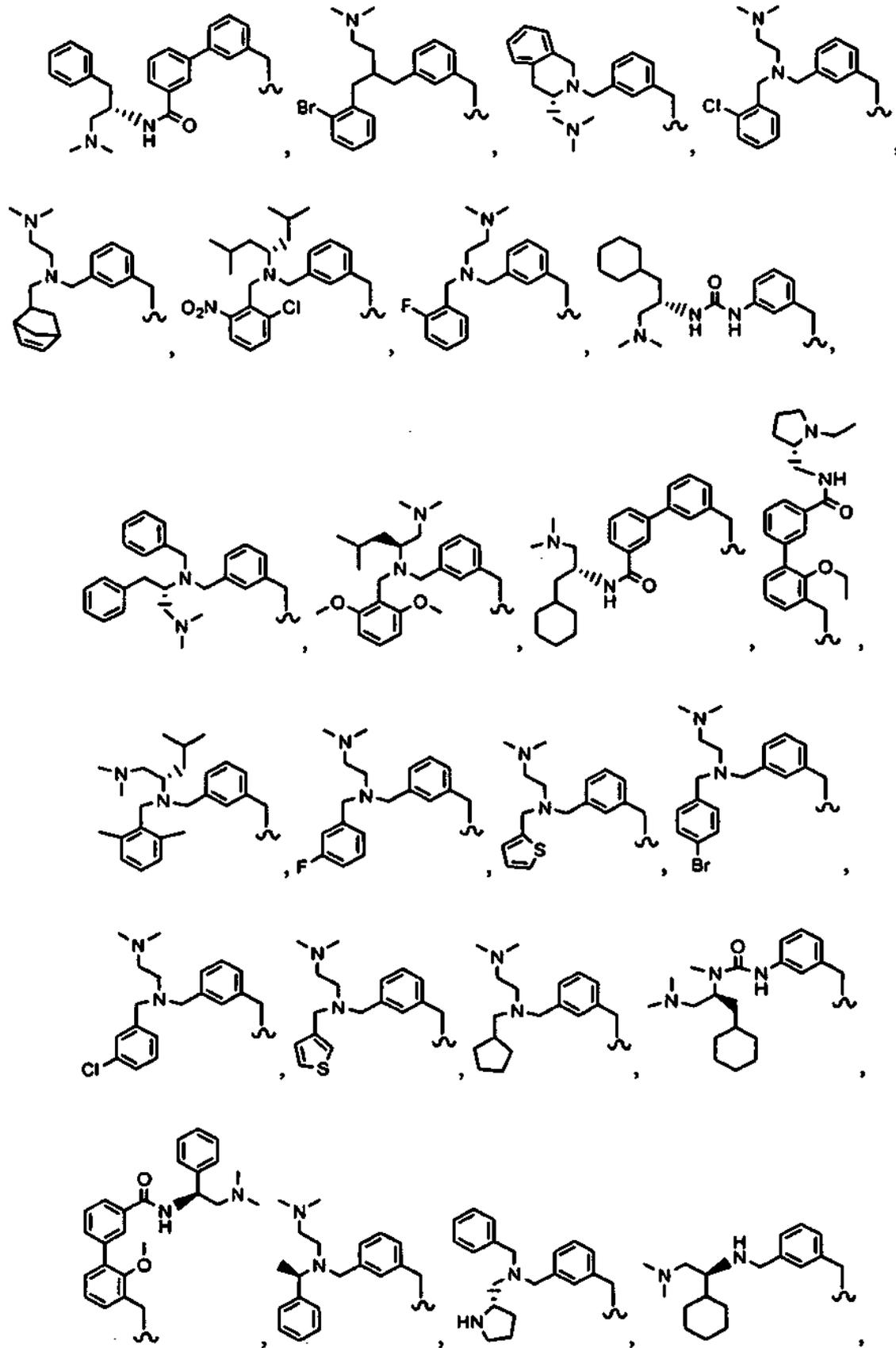


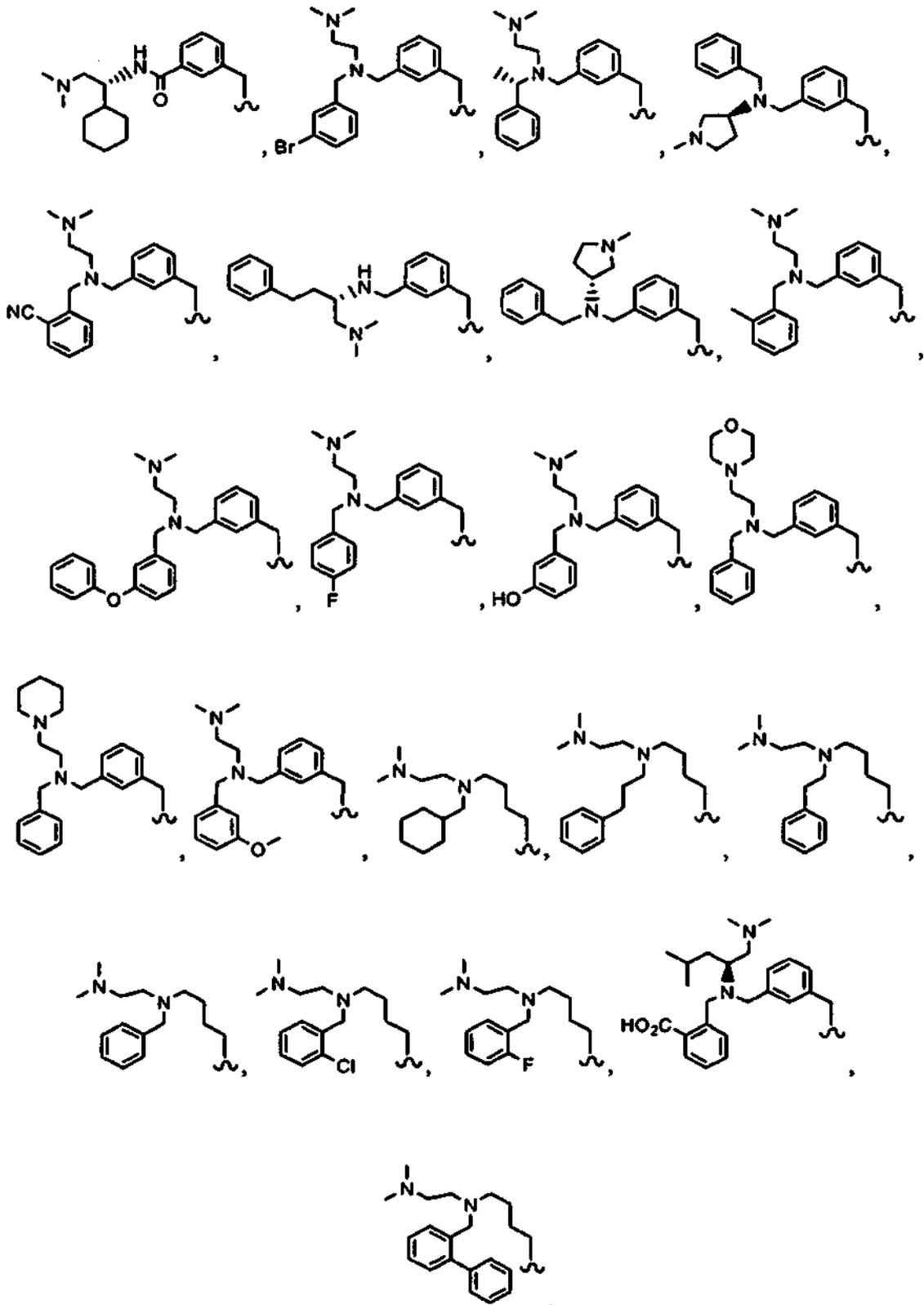




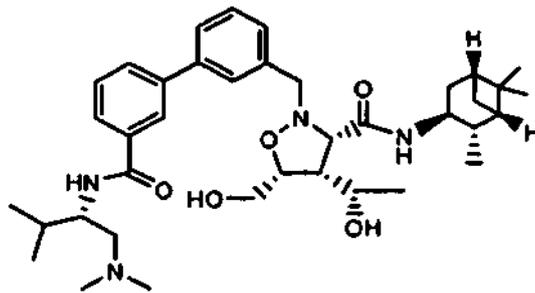
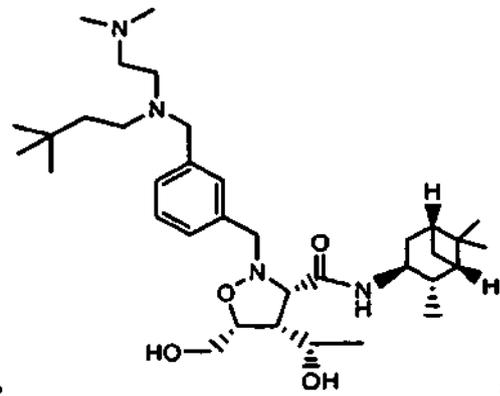
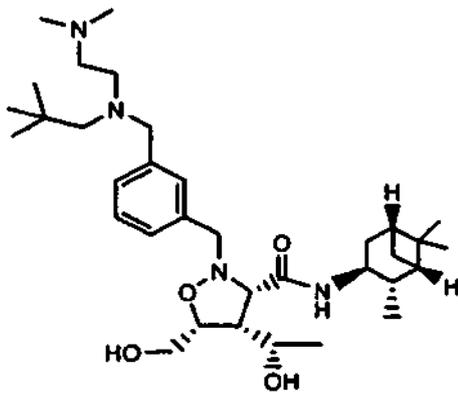
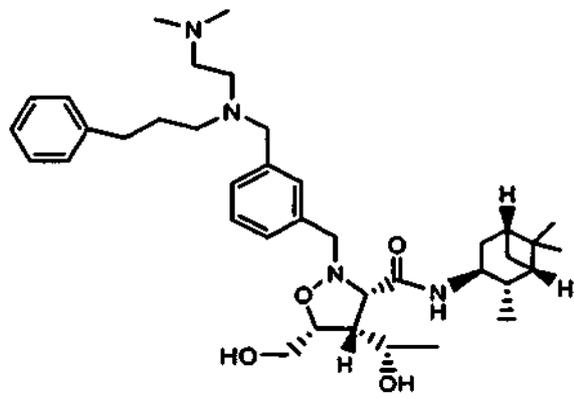
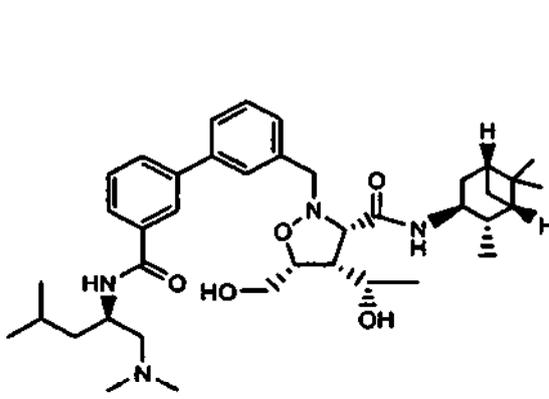
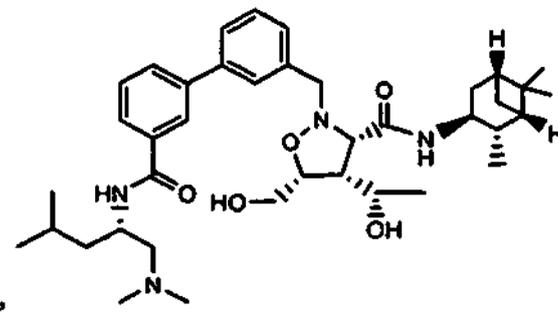
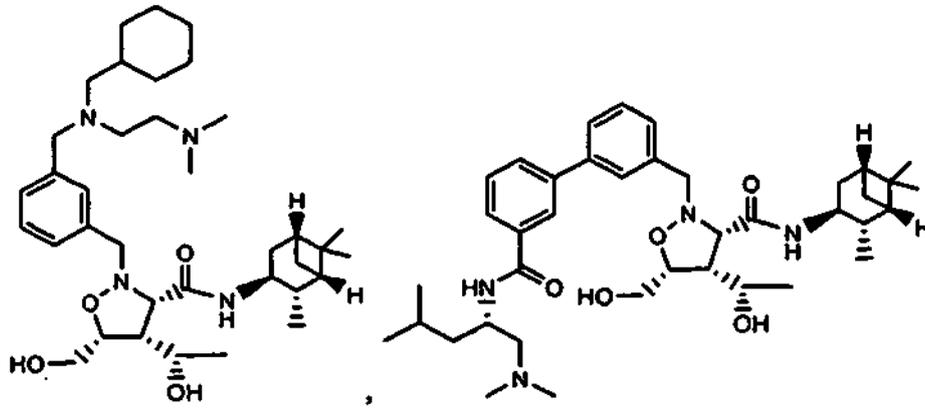


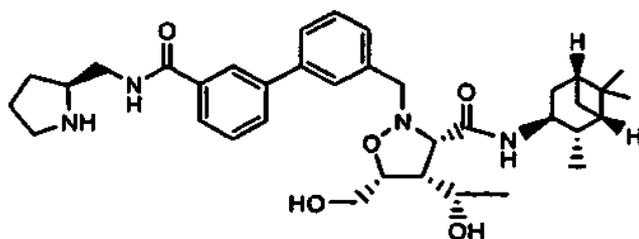
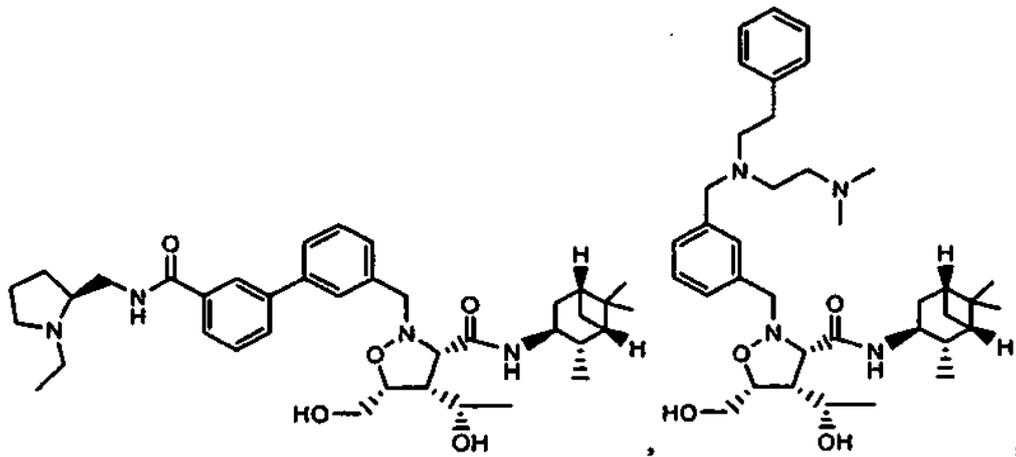
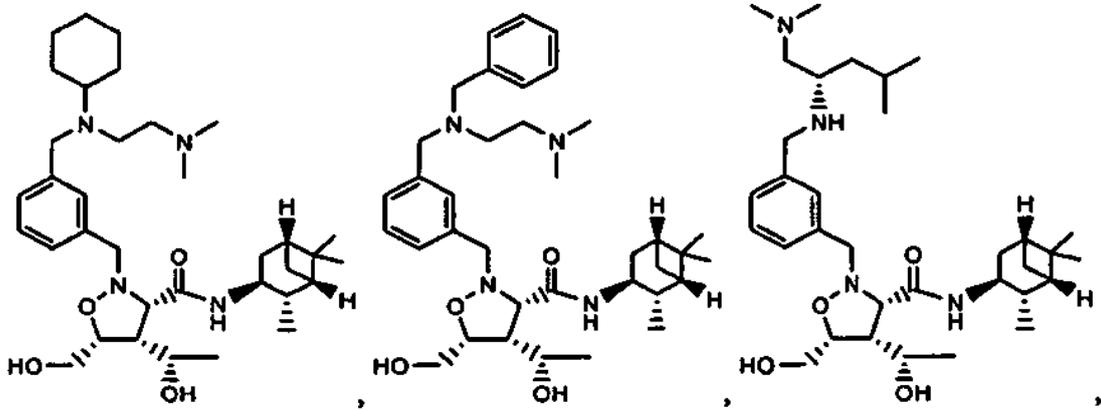
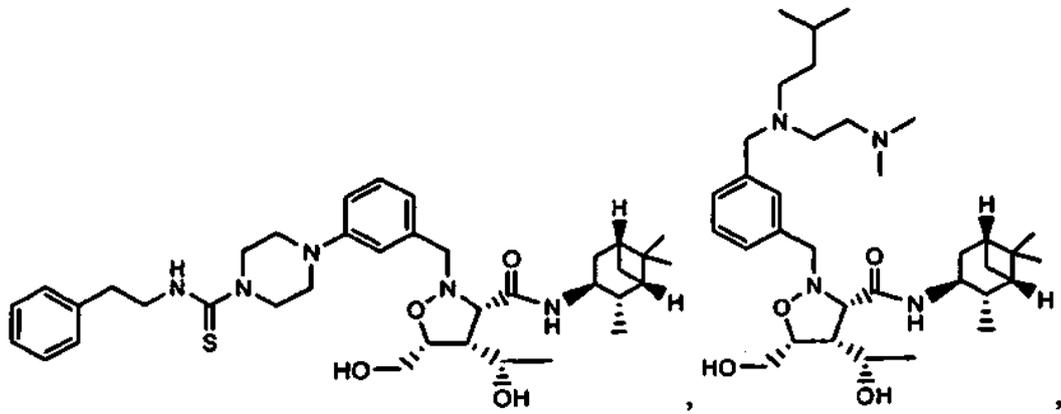


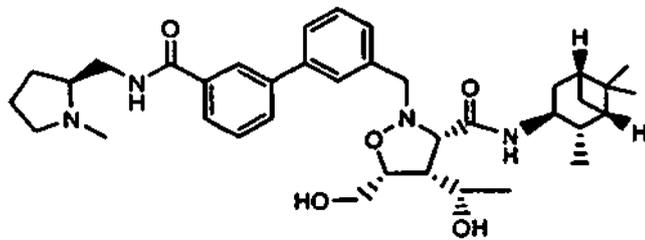
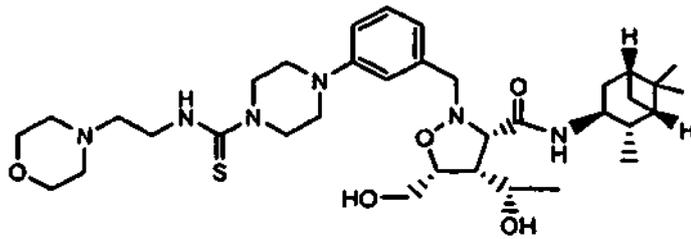
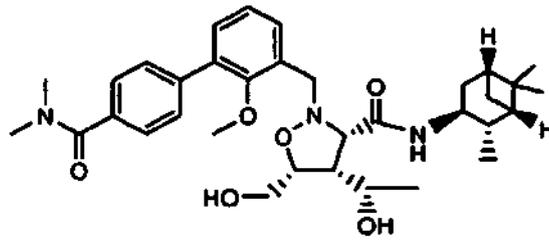
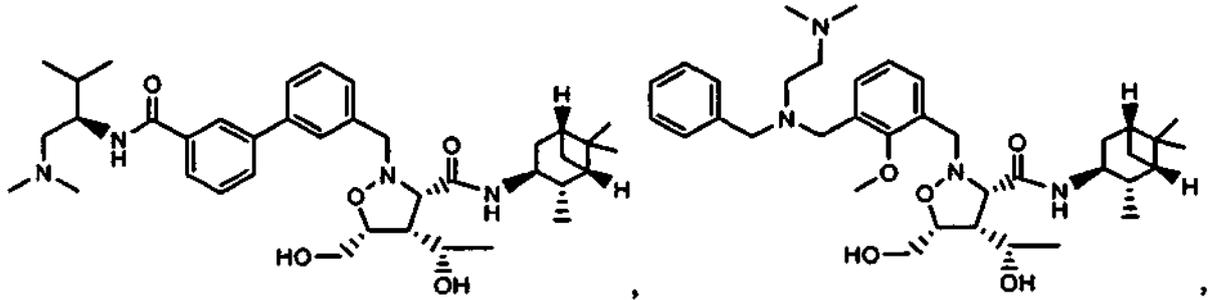
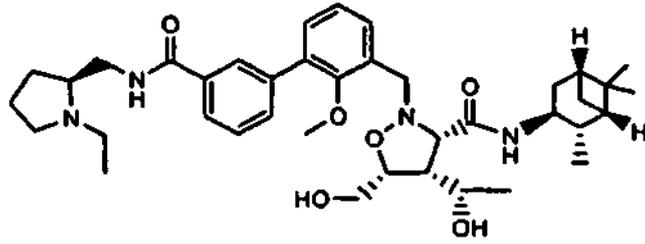


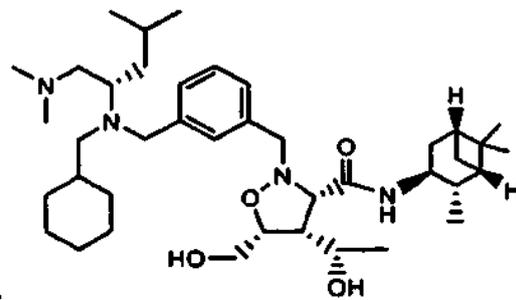
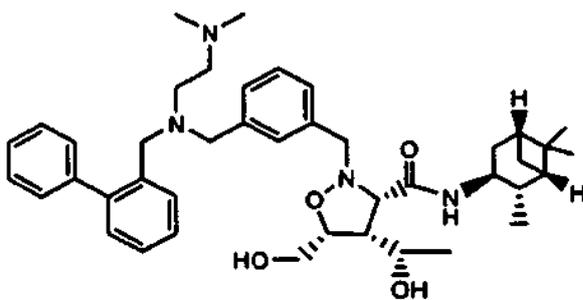
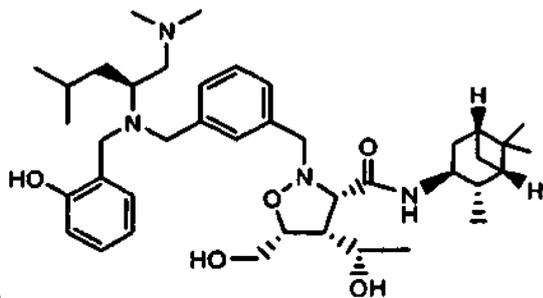
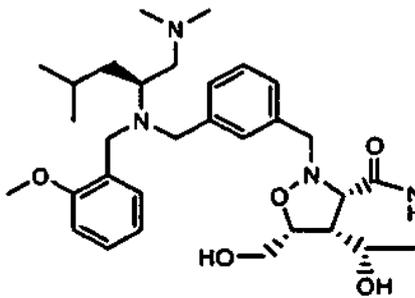
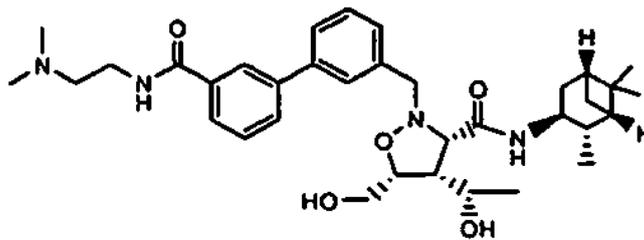
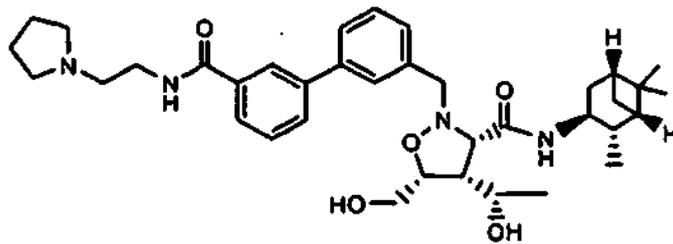
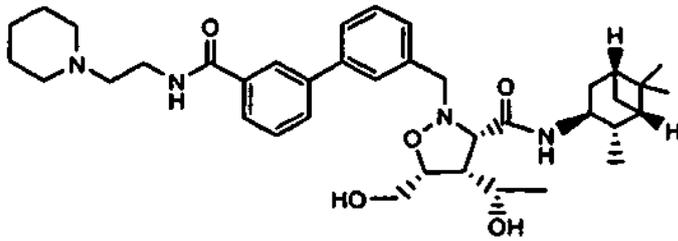


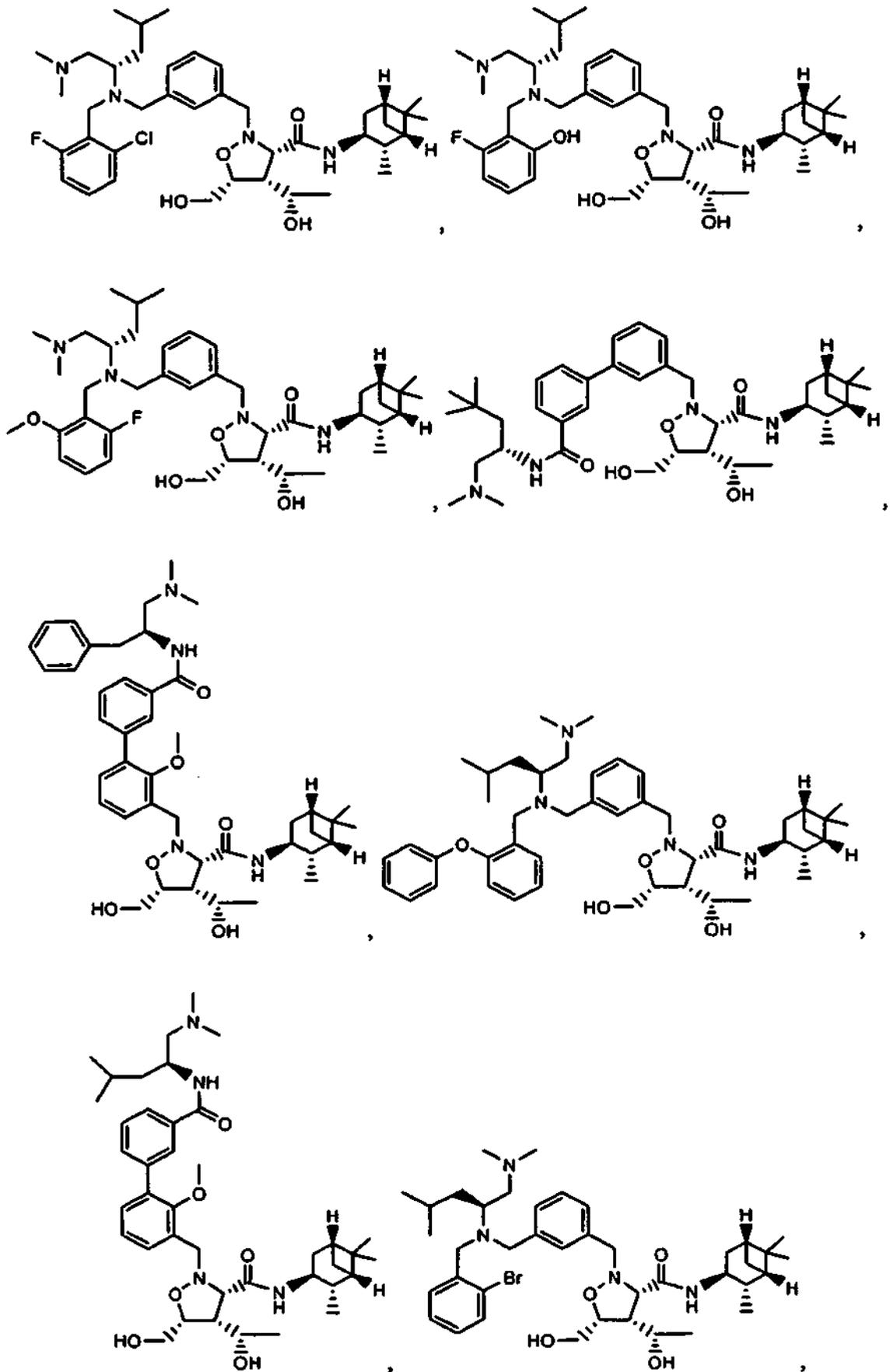
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

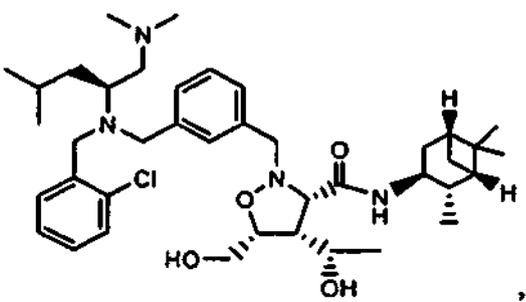
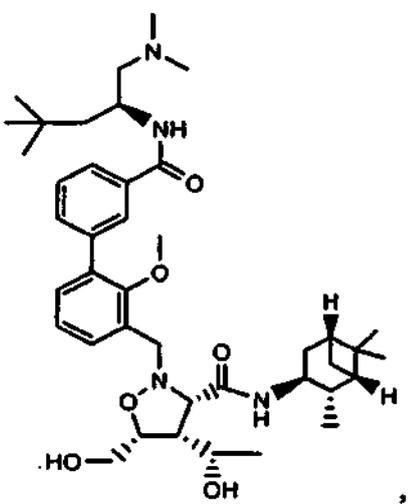
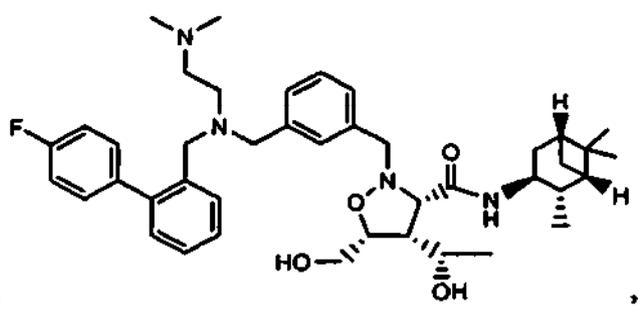
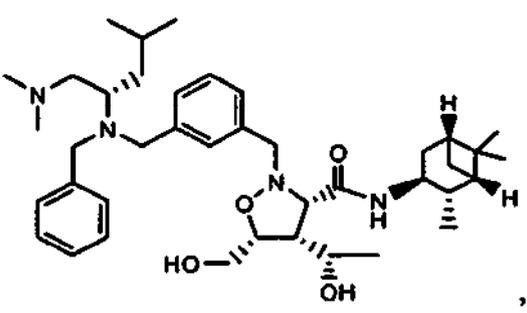
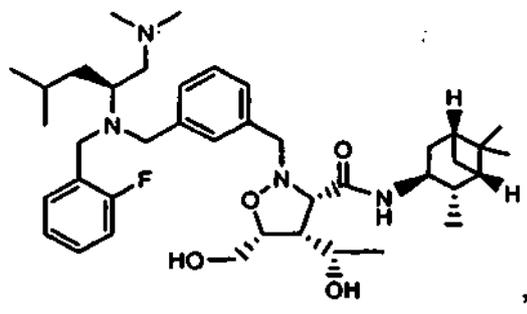
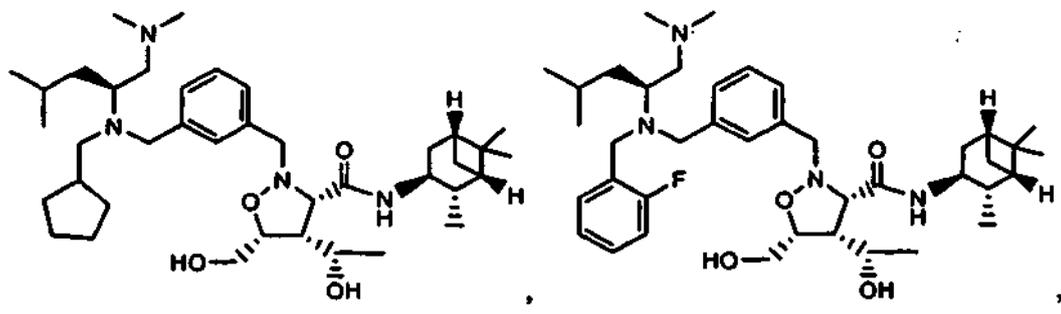
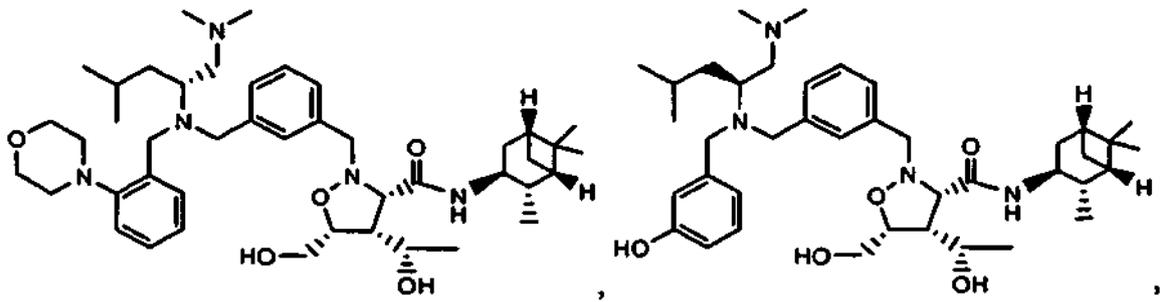


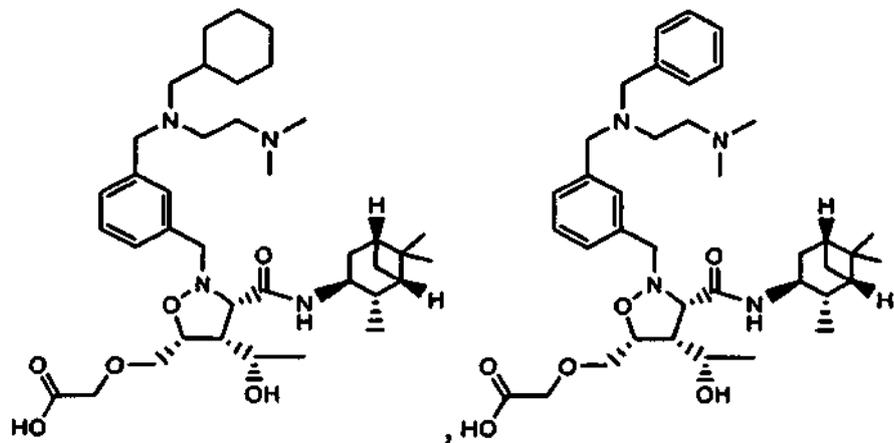
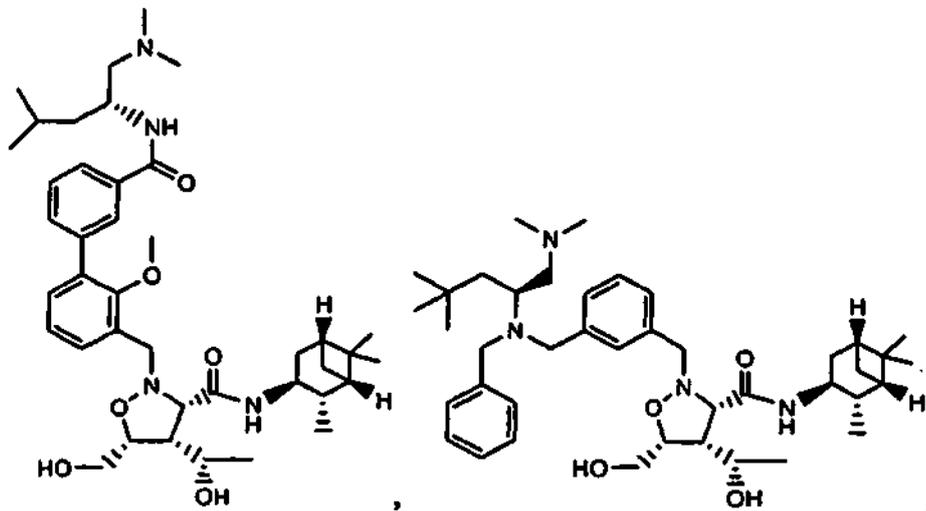
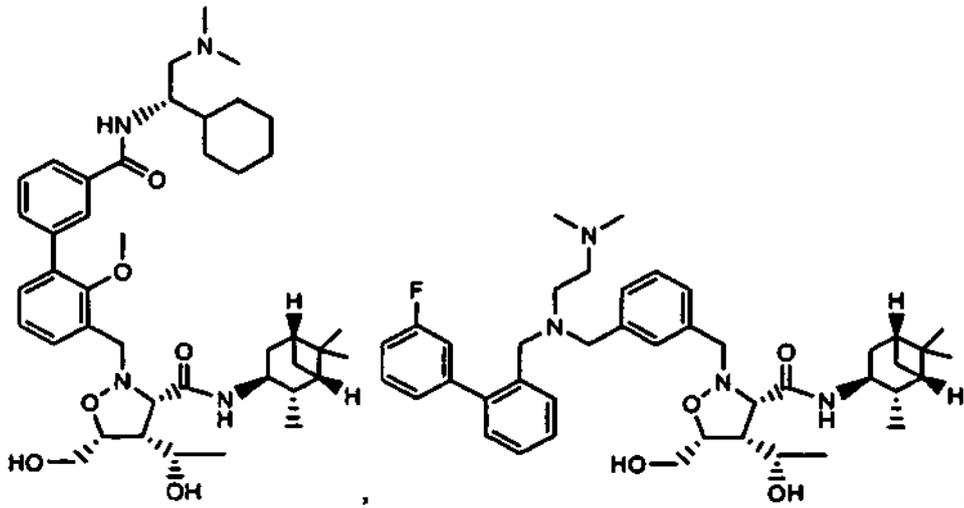




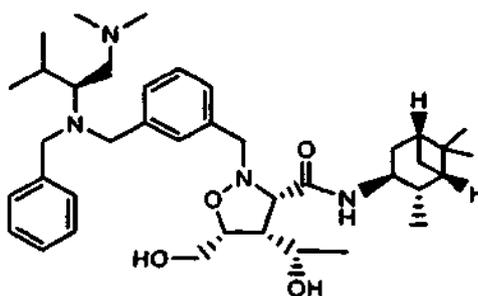








y



Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, 2, 3, 4 ó 5 como se ha descrito anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos de acuerdo con la invención

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1, 2, 3, 4 o 5 como se ha descrito anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por bcl.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, 2, 3, 4 o 5 como se ha descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por bcl, que comprende las etapas de:

- 10 coadministrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico, y una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que el trastorno mediado por bcl es cáncer o una enfermedad neoplásica.

- 15 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona del grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, cariocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y cáncer endometrial.

- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que el cáncer es linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, carcinoma colorrectal, endometrial, de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o cáncer testicular.

- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que el cáncer sobreexpresa una proteína Bcl.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que el cáncer es dependiente de una proteína Bcl para su crecimiento y supervivencia.

- 40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que dicha proteína Bcl es Bcl-2 o Bcl-xL.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que el cáncer presenta una translocación cromosómica t(14;18).

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que dicho compuesto o compuestos se administran por vía parenteral.

- 45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o

uso, en el que dicho compuesto o compuestos se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que dicho compuesto o compuestos se administran sistémicamente.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al compuesto mencionado anteriormente, para su uso, o uso, en el que dicho paciente es un mamífero, preferentemente un primate, más preferentemente un ser humano.

#### Composiciones farmacéuticas

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral; por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los dirigidos para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) 15 administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural tal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación controlada o pulverización aplicada en la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un supositorio vaginal, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal.

20 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal con una relación de beneficios/riesgos razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción a una relación de beneficios/riesgos razonable.

30 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, adyuvante de fabricación (por ejemplo lubricante, talco, estearato de magnesio, calcio o cinc, o ácido esteárico), o disolvente que encapsula un material, implicado en la transmisión o transporte del compuesto objeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) 35 malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

45 Como se ha indicado anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino y, por lo tanto, ser capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en este sentido, se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera durante una purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, 50 tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como

clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

- 5 En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, ser capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. De forma similar, estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col., (mencionado anteriormente).

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes.

- 20 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico y similares.

- 25 Formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped a tratar y del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una sola fórmula de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, con una variación de un uno por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

- 35 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo ácido biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que el compuesto de la presente invención sea biodisponible por vía oral.

- 40 Procedimientos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

- 45 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

- 50 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquier de los siguientes: (1) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes para retrasar la solución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato sódico; (7) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato

de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, estearato de cinc, estearato sódico, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada tales como crospovidona o etil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede obtenerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse usando un agente aglutinante (por ejemplo gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo almidón glicolato sódico o carboximetil celulosa sódica reticulada), tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos de moldeo pueden obtenerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden rayarse o prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para la liberación rápida, por ejemplo, liofilizarse. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones pueden contener también opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos, colorantes, de perfume y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitano y polioxietileno-sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorios o un salicilato, y que son sólidos a la temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirán en el recto o cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen vehículos que se consideran apropiados en la técnica.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas

5 sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden obtenerse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

También se contemplan dentro del alcance de la presente invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

15 Ejemplos de vehículos acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

20 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objeto puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

30 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

35 Las formas de depósito inyectables se obtienen formando matrices de microencapsulación de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

40 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos a seres humanos y animales, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 a un 99 % (más preferentemente de un 10 a un 30 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se proporcionan en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción oftálmica, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante una loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

50 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

55 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de un compuesto, fármaco u otro material de una forma distinta que directamente en el sistema nervioso central, de tal forma que entra en el

sistema del paciente y, por lo tanto, se somete al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

5 Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la vía oral, nasal, tal como, por ejemplo, una pulverización, vía rectal, vía intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, tal como por medio de polvos, pomadas o gotas, incluyendo la vía bucal y sublingual.

10 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin que sea tóxico para el paciente.

15 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular a emplear, la velocidad y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, estado, salud general e historia médica previa del paciente a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 Un médico o veterinario con experiencia habitual en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles menores de los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

25 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la menor dosis eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de la presente invención para un paciente, cuando se usan para el efecto analgésico indicado, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día.

30 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. La dosificación preferida es una administración al día.

35 Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos objeto, como se ha descrito anteriormente, formulados juntos con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en una forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa tal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o pulverización aplicada en la piel, pulmones o membranas mucosas; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un supositorio vaginal, crema o espuma; (5) por vía sublingual o bucal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

El término "tratamiento" pretende incluir también la profilaxis, terapia y cura.

50 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos y otros mamíferos tales como caballos, vacas, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

55 El compuesto de la invención puede administrarse tal cual o en mezclas con vehículos farmacéuticamente aceptables y también puede administrarse junto con agentes antimicrobianos tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos y glicopéptidos. De esta manera, la terapia conjunta incluye la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo de tal forma que los efectos terapéuticos del primer compuesto

administrado no desaparezcan totalmente cuando se administra el siguiente compuesto.

La adición del compuesto activo de la invención al pienso de un animal preferentemente se realiza preparando una premezcla de alimento apropiada que contiene el compuesto activo en una cantidad eficaz e incorporando la premezcla en la ración completa.

- 5 Como alternativa, puede mezclarse con el alimento un concentrado intermedio o suplemento alimentario que contiene el principio activo. La forma en la que pueden prepararse y administrarse dichas premezclas de alimento y raciones completas se describe en libros de referencia (tales como "Applied Animal Nutrition", W. H. Freedman y CO., San Francisco, U.S.A., 1969 o "Livestock Feeds and Feeding" O y B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

#### Micelas

- 10 Recientemente, la industria farmacéutica introdujo la tecnología de microemulsión para mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, S. K., y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., y col., J Pharm Sci 80 (7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mejor biodisponibilidad dirigiendo preferentemente la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, con lo que se evita el hígado y se previene la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

Aunque se contemplan todos los vehículos anfífilos adecuados, los vehículos preferidos en el presente documento generalmente son los que tienen el estatus generalmente reconocido como seguro (GRAS) (Generally-Recognized-as-Safe) y que pueden solubilizar el compuesto de la presente invención y microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución entra en contacto con una fase acuosa compleja (tal como la que se encuentra en el tracto gastrointestinal humano). Normalmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo/lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos glicéridos grasos polietileno-glicolizados y polietilenglicoles.

20 Particularmente se contemplan vehículos anfífilos disponibles en el mercado, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-monooleato, PEG-dioleato, PEG-monolaurato y dilaurato, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por varias compañías en los Estados Unidos y en todo el mundo).

#### Polímeros

30 Son polímeros hidrófilos adecuados para su uso en la presente invención los que son fácilmente solubles en agua, pueden unirse covalentemente a un lípido formador de vesículas y se toleran *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado polilactida), poliglicólico (también denominado poliglicolida), un polímero de ácido poliláctico-poliglicólico, y alcohol polivinílico. Son polímeros preferidos los que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 daltons hasta aproximadamente 5.000 o 10.000 daltons, y más preferentemente de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 daltons, y más preferentemente que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltons (PEG(750)). Los polímeros también pueden definirse por el número de monómeros que contienen; una realización preferida de la presente invención usa polímeros de al menos aproximadamente tres monómeros, tales como polímeros PEG que consisten en tres monómeros (aproximadamente 150 daltons).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolona, polietiloxazolona, polihidroxipropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, y celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

45 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicolidas, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(lactida-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, ácidos polihialurónicos, policianoacrilatos, y mezclas, combinaciones o copolímeros de los mismos.

#### 50 Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, que consisten en 6, 7 u 8 unidades de glucosa, designadas por la letra griega  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ , respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como consecuencia de la conformación de silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) están localizados en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están situados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrófilas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. Por el contrario, las cavidades

de las ciclodextrinas son hidrófobas, ya que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por oxígenos de tipo éter. Estas matrices permiten la formación de complejos con diversos compuestos relativamente hidrófobos incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos tales como 17 $\beta$ -estradiol (véase, por ejemplo, van Uden y col. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38: 1-3-113 (1994)). La formación de complejos se realiza por interacciones de Van der Waals y por la formación de enlaces de hidrógeno. Como revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33: 803-822 (1994).

Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen claramente del tipo y del grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua varía de insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) a soluble en un 147 % (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos disolventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas permiten el control sobre la solubilidad de diversos componentes de la formulación aumentando o reduciendo su solubilidad.

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y procedimientos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), y col. (Patente de Estados Unidos N° 3.453.259) y Gramera, y col. (Patente de Estados Unidos N° 3.459.731) describieron ciclodextrinas electroneurales. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de Estados Unidos N° 3.453.257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, Patente de Estados Unidos N° 3.420.788), y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente de Estados Unidos N° 3.426.011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han añadido a la ciclodextrina parental ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosulfónicos, ácidos sulfónicos [véase, Parmeter (III), supra]. Además, Stella, y col. (Patente de Estados Unidos N° 5.134.127) ha descrito derivados de sulfoalquiléter ciclodextrina.

#### *Liposomas*

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa lipídica que encierra un compartimento interno acuoso. Los liposomas pueden caracterizarse por el tipo de membrana y por tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (VUP) tienen una sola membrana y normalmente varían entre 0,02 y 0,05  $\mu\text{m}$  de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (VUG) normalmente son mayores de 0,05  $\mu\text{m}$ . Las vesículas oligolamelares grandes y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, normalmente concéntricas y normalmente son mayores de 0,1  $\mu\text{m}$ . Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula de mayor tamaño, se denominan vesículas multivesiculares.

Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de la presente invención, en las que la membrana del liposoma está formulada para proporcionar un liposoma con una mayor capacidad de transporte. Como alternativa o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro, o adsorbido sobre la bicapa del liposoma. Al compuesto de la presente invención se le puede agregar un tensioactivo lipídico y transportarse dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir a los efectos de rotura del agregado de agente activo-tensioactivo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de tal forma que las cadenas de PEG se extienden desde la superficie interna de la bicapa lipídica hacia el espacio interior encapsulado por el liposoma, y se extienden desde el exterior de la bicapa lipídica al medio circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de liposomas de la presente invención están en forma solubilizada. Pueden atraparse agregados de tensioactivo y agente activo (tales como emulsiones o micelas que contienen el agente activo de interés) dentro del espacio interior de liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa dispersando y solubilizando el agente activo, y puede seleccionarse entre cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, incluyendo, pero sin limitación lisofosfatidilcolinas (LPC) biocompatibles de diversas longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente C<sub>14</sub> a aproximadamente C<sub>20</sub>). También pueden usarse lípidos derivatizados con polímeros tales como PEG-lípidos para la formación de micelas, ya que actuarán inhibiendo la fusión micela/membrana, y ya que la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo reduce el valor de CMC del tensioactivo y ayuda a la formación de micelas. Se prefieren tensioactivos con CMC en el intervalo micromolar; pueden usarse tensioactivos con mayor CMC para preparar micelas atrapadas dentro de liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de tensioactivos y micelas podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma y serían un factor a tener en cuenta para el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por cualquiera de diversas técnicas conocidas en este campo. Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.235.871; Publicaciones de solicitudes PCT WO 96/14057; New RRC, *Liposomes: A practical approach*, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, *Liposomes from physics to applications*, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

Por ejemplo, pueden prepararse liposomas de la presente invención difundiendo un lípido derivatizado con un polímero hidrófilo en liposomas preformados, tal como mediante la exposición de liposomas preformados a micelas compuestas de polímeros con injertos de lípidos, a concentraciones de lípidos correspondientes al porcentaje en

moles final de lípido derivatizado que se desea en el liposoma. También pueden formarse liposomas que contienen un polímero hidrófilo por homogeneización, hidratación de campo de lípidos o técnicas de extrusión, como se conoce en este campo.

5 En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaños seleccionado. Un procedimiento de dimensionamiento eficaz implica la extrusión de una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tienen un tamaño de poros uniforme seleccionado; el tamaño de poros de la membrana corresponderá aproximadamente al mayor tamaño de liposomas producidos por extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.737.323 (12 de abril de 1988).

#### 10 *Modificadores de la liberación*

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsulación, la concentración de fármaco encapsulado y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación puede manipularse para ser dependiente del pH, por ejemplo, usando un revestimiento sensible al pH que libera sólo a un pH bajo, como el presente en el estómago, o a un pH superior, como el presente en el intestino. Puede usarse un revestimiento entérico para impedir la liberación hasta después del paso a través del estómago. Pueden usarse múltiples revestimientos o mezclas de cianamida encapsuladas en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida de una liberación posterior en el intestino. La liberación también puede manipularse por inclusión de sales o agentes formadores de poros, que pueden aumentar la captación de agua o la liberación del fármaco por difusión desde la cápsula. También pueden usarse excipientes que modifican la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También pueden incorporarse agentes que aumentan la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Pueden añadirse al fármaco, añadirse como una fase separada (es decir, en forma de partículas) o pueden codisolverse en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe estar comprendida entre un 0,1 y un treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas tales como sulfato amónico y cloruro amónico, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato de cinc e hidróxido de cinc, y bases orgánicas tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina y tensioactivos tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que añaden microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares), se añaden como partículas. El intervalo debe estar comprendido entre un uno y un treinta por ciento (p/p de polímero).

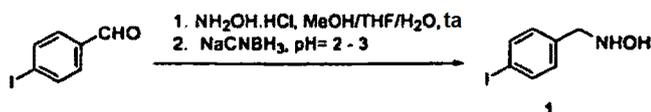
La captación también puede manipularse alterando el tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto puede conseguirse, por ejemplo, revistiendo la partícula con, o seleccionando como material de encapsulación, un polímero adhesivo a la mucosa. Ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas y especialmente poliácridatos (como se usa en el presente documento, poliácridatos se refiere a polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

#### Ejemplificación

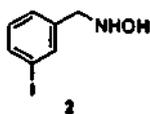
A continuación, la invención que se describirá generalmente, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

#### Ejemplo 1

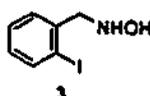
##### Síntesis de Bencil Hidroxiaminas



45 A una solución de 4-yodobenzaldehído (0,025 mmol) en MeOH/THF (40 ml, 3:1) se le añadió una solución acuosa de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (10 ml). El pH se ajustó a 9 usando KOH 6 N. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (1,5 g, 0,025 mmol) seguido de un cristal de metilo de color naranja. La solución se acidificó a un pH 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición de HCl 1 N. Después de 2 h, se añadió otra porción de  $\text{NaCNBH}_3$  (1,5 g, 0,025 mmol). La mezcla se agitó durante 14 h, momento en el que se evaporaron 2/3 de disolvente y el pH se elevó a 9-10 mediante la adición de una solución acuosa 6 N de KOH. Esta mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando 1 (5,7 g, 91 %), un sólido de color blanquecino.

**Ejemplo 2**

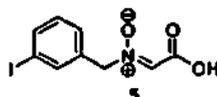
La hidroxiamina **2** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 3-yodobenzaldehído en lugar de 4-yodobenzaldehído, proporcionando un rendimiento del 90 % del producto deseado.

**5 Ejemplo 3**

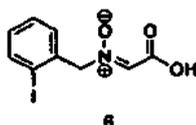
La hidroxiamina **3** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 2-yodobenzaldehído en lugar de 4-yodobenzaldehído, proporcionando un rendimiento del 85 % del producto deseado.

**Ejemplo 4****10 Síntesis de Ácidos Nitronas para su uso en [3+2] Cicloadiciones**

(Keirs, D.; Overton, K. Heterocycles 1989, 28, 841-848) A una suspensión de *N*-(4-yodobencil)hidroxilamina (10 g, 42,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido glioxílico monohidrato (4,7 g, 51,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. Al sólido de color amarillento se le añadió Et<sub>2</sub>O (50 ml) y la suspensión se tituló y se filtró, proporcionando **4** en forma de un sólido de color crema. Las aguas madre se concentraron al vacío, el sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y después se filtró, proporcionando **4** (11,8 g, rendimiento del 93 %).

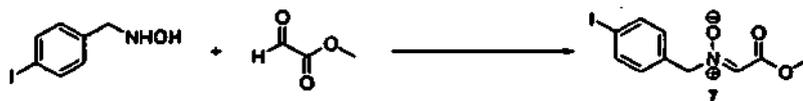
**Ejemplo 5**

Se sintetizó ácido nitrona **5** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando *N*-(3-yodobencil)hidroxilamina en lugar de *N*-(4-yodobencil)hidroxilamina, proporcionando un rendimiento del 90 % del producto deseado.

**Ejemplo 6**

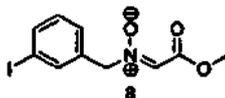
El ácido nitrona **6** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando *N*-(2-yodobencil)hidroxilamina en lugar de *N*-(4-yodobencil)hidroxilamina, proporcionando un rendimiento del 90 % del producto deseado.

**Ejemplo 7****30 Síntesis de Ésteres Metílicos Carboxílicos Nitronas para su uso en [3+2] Cicloadiciones**



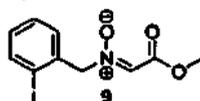
A una solución de *N*-(4-yodobencil)hidroxilamina (16 g, 64 mmol) en benceno (320 ml) se le añadió el glicoxilato de metilo (6,8 g, 80 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h usando un purgador Dean Stark. La solución se enfrió a t.a. y el disolvente se concentró al vacío, dando **7** (19,1 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### 5 Ejemplo 8



El nitrona metil éster **8** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando *N*-(3-yodo-bencil)hidroxilamina en lugar de *N*-(4-yodobencil)hidroxilamina, proporcionando un rendimiento del 85 % del producto deseado.

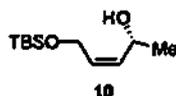
#### 10 Ejemplo 9



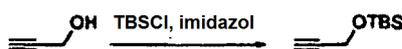
La nitrona metil éster **9** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7 usando *N*-(2-yodo-bencil)hidroxilamina en lugar de *N*-(4-yodobencil) hidroxilamina, proporcionando un rendimiento del 90 % del producto deseado.

#### 15 Ejemplo 10

##### Síntesis de Dipolarófilos

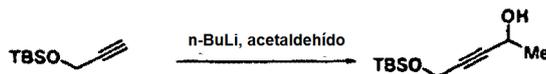


##### Parte A



A una solución de TBSCl (215 g, 1,43 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 l) a 0 °C se le añadió imidazol (97 g, 1,43 mol). Se añadió gota a gota alcohol propargílico (83 ml, 1,43 mol) y la suspensión se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 60 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (500 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se extrajo con hexanos (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite que se purificó por destilación (70 °C /~10 mm de Hg) que proporcionó el producto deseado (179 g, 74 %).

##### Parte B



A una solución de *tert*-butildimetil(2-propiniloxi)silano (recientemente destilado, 27 g, 0,16 mol) en THF (300 ml) a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (119 ml de 1,6 M en hexano, 0,19 mol). Después de 15 min, se añadió acetaldehído (10 ml, 0,19 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 5 % (m/v) (50 ml) y agua (100 ml). Una mitad del volumen de THF se evaporó al vacío y la mezcla se vertió en agua (150 ml). Esta mezcla se extrajo con hexanos (3 x 200 ml) y Et<sub>2</sub>O (100 ml). Los extractos combinados se secaron (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por destilación (115 °C/1 mm de Hg (temp. del baño 155 °C), proporcionando el producto (30 g, 88 %).

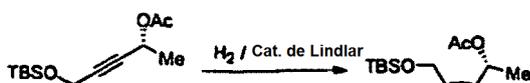
35

## Parte C



5 Se añadió Lipasa CA (*Candida Antarctica inmovilizada sobre resina de acrílo macroporosa*, Sigma L-4777 Lote 11K127) (1 g) a una mezcla del alcohol propargílico (10 g, 0,47 mol) y acetato de vinilo (129 ml, 0,14 mol) en ciclohexano (380 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, después se filtró y la resina se aclaró con EtOAc (50 ml). El filtrado y los aclarados se combinaron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 95:5 a 80:20), dando 5,3 g del alcohol y 6,5 g del acetato (93 % de ee).

## Parte D



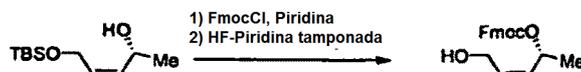
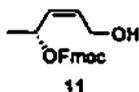
10 A una solución agitada del acetato de propargilo (60 g, 0,23 mmol) en EtOAc (700 ml) se le añadieron quinolina (30 ml) y cat. de Lindlar (6 g) y se puso en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 9 h, la mezcla de reacción se filtró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (95:5 de hexano/EtOAc), proporcionando del producto deseado (57,5 g, 97 %).

## Parte E



15 A una solución agitada del acetato alílico (50 g, 0,19 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) a -78 °C se le añadió DIBAL-H (426 ml de una solución 1 M en heptano, 0,43 mol). Después de 15 min, la reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (400 ml) y se inactivó con salmuera (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 80:20), proporcionando (41 g) del producto deseado.

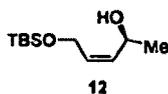
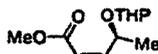
## Ejemplo 11



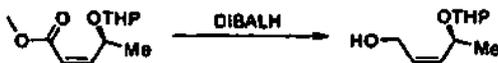
25 A una solución agitada del alcohol alílico (40 g, 0,19 mol) en piridina (400 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C se le añadió Fmoc-Cl (62 g). La reacción se calentó a t.a., se agitó durante 30 min más y se interrumpió con agua (500 ml). Las fases se separaron, la fase de agua se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml) y los extractos combinados se lavaron con CuSO<sub>4</sub> (ac.) agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando alcohol protegido con Fmoc. El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

30 El producto en bruto (35 g) se puso en una botella de plástico y se añadió THF (100 ml) seguido de una solución de HF-piridina (HF-Py (7,7 ml)/piridina (15,4 ml)/THF (76,9 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. durante 4 h, se trató con TMSOMe durante 60 min y se vertió en agua (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando el alcohol alílico en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 14,4 g del producto deseado.

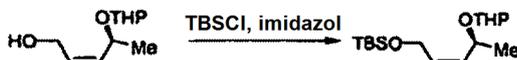
35

**Ejemplo 12****Parte A**

- 5 Una solución de éster metílico del ácido bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacético (28 g, 0,1 mmol) y 18-crona-6 (132 g, 0,50 mmol) en THF (2 l) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la solución enfriada se le añadió una solución 0,6 M de bis(trimetilsilil)amida potásica en tolueno (20 g, 0,1 mmol). Después, se añadió (S)-2-(tetrahidropirani)propanal (síntesis descrita en J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791) (16 g, 0,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. Después, se añadió cloruro de amonio saturado y el producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 500 ml). Los extractos de éter se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 13,5 g del producto.

**Parte B**

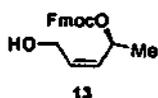
- 15 Se redujo éster metílico del ácido 4(S)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pent-2-enoico (10 g, 46,7 mmol) con DIBAL-H de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1 1994, 2791, produciendo 4(S)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol con un rendimiento del 88 %.

**Parte C**

- 20 A una solución de 4(S)-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pent-2-en-1-ol (4,0 g, 22 mmol) en THF (20 ml) se le añadió (lentamente) imidazol (3,66 g, 53,5 mmol) seguido de TBSCl (1,2 equiv., 3,89 g, 25,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite se purificó por cromatografía en columna (2:1 de Hexano/EtOAc), dando el TBDMS éter deseado (5,9 g, 92 %) de un aceite incoloro.

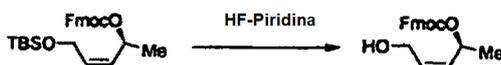
**Parte D**

- 30 El grupo protector THP se retiró del *t*-butil-dimetil-[4(S)-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pent-2-eniloxi]-silano (10 g, 33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1984, 25, 663, proporcionando el producto con un rendimiento del 83 %.

**Ejemplo 13****Parte A**

5 A una solución de 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-pent-3-en-2(S)-ol (3,95 g, 18,3 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió FmocCl (6,14 g, 23,7 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (20 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 5 % (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. La concentración y la cromatografía en columna proporcionaron 6,98 g (87 %) de un aceite de color amarillo pálido.

#### Parte B

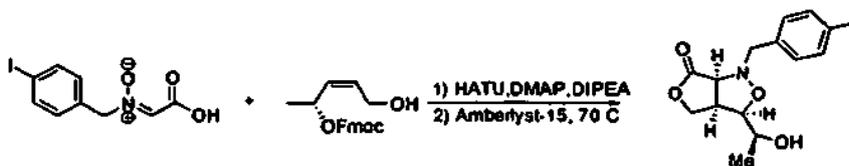


10 A una solución de 9H-fluoren-9-il metil éster del 4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-butil-2(S)-enil éster del ácido carbónico (700 mg, 1,60 mol) en Et<sub>2</sub>O (5 ml) en un tubo de plástico Wharton® se le añadió lentamente en 6 porciones HF/piridina (HF al 70 % en piridina, 6 ml). La reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se completó la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y después se inactivó con TMSOMe (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 30 m), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 5 % (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. La concentración y la cromatografía en columna dieron 471 mg (91 %) de un aceite transparente incoloro.

#### Ejemplo 14

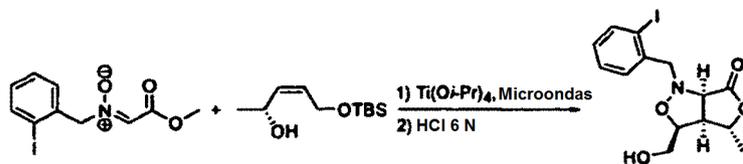
#### Procedimientos Generales para [3+2] Cicloadiciones

#### 20 Procedimiento 1



25 A una solución de ácido nitronacarbóxico 4 (1,4 g, 3,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió alcohol alílico 11 (1,0 g, 3,1 mmol), HATU (2,0 g, 6 mmol) y DMAP (0,56 g, 4,6 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1,0 h. Se añadió gota a gota diisopropil-etil amina (0,44 g, 0,6 ml, 4,6 mmol) durante 15 min y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (300 ml, 1:1) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 125 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un residuo. El residuo se suspendió en THF (10 ml), se añadió diisopropil-etilamina (0,12 g, 0,167 ml, 1 mmol), la solución se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El residuo se recogió en THF (8 ml), se añadieron 1,33 g de Amberlyst-15 y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. De nuevo la solución se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el producto deseado con un rendimiento del 59 %.

#### Procedimiento 2



35 A una solución de nitrona metil éster 9 (8,1 g, 38 mmol) y alcohol secundario 10 (12 g, 38 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió Ti(OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (16 g, 17 ml, 56 mmol). La suspensión se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 30 min y se dejó enfriar a ta. La solución se diluyó con EtOAc (150 ml) y 3-(dimetil-amino)-1,2-propanodiol (7 g, 7 ml, 58 mmol) y se agitó a t.a. durante 8 h. A la solución se le añadió agua (100 ml) y la fase orgánica se separó y la acuosa se lavó con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:29), proporcionando la lactona (13,5 g, 71 %).

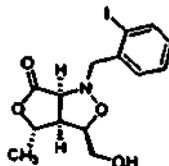
40

- 5 A una solución de isoxazolidina (13,5 g, 26 mmol) en THF (120 ml) se le añadió HCl 6 N (67 ml). La solución se agitó a t.a. durante 1,5 h, se diluyó en agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice a gel (malla 230-400) (Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, un gradiente de 1:4 a 1:2), dando el producto deseado (9,5 g, rendimiento total del 64 % en 2 etapas).

Al reescribir estos dos procedimientos se obtuvo ayuda de Porter, Georges y Hopkins

### Ejemplo 15

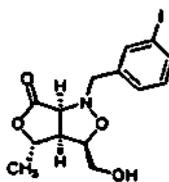
#### Síntesis de Núcleos de Isoxazolidina



**14**

- 10 Se sintetizó la isoxazolidina **14** de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **9** en lugar de nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **12** en lugar de alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

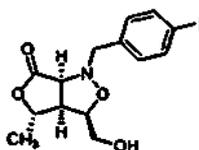
### Ejemplo 16



**15**

- 15 La isoxazolidina **15** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **8** en lugar de nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **12** en lugar de alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

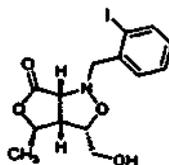
### Ejemplo 17



**16**

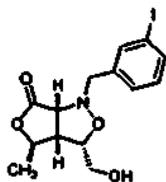
La isoxazolidina **16** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **12** en lugar de alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

- 20 **Ejemplo 18**

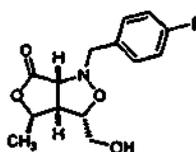


**17**

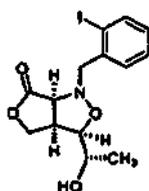
La isoxazolidina **17** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **9** en lugar de nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

**Ejemplo 19****18**

La isoxazolidina **18** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **8** en lugar de nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

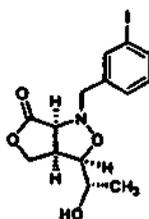
**5 Ejemplo 20****19**

La isoxazolidina **19** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **2** usando nitrona metil éster **7** y alcohol alílico **10**. Rendimiento: 40-60 %.

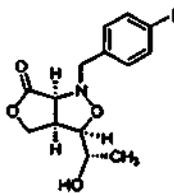
**Ejemplo 21****20**

10

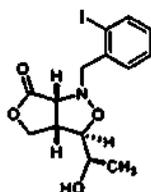
La isoxazolidina **20** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **6** en lugar de ácido nitrona **4** y alcohol alílico **11**. Rendimiento: 50-60 %.

**Ejemplo 22****21**

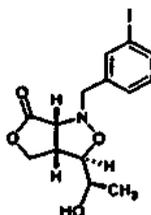
**15** La isoxazolidina **21** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **5** en lugar de ácido nitrona **4** y alcohol alílico **11**. Rendimiento: 50-60 %.

**Ejemplo 23****22**

La isoxazolidina **22** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **4** y alcohol alílico **12**. Rendimiento: 50-60 %.

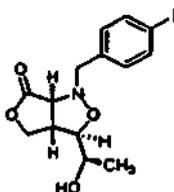
**5 Ejemplo 24****23**

La isoxazolidina **23** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **6** en lugar de ácido nitrona **4** y alcohol alílico **13** en lugar de alcohol alílico **11**. Rendimiento: 50-60 %.

**Ejemplo 25**

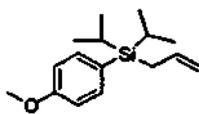
10

La isoxazolidina **24** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **5** en lugar de ácido nitrona **4** y alcohol alílico **13** en lugar de alcohol alílico **11**. Rendimiento: 50-60 %.

**Ejemplo 26****25**

15 La isoxazolidina **25** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general **1** usando ácido nitrona **4** y alcohol alílico **13** en lugar de alcohol alílico **11**. Rendimiento: 50-60 %.

**Ejemplo 27****Síntesis del Enlazador Alil Silano**

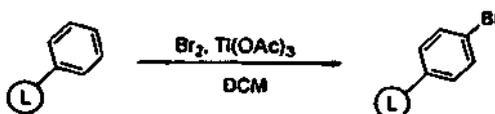


26

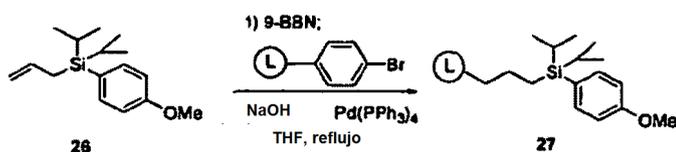
El alil silano **26** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tallarico y col., J. Chem. Comb. 2001, 3, 312-318.

### Ejemplo 28

#### 5 Modificación de Linternas de Mimotopos con Enlazador de Sililo



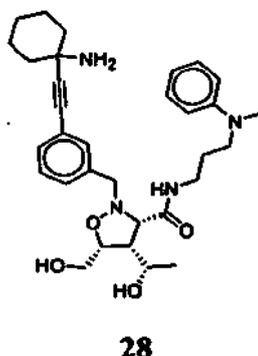
Se añadieron 32.000 linternas (2,22 mol de anillos de Ph, linternas de la serie L de SynPhase-PS; Mimotopos, Clayton Victoria Australia) a un matraz del reactor de 22 l que contenía un cabezal desmontable de 5 bocas y un tapón en la parte inferior de rosca de Teflon<sup>®</sup>. El cabezal se conectó a un agitador en la parte superior accionado por aire que tenía una paleta de 16 cm de ancho de Teflon<sup>®</sup>, una entrada de argón, un embudo de adición (250 ml), una sonda de temperatura y una salida para un purgador de HBr (el matraz de 1 l se llenó con 500 ml de agua). El reactor se lavó abundantemente con argón durante 15 min seguido de la adición de DCM anhidro (14,8 l). Después de 10 min, se añadió acetato de talio (76 g, 0,20 mol, 0,090 equiv.). El recipiente de reacción se cubrió con una lámina de aluminio y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 150 min. Se puso bromo (177 g, 1,11 mol, 0,50 equiv.) en DCM (100 ml) en el embudo de adición y se añadió gota a gota durante el transcurso de 15 min al reactor, que calentó la temperatura de reacción de 19,3 a 27,0 °C. Tras la adición de bromo, la reacción se agitó durante 60 min más. Después, la reacción se interrumpió con MeOH (1,5 l) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se drenó de residuos y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (12 l cada vez durante 10-20 min) DCM, 3:1 de THF:IPA, 3:1 de THF:agua, agua, y THF (2 x). Las linternas se separaron del disolvente a presión reducida. El análisis elemental del bromo de cinco linternas indicó un nivel de carga promedio de bromo de  $34,2 \pm 0,7$  umol/linterna, en el que 35,0 era la diana (incorporación de Br al 98 %).



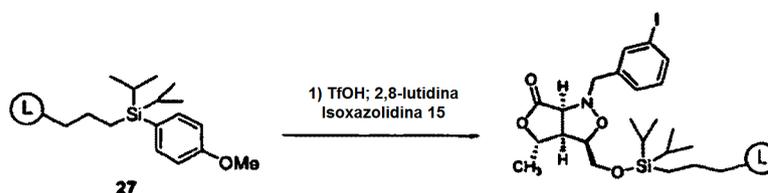
Un matraz de reactor de 22 l que contenía un tapón en la parte inferior a rosca de Teflon<sup>®</sup> con un cabeza desmontable de 5 bocas se conectó a una entrada de disolvente o argón, un agitador situado en la parte superior accionado con el aire (a prueba de chispas) que tenía una paleta de 16 cm de ancho de Teflon<sup>®</sup>, una sonda de temperatura y dos condensadores. El matraz del reactor se puso en un soporte de un manto de calentamiento de 3 patas y se fijó a la pared de una campana con ducto. Al matraz se le añadió THF anhidro (500 ml, 40 ppm de H<sub>2</sub>O mediante el ensayo de KF) y el disolvente se agitó vigorosamente para aclarar las paredes del matraz con el fin de retirar el agua. El disolvente se drenó de residuos a través del tapón inferior en un flujo de argón. El matraz se lavó abundantemente con argón durante 10 min y después se cargó con diisopropil(4-metoxifenil)alilsilano (353 g, 1,34 mol, 1,2 equiv., Maybridge # MO01086ZZ). Se añadió THF anhidro (11 l). Se burbujeó vigorosamente argón a través de la solución durante 20 min usando una manguera de 1/8" de ancho de Teflon<sup>®</sup>. Después, se añadió 9-BBN (167 g, 1,34 mol., 1,2 equiv.) y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 h. Una comprobación durante el procedimiento (RMN, CDCl<sub>3</sub>) reveló el consumo completo del alilsilano. Las linternas bromadas (32.000, 1,11 mol Br, 1,0 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65 g, 0,056 mol, 0,05 equiv., Strem Chemical # 40-2150) y NaOH 2 N (1,34 l, 2,69 mol, 2,4 equiv.) se añadieron en una corriente de argón. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura interna de 65 °C en un flujo positivo de argón con agitación durante 40 h. La reacción se enfrió, se drenó y se lavó con los siguientes disolventes en este orden (10 l, 10-20 min cada vez): THF, 3:1 de THF:IPA, 3:1 de THF:NaCN 1 N (acuoso) (1 h o hasta que todo el color negro de las linternas haya desaparecido), agua (2 x), 3:1 de THF:agua, THF (2 x) y DCM. Las linternas se separaron del disolvente a presión reducida. El análisis elemental del silicio de cinco linternas indicó un nivel de carga promedio de silicio de  $22,2 \pm 2,2$  umol/linterna. Los análisis de bromo indicaron 5,5 umol/linterna de bromo residual.

## Ejemplo 29

## Carga y Modificación de los Núcleos de Isoxazolidina



## Parte A

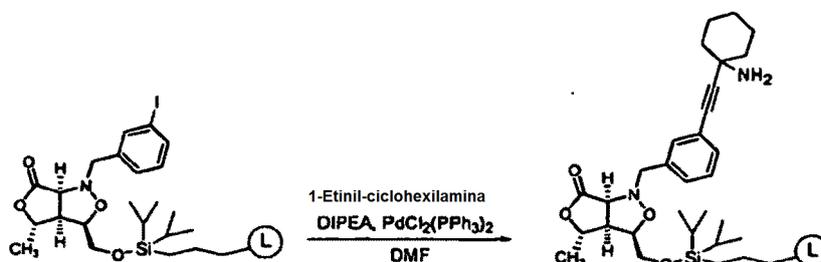


5

1808 linternas se pusieron en un matraz de 2 l secado a la llama. Se añadió una barra de agitación y el matraz se purgó con nitrógeno y se tapón con un tapón de goma. Al matraz se le añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,2 l) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 10 min cuando el disolvente se retiró. Se añadió una solución al 3 % del ácido triflico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1,2 l, 393 mmol, 3 %, v/v) y las linternas se agitaron suavemente durante 20 min. Después, la solución de ácido triflico se eliminó a través de una cánula. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,2 l) y 2,6-lutidina (62 ml, 532 mmol). Las linternas se agitaron en esta solución durante 10 min. Después, se añadió isoxazolidina 15 seca (10 g, 38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h, momento en el que la solución se decantó y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 l), THF (1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l), THF:agua (3:1, 1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l) y THF (1,5 l). Después, Las linternas se secaron a presión reducida durante una noche. Determinación del nivel de carga: cada una de 5 linternas se puso en recipientes de 5 ml de polipropileno. A cada recipiente se le añadieron THF (300  $\mu\text{l}$ ) y HF-piridina (50  $\mu\text{l}$ ). Las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 6 h, momento en el que se añadió TMSOMe (500  $\mu\text{l}$ ) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio tarado y se concentró al vacío, proporcionando la isoxazolidina 15. El material aislado se pesó y se calculó que el nivel de carga promedio era de 14  $\mu\text{mol}$ /linterna.

15

## Parte B

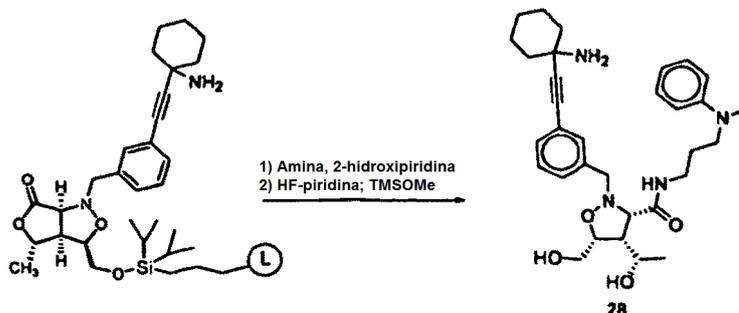


25

Se pusieron 376 linternas cargadas con el núcleo de isoxazolidina en un matraz de 500 ml. El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó. Al matraz se le añadieron  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (7,92 g, 11,3 mmol) y CuI (3,22 g, 16,9 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente de nuevo con nitrógeno, se tapó y se añadió DMF anhidra (300 ml). Se añadió diisopropiletilamina (30,0 ml, 172 mmol) seguido de 1-etiniil-ciclohexilamina (110 mmol) mediante una jeringa. Después, el recipiente de reacción se agitó suavemente durante 2 h. Después, la solución se decantó y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) DMF (300 ml), THF (300 ml), THF:IPA (3:1, 300 ml), THF:agua (3:1, 300 ml), THF:IPA (3:1, 300 ml), THF (300 ml),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml).

Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300  $\mu$ l) y HF-piridina (50  $\mu$ l). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500  $\mu$ l) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y al vacío, proporcionando el producto de sonogashira.

## 5 Parte C



Se pusieron 374 linternas en un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido de 2-hidroxipiridina (300 ml de una solución 0,35 M en THF, 105 mmol), se lavó abundantemente con  $N_2$  y se tapó con un tapón de goma. Se añadió *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina (279 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) THF (300 ml), THF:IPA (3:1, 300 ml), THF:agua (3:1, 300 ml), THF:IPA (3:1, 300 ml), THF (300 ml),  $CH_2Cl_2$  (300 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (160  $\mu$ l), piridina (200  $\mu$ l) y HF-piridina (40  $\mu$ l). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 1 h, momento en el que se añadió TMSOMe (500  $\mu$ l) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto.

La isoxazolidina 28 se caracterizó por el análisis de CL-EM. A continuación, se presentan los procedimientos y condiciones generales usados para el análisis analítico usado en este y otros ejemplos.

### Condiciones para el Análisis por CL-EM

Espectrómetro de Masas:	Waters ZQ
HPLC:	Waters 2795 Alliance HT
Haz de diodos:	Waters 2696

20

Condiciones del espectrómetro de masas:

Modo de ionización del espectrómetro de masas: electro-pulverización con intercambio positivo y negativo.

Intervalo de Masa	150-1000 Daltons
Capilaridad (KV)	3,2
Cono (V)	35
Extractor (V)	3
Lente RF	0
Temperatura Fuente	120 °C
Temp. de Desolvatación	350 °C
Gas del Cono	25 L/H
Gas de Desolvatación	550 L/H

Condiciones de HPLC

## ES 2 382 383 T3

Fases móviles: A: Agua al 95 % Acetonitrilo al 5 % Ácido Fórmico al 0,1 %  
B: Agua al 5 % Acetonitrilo al 95 % Ácido Fórmico al 0,1 %  
Caudal: 1,00 ml/minuto  
Columna: Waters Symmetry 4,6 mm por 50 mm 5 micrómetros C 18  
Temperatura de la columna: 50 °C

Gradiente:	A	B	Tiempo	Flujo
	85	15	0,0	1,0
	85	15	1,0	1,0
	0	100	5,0	1,0
	0	100	6,0	1,0
	85	15	6,1	1,5
	85	15	7,0	1,5
	85	15	8,0	1,0

Volumen de inyección: 5 µl  
Condiciones del haz de diodos: Haz de longitud de onda: 220 nm-400 nm  
Resolución: 1,2 nm

Las concentraciones de muestras se realizan normalmente a 0,2 mg/ml a menos que se indique otra cosa.

### 5 Condiciones para el Análisis por EM-TOF

Espectrómetro de Masas: Micromass LCT  
HPLC: Waters 2795 Alliance HT  
Haz de diodos: Waters 2696

Condiciones del espectrómetro de masas:

Modo ionización del espectrómetro de masas: electro-pulverización positiva

Intervalo de masas	150-1000 Daltons
Capilaridad (KV)	3,2
Cono (V)	35
Extractor (V)	3
Lente RF	0
Temperatura Fuente	120 °C
Temp. de Desolvatación	350 °C
Gas del Cono	25 L/H
Gas de Desolvatación	450 L/H

Condiciones de HPLC:

Fases móviles: A: Agua con Ácido Fórmico al 0,1 %  
 B: Metanol al 65 %/2-Propanol al 35 % con Ácido Fórmico al 0,1 %

Caudal: 1,00 ml/minuto

Columna: Varian Polaris 2,1 mm por 50 mm 5 micrómetros C18

Temperatura de la columna: 50 °C

Gradiente:	A	B	Tiempo	Flujo
	90	10	0,0	1,0
	90	10	0,5	1,0
	10	90	3,2	1,0
	10	90	3,4	1,0
	0	100	3,5	1,0
	0	100	4,0	1,0

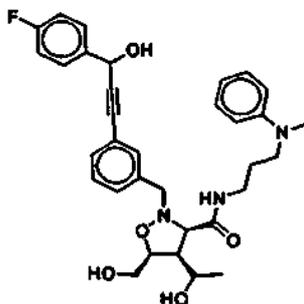
- 5 El sistema inyector se realiza en el modo de regeneración de dos columnas para que el equilibrio de las columnas ocurra durante el tiempo de la siguiente muestra analizada.

Volumen de inyección: 5 µl

Condiciones del haz de diodos: Haz de longitud de onda: 200 nm-400 nm  
 Resolución: 1,2 nm

Las concentraciones de las muestras se realizan normalmente a 2,0 mg/ml a menos que se indique otra cosa.

**Ejemplo 30**

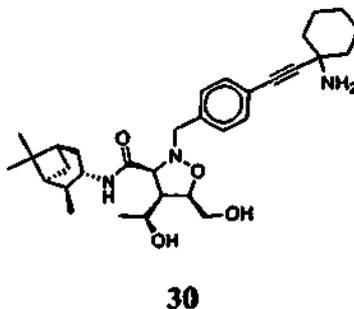


**29**

10

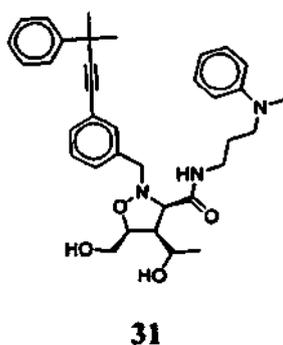
El compuesto **29** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-(4-fluoro-fenil)-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 576,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 31



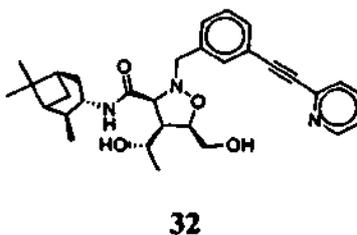
5 El compuesto **30** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-(4-fluoro-fenil)-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocamfeilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 538,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 32

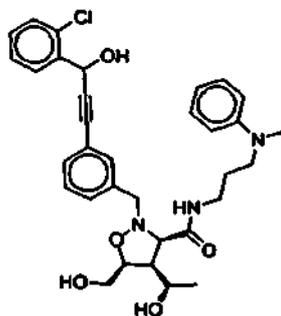


10 El compuesto **31** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, (1,1-dimetil-prop-2-inil)-benceno en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-di-amina. EM (IEN(+)) m/e 570,4 (M+H)<sup>+</sup>.

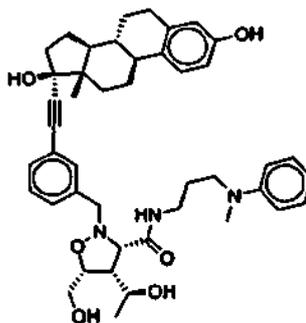
## Ejemplo 33



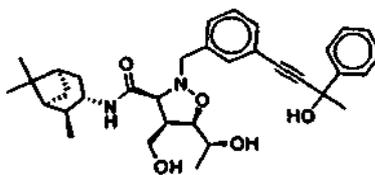
15 El compuesto **32** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 2-etinil-piridina en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocamfeilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 518,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34****33**

5 El compuesto **33** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-(2-cloro-fenil)-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

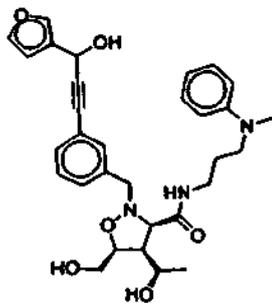
**Ejemplo 35****34**

10 El compuesto **34** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 17  $\alpha$ -etinilestradiol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN (+)) m/e 722,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36****35**

15 El compuesto **35** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 2-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocampheilamina en lugar de N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

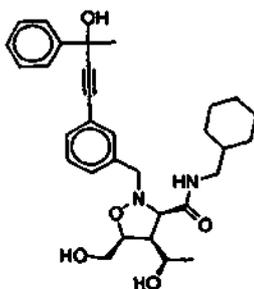
## Ejemplo 37



36

5 El compuesto **36** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-furan-3-il-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina.

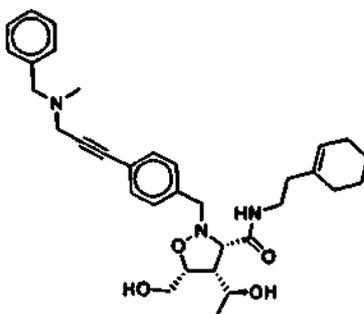
## Ejemplo 38



37

10 El compuesto **37** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 2-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y ciclohexil-metilamina en lugar de  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 521,6 (M+H)<sup>+</sup>.

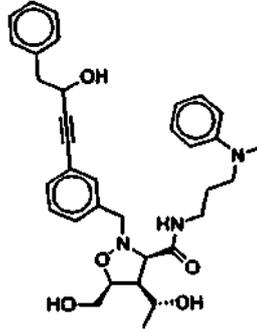
## Ejemplo 39



38

15 El compuesto **38** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **16** en lugar de isoxazolidina **15**, bencil-metil-prop-2-inil-amina en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y 2-ciclohex-1-enil-etilamina en lugar de  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina.

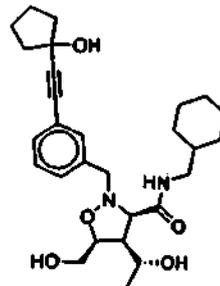
## Ejemplo 40



39

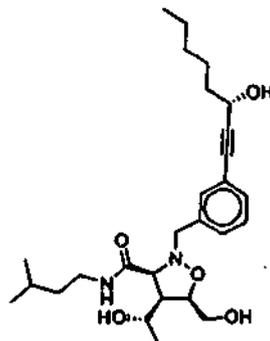
5 El compuesto **39** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

## Ejemplo 41



10 El compuesto **40** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-etinil-ciclopentanol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y ciclohexilmetilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina.

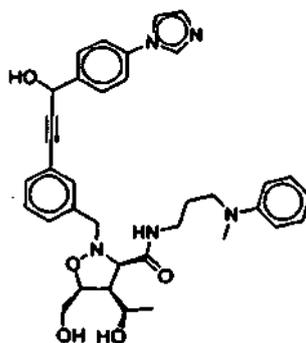
## Ejemplo 42



41

15 El compuesto **41** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, oct-1-in-3-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y 3-metilbutilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina.

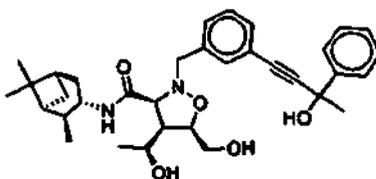
## Ejemplo 43



42

5 El compuesto **42** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-(4-imidazol-1-il-fenil)-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 624,4 (M+H)<sup>+</sup>.

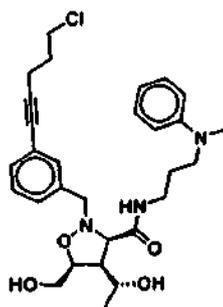
## Ejemplo 44



43

10 El compuesto **43** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 2-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocamefilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 561,3 (M+H)<sup>+</sup>.

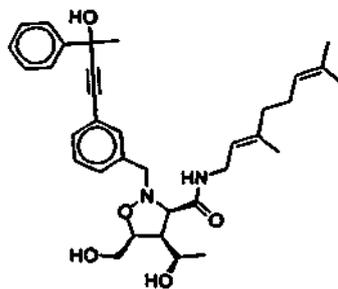
## Ejemplo 45



44

15 El compuesto **44** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 5-cloro-pent-1-ino en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

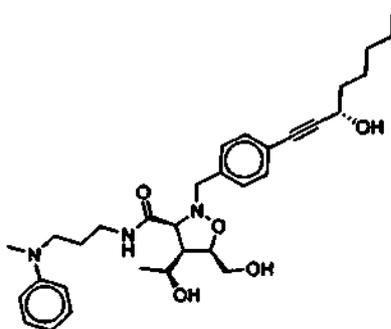
## Ejemplo 46



45

5 El compuesto **45** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 2-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y geranilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 561,7 (M+H)<sup>+</sup>.

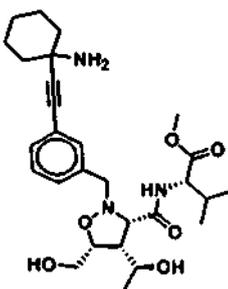
## Ejemplo 47



46

El compuesto **46** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, oct-1-in-3-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

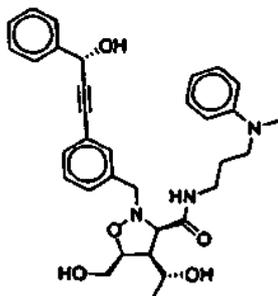
## 10 Ejemplo 48



47

El compuesto **47** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 1-etinil-ciclohexilamina y valina metil éster en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina.

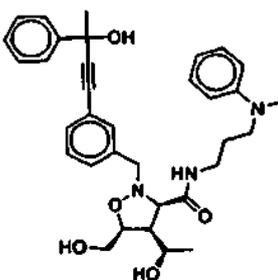
## Ejemplo 49



48

El compuesto **48** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 1-fenil-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 558,2 (M+H)<sup>+</sup>.

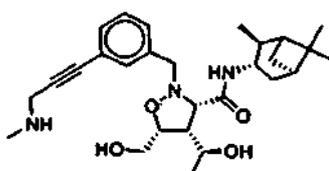
## Ejemplo 50



49

El compuesto **49** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, 2-fenil-but-3-in-2-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 572,3 (M+H)<sup>+</sup>.

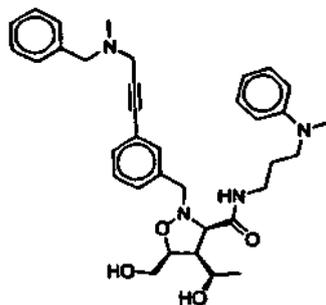
## Ejemplo 51



50

El compuesto **50** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** isoxazolidina **15**, metil-prop-2-inil-amina en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocamfeilamina en lugar de  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 484,2 (M+H)<sup>+</sup>.

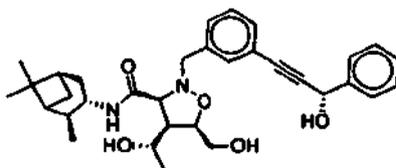
## Ejemplo 52



51

El compuesto **51** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **18** en lugar de isoxazolidina **15**, bencil-metil-prop-2-inil-amina en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 585,3 (M+H)<sup>+</sup>.

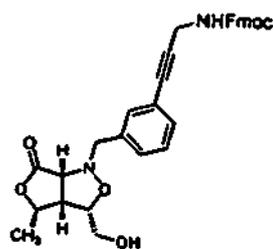
## Ejemplo 53



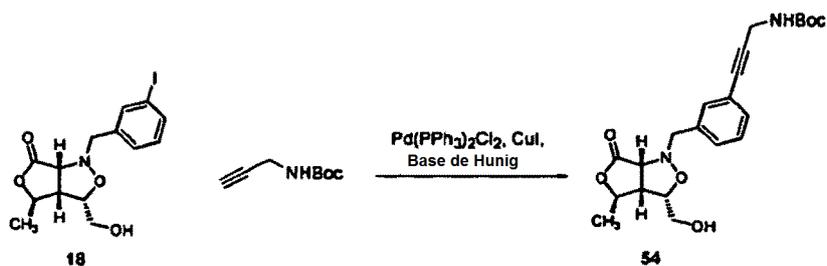
52

El compuesto **52** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **29** usando isoxazolidina **15**, 1-fenil-prop-2-in-1-ol en lugar de 1-etinil-ciclohexilamina y (+)-isopinocamefilamina en lugar de  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil-propano-1,3-diamina. EM (IEN(+)) m/e 547,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54



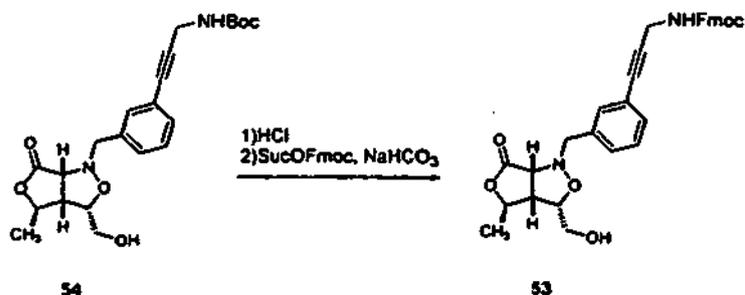
53

Parte A

15 A una solución de isoxazolidina **18** (0,1 g, 0,26 mmol) se le añadieron *N*-Boc-propargil amina (0,08 g, 0,51 mmol) en DMF (3 ml), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54 mg, 0,3 mmol) y CuI (20 mg, 0,1 mmol), diisopropilamina (0,14 ml, 0,77 mmol). Esta mezcla de reacción se mantuvo a t.a. durante 12 h. Después, se repartió entre EtOAc-NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (60

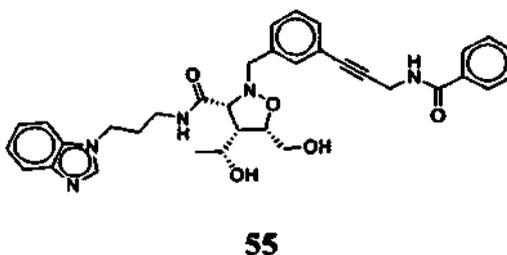
ml, 1:1). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y todas las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (Hexano-EtOAc, 1:1) proporcionó el producto deseado. Rendimiento del 90 %.

## 5 Parte B

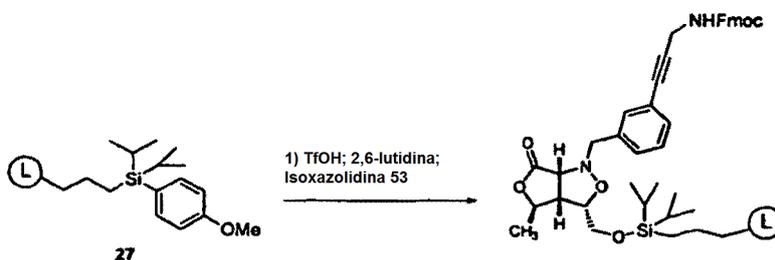


A una solución de la propargilamina Boc-prottegida **54** en EtOAc (6 ml) se le añadió HCl (0,12 ml, de una solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,24  $\mu$ mol) a 0 °C. La solución se agitó a t.a. durante 30 min cuando se formó un precipitado y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h (el análisis por TLC indicó la existencia de MP). Se añadió más cantidad de HCl (120 ml); la reacción se mantuvo a t.a. durante 24 h. El análisis por TLC mostró que la reacción no se había completado; después se concentró a sequedad; el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (1 ml). La solución se agitó a t.a. durante 10 min y se concentró al vacío. El residuo resultante se combinó con Fmoc-succinamida (0,13 g, 0,39 mmol), 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-agua (3 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (220 mg, 2,60 mmol). Esta mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 14 h. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente 1:1 a 5:1 de EtOAc-hexano), proporcionando el producto deseado (89 mg, 60 %).

## Ejemplo 55



## 20 Parte A

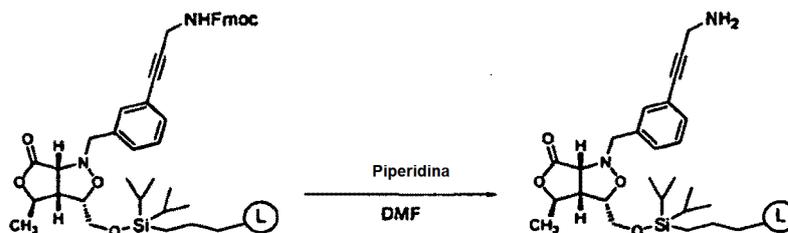


Se pusieron 1808 linternas en un matraz de 2 l secado a la llama. Se añadió una barra de agitación y el matraz se purgó con nitrógeno y se tapó con un tapón de goma. Al matraz se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 l) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 10 min y después el disolvente se retiró. Se añadió una solución al 3 % de ácido trifílico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 l, 393 mmol, 3 % v/v) y las linternas se agitaron suavemente durante 20 min. Después, la solución de ácido trifílico se retiró a través de una cánula. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 l) y 2,6-lutidina (62 ml, 532 mmol). Las linternas se agitaron en esta solución durante 10 min y después se añadió isoxazolidina **53** (10 g, 38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h, momento en el que la solución de reacción se decantó y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 l), THF (1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l), THF:agua (3:1, 1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l), y THF (1,5 l). Las linternas se secaron al vacío durante una noche. Determinación del nivel de carga: cada una de 5 linternas se puso en recipientes de 5 ml de

polipropileno. A cada recipiente se le añadieron THF (300  $\mu$ l) y HF-piridina (50  $\mu$ l). Las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500  $\mu$ l) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio tarado y se concentró a presión reducida, proporcionando isoxazolidina 53. Este material se pesó y se calculó que el nivel de carga promedio era de 10  $\mu$ mol/linterna.

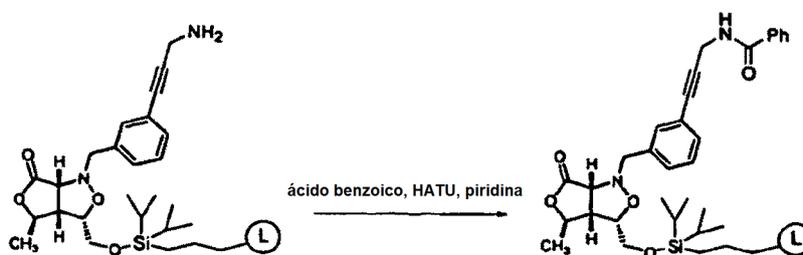
#### Parte B

[0359]



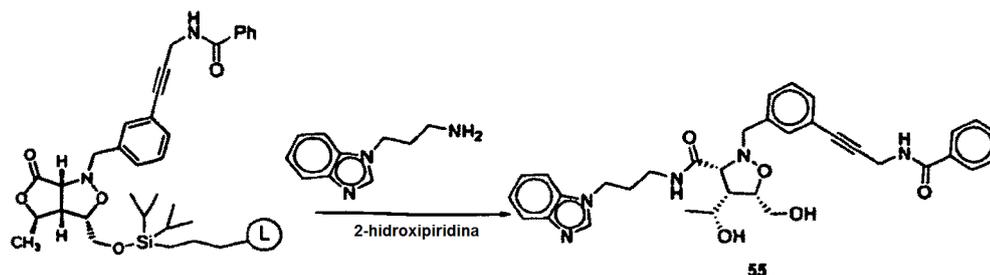
Se suspendieron 9 linternas (0,09 mmol, 1 equiv.) en una solución al 20 % de piperidina en DMF (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, momento en el que la solución de reacción se drenó y se añadió piperidina al 20 % en DMF (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, Las linternas se eliminaron y se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 ml), THF (9 ml), THF:IPA (3:1, 9 ml), THF:agua (3:1, 9 ml), THF:IPA (3:1, 9 ml), y THF (9 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300  $\mu$ l) y HF-piridina (50  $\mu$ l). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500  $\mu$ l) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando la amina libre.

#### Parte C



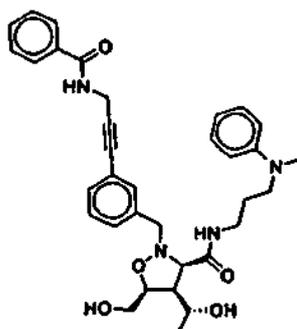
Se puso 1 linterna (0,01 mmol, 1 equiv.) en una solución de DMF/THF (1:1, 0,8 ml). Después, se añadió ácido benzoico (0,02 g, 0,20 mmol, 20 equiv.) seguido de HATU (0,02 g, 0,1 mmol, 10 equiv.) y piridina (0,014 g, 0,10 mmol, 10 equiv.). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 17 h en una atmósfera de nitrógeno, momento en el que la linterna se retiró y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml), THF (1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), THF:agua (3:1, 1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), y THF (1 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300  $\mu$ l) y HF-piridina (50  $\mu$ l). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500  $\mu$ l) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado.

#### Parte D



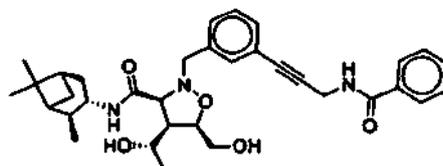
Se pusieron 52 linternas (0,52 mmol, 1 equiv.) en un matraz cerrado herméticamente y se lavaron abundantemente con nitrógeno. Al matraz se le añadieron 2-hidroxipiridina (30 ml de una solución 0,35 M en THF; 20 equiv.) y 3-benzoimidazol-1-il-propilamina (6,38 g, 36,4 mmol, 70 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 27 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno, momento en el que una linterna se retiró y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 ml), THF (57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), THF:agua (3:1, 57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), y THF (57 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500 μl) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado.

#### Ejemplo 56

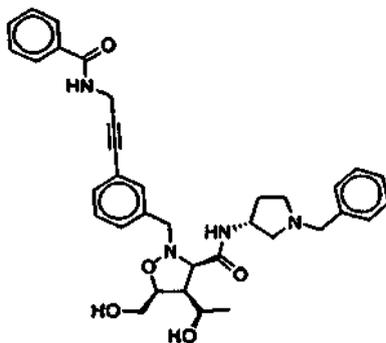


El compuesto **56** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina. EM (IEN(+)) m/e 585,4 (M+H)<sup>+</sup>.

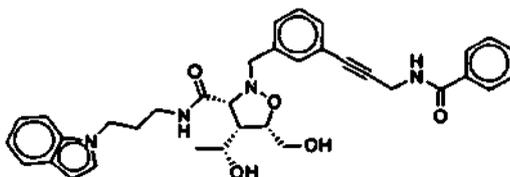
#### Ejemplo 57



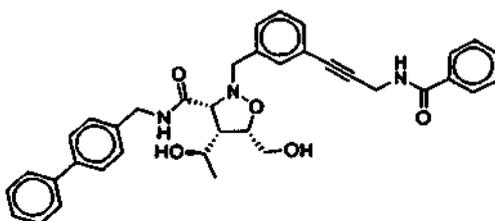
El compuesto **57** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18** y (+)-isopinocampheílmina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina. EM (IEN(+)) m/e 574,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58****58**

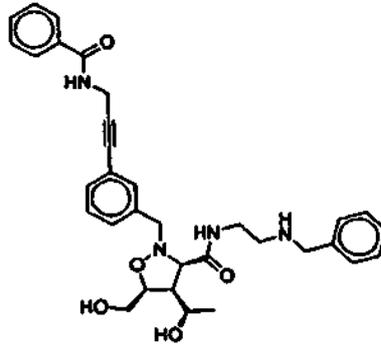
El compuesto **58** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando 1-bencil-pirrolidin-3-ilamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina. EM (IEN(+)) m/e 597,4 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 59****59**

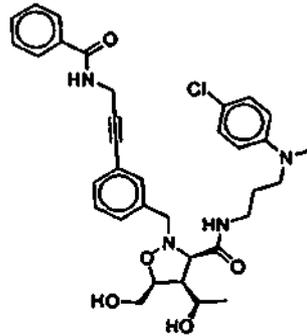
El compuesto **59** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18** y 3-indol-1-il-propilamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina. EM (IEN (+)) m/e 574,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 60****60**

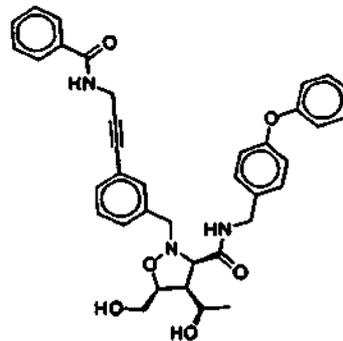
El compuesto **60** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando 4-fenilbencilo amina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina.

**Ejemplo 61****61**

El compuesto **61** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando *N*<sup>1</sup>-Bencil-etano-1,2-diamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina.

**5 Ejemplo 62****62**

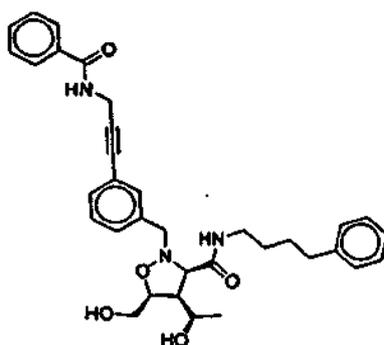
El compuesto **62** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 55 usando *N*<sup>1</sup>-(4-cloro-fenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-propano-1,3-diamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina.

**Ejemplo 63**

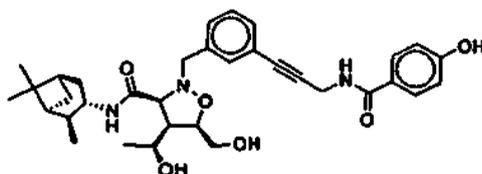
10

El compuesto **63** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando 4-fenoxibencilamina en lugar de 3-benzoimidazol-1-il-propilamina.

**Ejemplo 64**

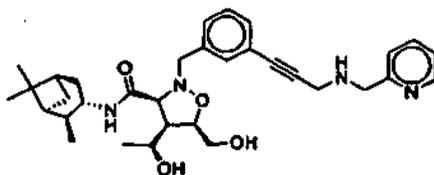
**64**

El compuesto **64** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando 4-fenilbutilamina en lugar de 3-benzimidazol-1-il-propilamina.

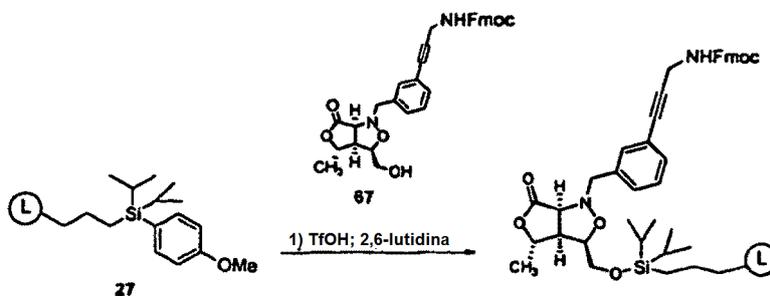
**Ejemplo 65****65**

5

El compuesto **65** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **55** usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**, (+)-isopinocameilamina en lugar de 3-benzimidazol-1-il-propilamina, y 4 ácido hidroxibenzoico en lugar de ácido benzoico. EM (IEN(+)) m/e 590,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 66****66**

10

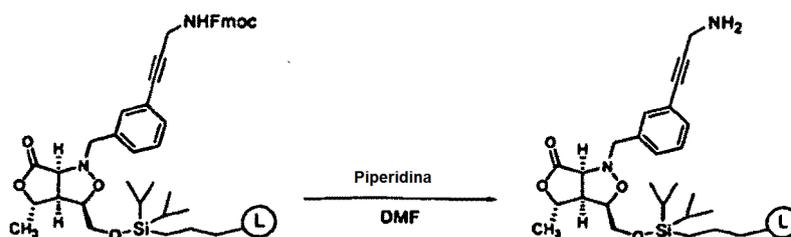
**Parte A**

15

Se pusieron 1808 linternas en un matraz de 2 l secado a la llama. Se añadió una barra de agitación y el matraz se purgó con nitrógeno y se tapó con un tapón de goma. Al matraz se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 l) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 10 min, cuando el disolvente se retiró. Se añadió una solución de ácido triflico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 l, 393 mmol, 3 % v/v) y las linternas se agitaron suavemente durante 20 min. Después, el ácido triflico se retiró mediante una cánula. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1,2 l) y 2,6-lutidina (62 ml, 532 mmol). Las linternas se agitaron en esta solución durante 10 min. Después, se añadió isoxazolidina **67** (fabricada de acuerdo

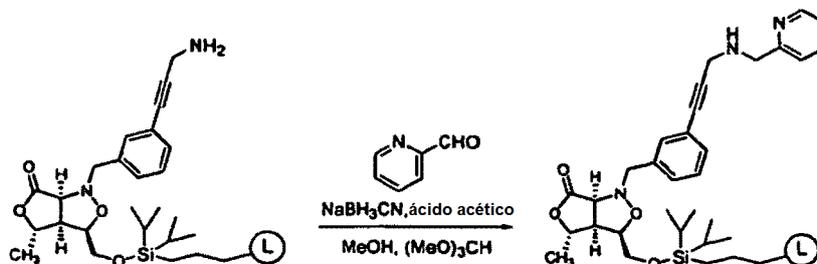
con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **54**) (10 g, 38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h. En este momento se decantó la solución de reacción se decantó y las linternas se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 l), THF (1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l), THF:agua (3:1, 1,5 l), THF:IPA (3:1, 1,5 l), y THF (1,5 l). Después, las linternas se secaron a presión reducida. Determinación del nivel de carga: cada una de 5 linternas se puso en recipientes de 5 ml de polipropileno. A cada recipiente se le añadieron THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). Las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500 μl) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz tarado y se concentró al vacío, proporcionando la isoxazolidina **67**. Este material se pesó y se calculó que el nivel de carga promedio era de 10 μmol/linterna.

## 10 **Parte B**



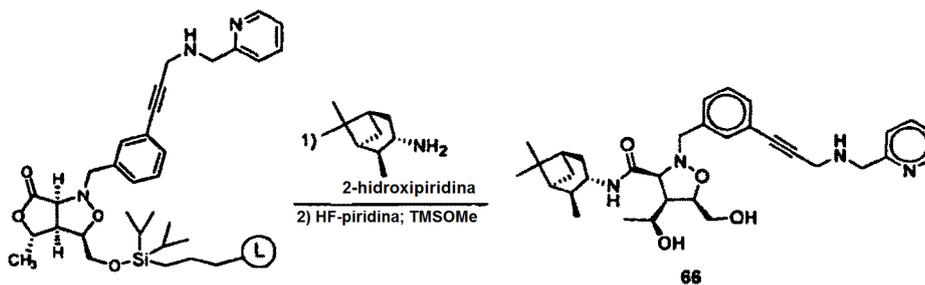
Al igual que en los ejemplos anteriores, se suspendieron 9 linternas (0,09 mmol, 1 equiv.) en una solución al 20 % de piperidina en DMF (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, momento en el que la solución de reacción se drenó y se añadió más cantidad de piperidina en DMF (20 % v/v, 9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después, Las linternas se retiraron y se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml), THF (9 ml), THF:IPA (3:1, 9 ml), THF:agua (3:1, 9 ml), THF:IPA (3:1, 9 ml), y THF (9 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500 μl) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró al vacío, proporcionando la amina libre.

## 20 **Parte C**



Al igual que en los ejemplos anteriores, se pusieron 4 linternas (0,04 mmol, 1 equiv.) en un vial de vidrio. Se añadió piridin-2-carboxaldehído (0,08 g, 0,8 mmol, 20 equiv.) seguido de ortoformiato de trimetilo (4 ml). Las linternas se dejaron en reposo en esta solución durante 45 min con agitación suave. Se añadieron NaBH<sub>3</sub>CN (0,13 g, 2,1 mmol, 30 equiv.), ácido acético (una gota) y MeOH (una gota) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 36 h. Después, Las linternas se retiraron y se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml), THF (4 ml), THF:IPA (3:1, 4 ml), THF:agua (3:1, 4 ml), THF:IPA (3:1, 4 ml), y THF (4 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento TMSOMe (500 μl) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado.

## 30 **Parte D**

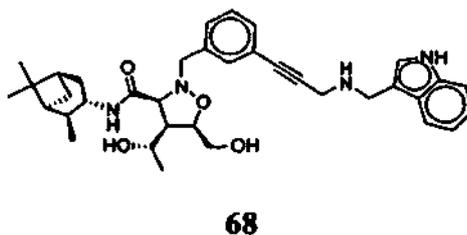


Se pusieron 52 linternas (0,52 mmol, 1 equiv.) en un matraz a presión y se lavó abundantemente con nitrógeno. Al matraz se le añadieron 2-hidroxipiridina (30 ml de una solución 0,35 M en THF; 20 equiv.) y (+)-isopinocampfeilamina (5,57 g, 36,4 mmol, 70 equiv.) La mezcla de reacción se agitó durante 27 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno.

5 En este momento se retiró una linterna y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 ml), THF (57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), THF:agua (3:1, 57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), y THF (57 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 ml) y HF-piridina (50 ml). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento se añadió TMSOMe (500 ml) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 561,5 (M+H)<sup>+</sup>.

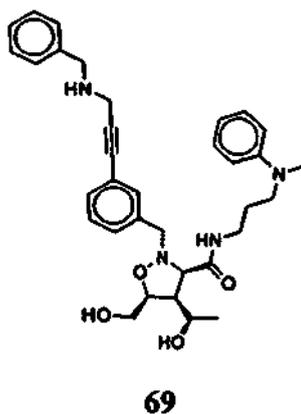
10

#### Ejemplo 67



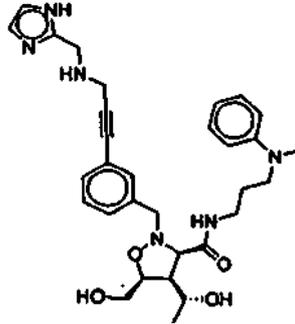
15 El compuesto **68** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **66** usando indolo-3-carboxaldehído en lugar de piridina-2-carbaldehído. EM (IEN(+)) m/e 599,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 68



20 El compuesto **69** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **66** usando el núcleo de isoxazolidina **18** en lugar del núcleo de isoxazolidina **15**, y benzaldehído en lugar de piridina-2-carboxaldehído y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina en lugar de (+)-isopinocampfeilamina. EM (IEN(+)) m/e 607,0 (M+H)<sup>+</sup>.

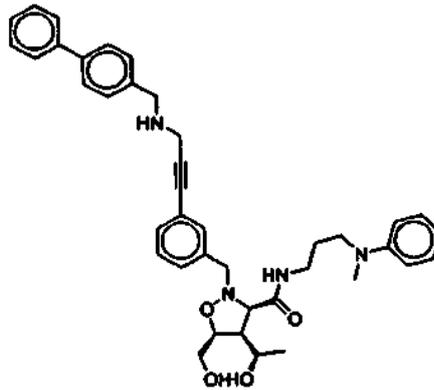
## Ejemplo 69



70

5 El compuesto **70** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **66** usando el núcleo de isoxazolidina **18** en lugar del núcleo de isoxazolidina **15**, e imidazol-2-carbaldehído en lugar de piridina-2-carboxaldehído y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina en lugar de (+)-isopinocamfeilamina. EM (IEN(+)) m/e 607,5 (M+H)<sup>+</sup>.

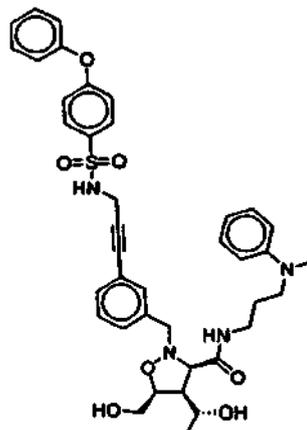
## Ejemplo 70



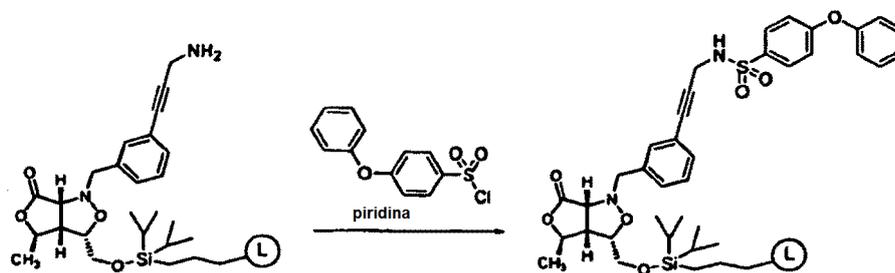
71

10 El compuesto **71** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **66** usando el núcleo de isoxazolidina **18** en lugar del núcleo de isoxazolidina **15**, y 4-fenilbenzaldehído en lugar de piridina-2-carboxaldehído y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina en lugar de (+)-isopinocamfeilamina. EM (IEN(+)) m/e 647,5 (M+H)<sup>+</sup>.

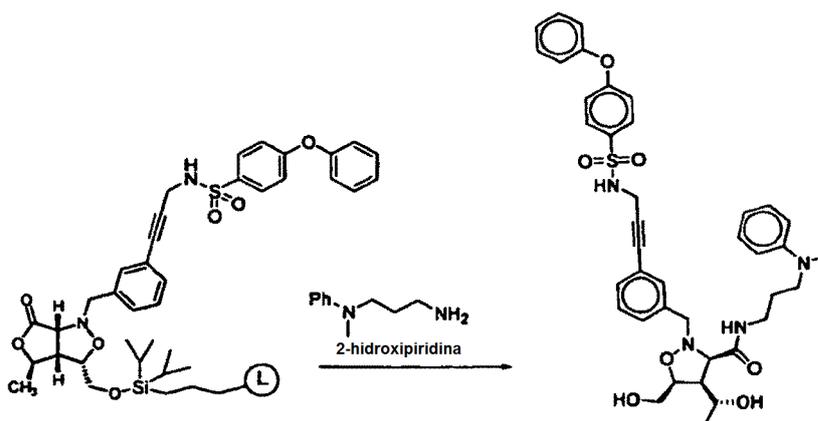
## Ejemplo 71



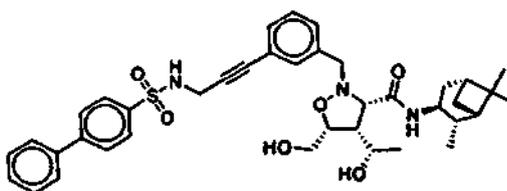
72

Parte A

Al igual que en los ejemplos anteriores, se añadió 1 linterna a un vial de vidrio seguido de cloruro de 4-fenoxibenceno sulfonilo (0,22 g, 20 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml) y piridina (18 ml, 20 equiv.). La mezcla de reacción se agitó suavemente durante 5 días en una atmósfera de nitrógeno. En este momento se retiró la linterna y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), THF (1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), THF:agua (3:1, 1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), y THF (1 ml). Determinación de conversión de la reacción: Se puso 1 linterna en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento se añadió TMSOMe (500 μl) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado.

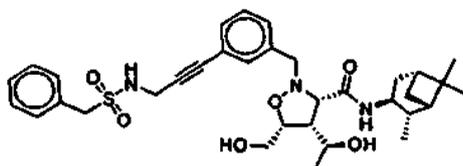
Parte B

Se pusieron 52 linternas (0,52 mmol, 1 equiv.) en un matraz a presión y se lavó abundantemente con nitrógeno. Al matraz se le añadieron 2-hidroxipiridina (30 ml de una solución 0,35 M en THF; 20 equiv.) y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina (5,97 g, 36,4 mmol, 70 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 27 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. En este momento se retiró una linterna y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 ml), THF (57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), THF:agua (3:1, 57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), y THF (57 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300 μl) y HF-piridina (50 μl). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. Momento en el que se añadió TMSOMe (500 μl) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 713,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72****73**

El compuesto **73** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **71** usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**, (+)-isopinocameilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina, y cloruro de bifenil-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-fenoxibenceno sulfonilo. EM (IEN(+)) m/e 686,5 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 73**

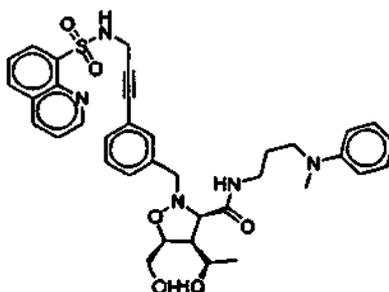


74

El compuesto **74** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **71** usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**, (+)-isopinocameilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina, y cloruro de fenil-metanosulfonilo en lugar de cloruro de 4-fenoxibenceno sulfonilo. EM (IEN(+)) m/e 624,5 (M+H)<sup>+</sup>.

10

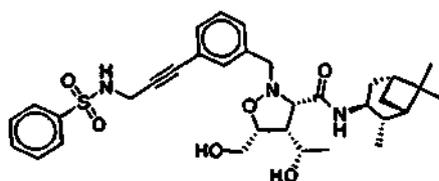
**Ejemplo 74**



75

El compuesto **75** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **71** usando cloruro de quinolin-8-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-fenoxibenceno sulfonilo. EM (IEN(+)) m/e 672,5 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 75**

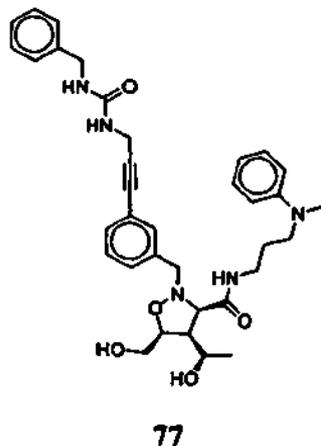


76

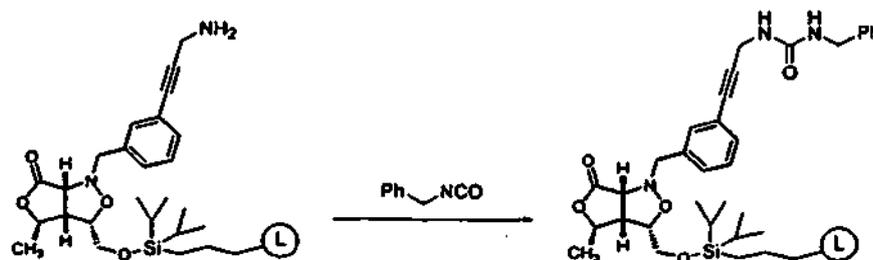
El compuesto **76** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **71**, usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**, (+)-isopinocameilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina, y cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de 4-fenoxibenceno sulfonilo. EM (IEN(+)) m/e 610,5 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 76

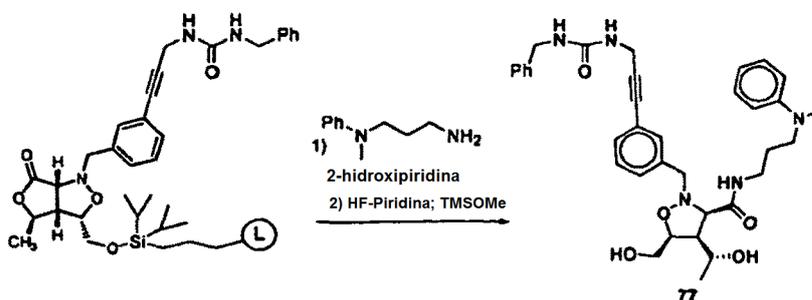


## Parte A



- 5 Se añadió 1 linterna a un vial de vidrio seguido de isocianatometil-benceno (26 mg, 10 equiv.) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó suavemente durante 24 h. En este momento se retiró la linterna y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml), THF (1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), THF:agua (3:1, 1 ml), THF:IPA (3:1, 1 ml), y THF (1 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300  $\mu\text{l}$ ) y HF-piridina (50  $\mu\text{l}$ ). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento se añadió TMSOMe (500  $\mu\text{l}$ ) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de vidrio y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto deseado.

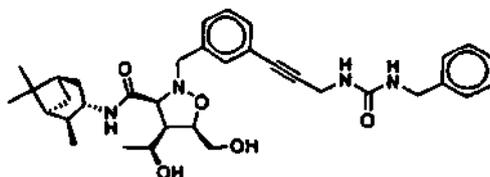
## Parte B



- 15 Al igual que en los ejemplos anteriores, se pusieron 52 linternas (0,52 mmol, 1 equiv.) en un matraz a presión y se lavó abundantemente con nitrógeno. Al matraz se le añadieron 2-hidroxipiridina (0,35 M en THF; 30 ml, 20 equiv.) y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-fenil-propano-1,3-diamina (5,97 g, 36,4 mmol, 70 equiv.) La mezcla de reacción se agitó durante 27 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. En este momento se retiró una linterna y se lavó de acuerdo con el siguiente procedimiento: (2 x 10 min)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (57 ml), THF (57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), THF:agua (3:1, 57 ml), THF:IPA (3:1, 57 ml), y THF (57 ml). Determinación de conversión de la reacción: 1 linterna se puso en un recipiente de 5 ml de polipropileno y se trató con THF (300  $\mu\text{l}$ ) y HF-piridina (50  $\mu\text{l}$ ). La linterna se dejó en reposo en esta solución durante 6 h. En este momento se añadió TMSOMe (500  $\mu\text{l}$ ) y la linterna se dejó en reposo en esta solución durante 15 min más. Después, la solución de reacción se transfirió y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto

deseado. EM (IEN(+)) m/e 614,5 (M+H)<sup>+</sup>.

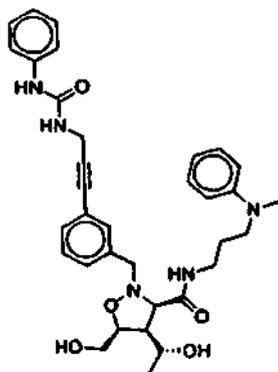
#### Ejemplo 77



**78**

5 El compuesto **78** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **76**, usando el núcleo de isoxazolidina **18** en lugar del núcleo de isoxazolidina **15**, (+)-isopinocamefilamina en lugar de *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina, y isocianatometil-benceno. EM (IEN(+)) m/e 603,5 (M+H)<sup>+</sup>.

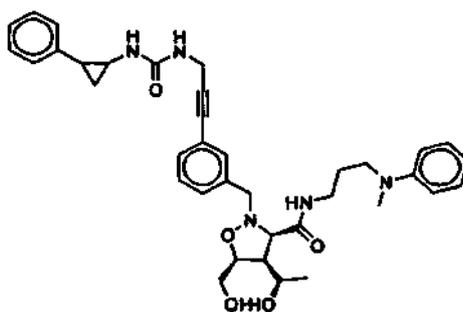
#### Ejemplo 78



**79**

10 El compuesto **79** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **76**, usando isocianato de fenilo en lugar de isocianatometil-benceno. EM (IEN(+)) m/e 600,5 (M+H)<sup>+</sup>.

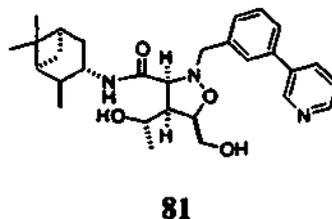
#### Ejemplo 79



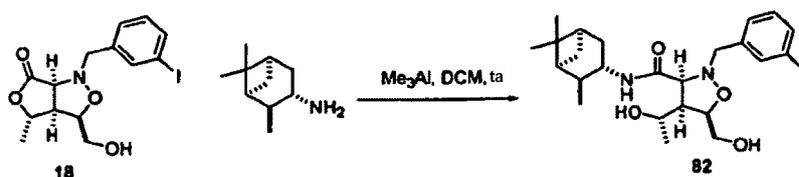
**80**

15 El compuesto **80** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **76**, usando 1-isocianato-2-fenil-ciclopropano en lugar de isocianatometil-benceno. EM (IEN(+)) m/e 640,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 80

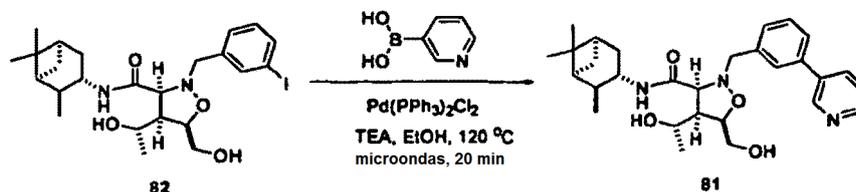


## Parte A



- 5 A una solución de (+) isopinocamfeilamina (0,2 g, 1,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a t.a. se le añadió gota a gota  $\text{AlMe}_3$  (0,85 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,7 mmol) durante 2,5 min. La solución se agitó a t.a. durante 10 min antes de la adición gota a gota de una solución de lactona **18** (0,5 g, 0,02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 ml) y una solución saturada acuosa de sal de Rochell (125 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que se formaron dos fases. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento en bruto: 0,7 g (100 %).

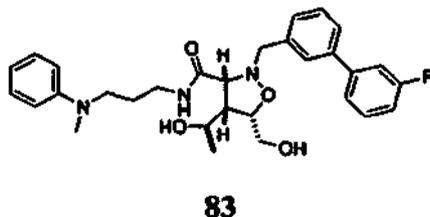
## Parte B



- 15 La isoxazolidina **82** (30 mg, 0,06 mmol), ácido 3-piridilborónico (7 mg, 0,06 mmol),  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (39 mg, 0,06 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (17 mg, 0,18 mmol) y EtOH (0,5 ml) se combinaron a t.a. Después, esta mezcla se calentó a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  usando un microondas durante 30 min.

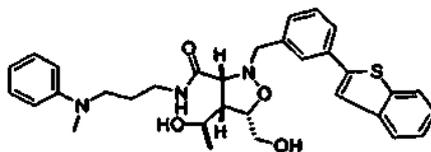
La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando **81** (10 mg, 30 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN(+)) m/e 494,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 81



- 20 El compuesto **83** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **80**, usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**,  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenilpropano-1,3-diamina en lugar de (+)-isopinocamfeilamina, y ácido 3-fluorofenil borónico. Rendimiento total del 25 %. EM (IEN(+)) m/e 522,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

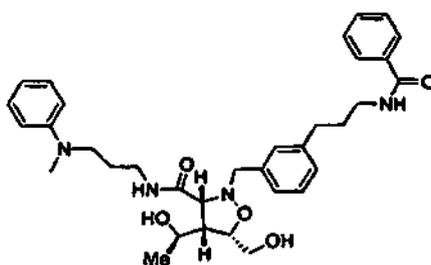
## Ejemplo 82



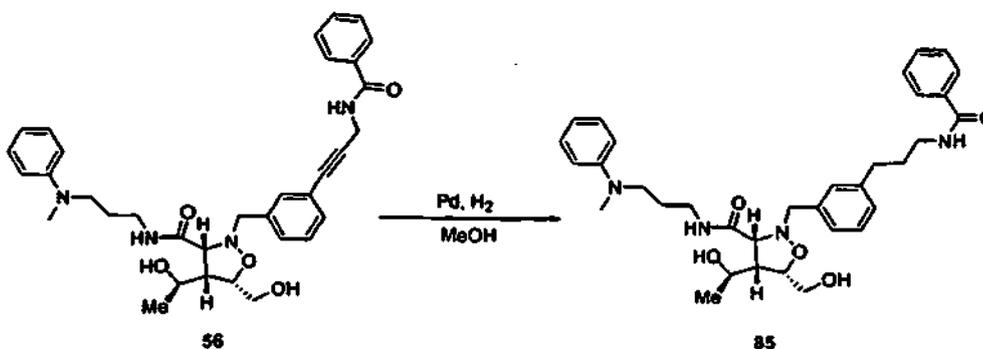
84

El compuesto **84** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **80**, usando el núcleo de isoxazolidina **15** en lugar del núcleo de isoxazolidina **18**, *N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>1</sup>-fenilpropano-1,3-diamina en lugar de (+)-isopinocampfeilamina, y ácido benzotiofenil-2-borónico. Rendimiento total del 17 %.

## Ejemplo 83

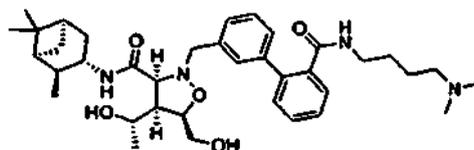


85

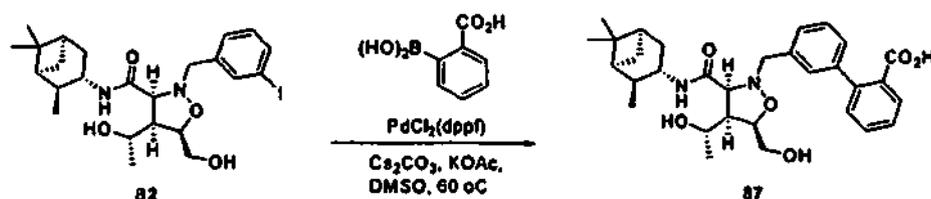


La isoxazolidina **86** (20 mg, 0,05 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se puso en una atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd sobre carbono al 5 en peso (11 mg, 0,095 mmol) durante 12 h, la solución se filtró a través de celite y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se sometió a cromatografía en placa preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9:1), proporcionando **85** (18 mg, 62 %) en forma de un aceite transparente.. EM (IEN(+)) m/e 589,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 84

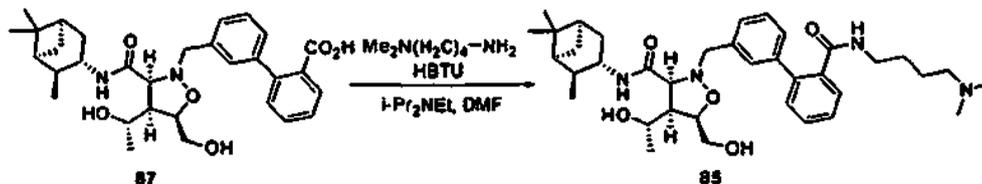


86



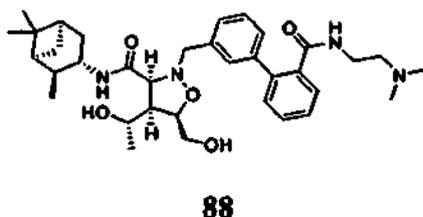
- A un matraz se le añadieron **82** (0,33 g, 0,6 mmol), ácido 2-carboxifenil-borónico (0,2 g, 1,2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,62 g, 1,9 mmol), KOAc (60 mg, 0,6 mmol 1,0 equiv.) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (34,2 mg, 4,2 % en moles). El matraz se purgó con argón, se añadió DMSO desgasificado (30 min con argón, 10 ml) y se calentó a 60 °C en una atmósfera de argón.
- 5 Después de 5,5 h, se añadió otra porción de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (34 mg, 4,1 % en moles), el calentamiento continuó durante 12 h, se determinó que la reacción se había completado por CLEM y el análisis por TLC (30/70/0,5 de Hexano/EtOAc/AcOH, Fr = 0,38). La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /agua (2:1, 45 ml) y se acidificó a un pH 2 con HCl 6 M (0,5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía (gel de sílice, carga 75/25, eluato 50/50/0,5, 25/75/0,5 (2 x), 0/100/0,5 de Hexano/EtOAc/AcOH, 200 ml), proporcionando **87** (265 mg, 80 %) en forma de un sólido amorfo tintado de color naranja.
- 10

#### Parte B



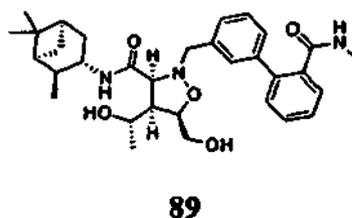
- 15 A una solución en DMF (0,7 ml) de **87** (15 mg, 0,03 mmol) se le añadieron la amina (13 mg, 0,12 mmol), diisopropil-etilamina (15 mg, 20  $\mu\text{l}$ , 0,12 mmol) y HBTU (23 mg, 0,06 mmol.). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 min, se añadieron más porciones de amina (6 mg, 0,03 mmol.), HBTU (11 mg, 0,03 mmol) y diisopropil-etilamina (7 mg, 10  $\mu\text{l}$ ). Después de 2 h, la reacción se diluyó con MeOH (0,7 ml) y se purificó por HPLC, proporcionando **85** (10 mg, 52 %). EM (IEN(+)) m/e 635,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 85



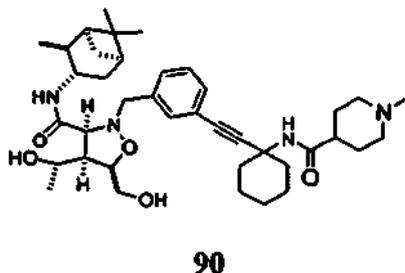
El compuesto **88** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **84**, usando *N,N*-dimetil etil amina en lugar de *N,N*-dimetil butilamina. Rendimiento total del 40-70 %. EM (IEN(+)) m/e 635,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 86

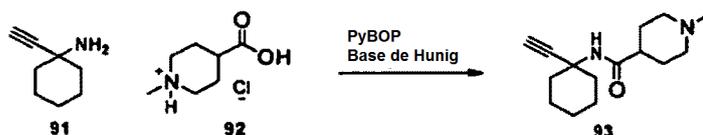


- 25 El compuesto **89** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo **84**, usando metilamina en lugar de *N,N*-dimetil butilamina. Rendimiento total del 40-70 %. EM (IEN(+)) m/e 550,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 87

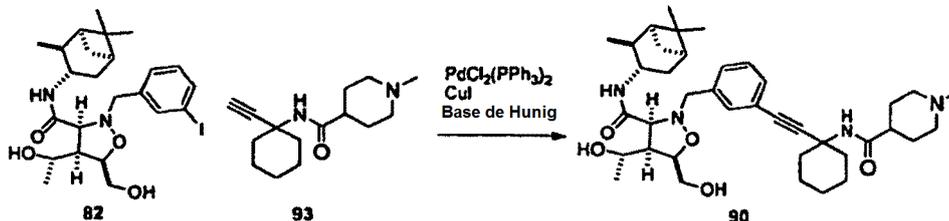


## Parte A



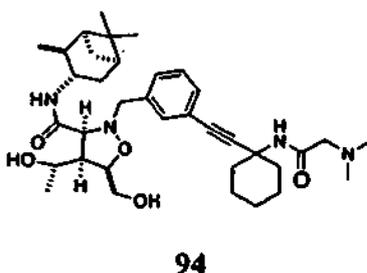
- 5 A una solución de **91** (0,5 g, 4,1 mmol) en DMF (37 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (2,54 ml, 14,6 mmol) **92** (0,5 g, 4,1 mmol) y PyBOP (2,53 g, 4,87 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 17 h y el análisis por TLC (MeOH) mostró dos componentes principales. La solución de reacción se diluyó con agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, proporcionando **93** (0,9 g, 90 %).
- 10

## Parte B

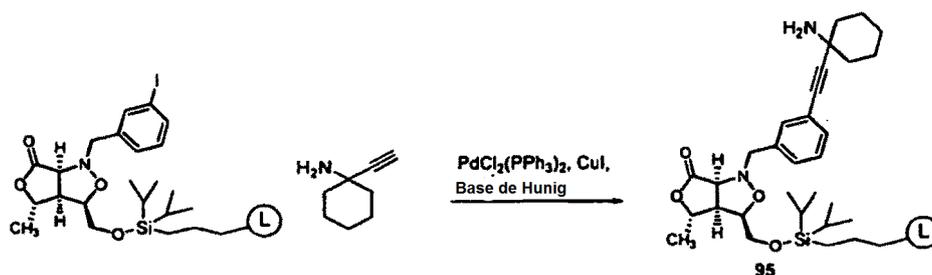


- 15 A una mezcla de **82** (70 mg, 0,1 mmol), CuI (8 mg, 0,04 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,03 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió **93** (50 mg, 0,21 mmol) seguido de diisopropiletilamina (40 mg, 54,8 μl, 0,32 mmol). La mezcla de color pardo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 días. La reacción se diluyó con EtOAc/agua (6 ml, 1:1) y la solución se neutralizó a un pH 7 usando HCl 1 M. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El material en bruto se purificó cromatografía en columna, proporcionando **90** (48 mg, 70 %). EM (IEN(+)) m/e 663,5 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

## Ejemplo 88

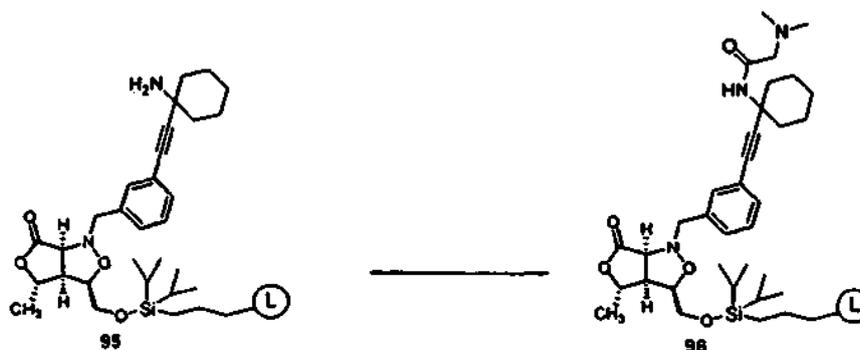


## Parte A



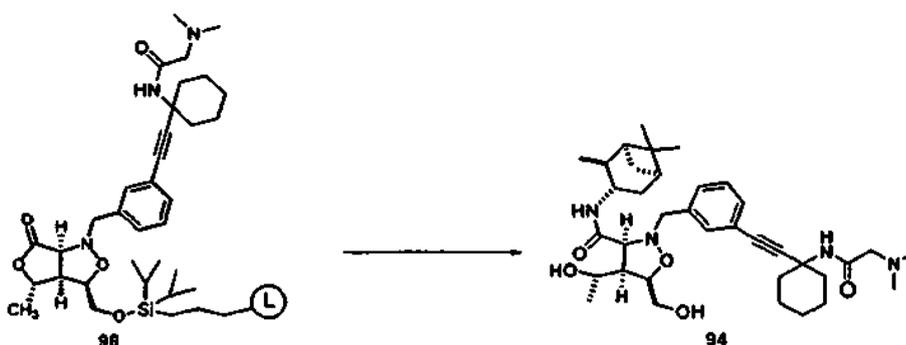
5 Se pusieron 110 linternas que contenían el núcleo de isoxazolidina (carga de 12  $\mu\text{mol}$ /linterna) en un recipiente de reacción y se lavaron abundantemente con nitrógeno. Al recipiente de reacción se le añadieron DMF (77 ml), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,9 g, 2,6 mmol, 2 equiv.), CuI (0,75 g, 4 mmol, 3 equiv.), 1-etinilciclohexilamina (3,7 g, 3,9 ml, 29 mmol) y diisopropiletilamina (5 g, 6 ml, 40 mmol, 30 equiv.). Después, el recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se agitó suavemente durante 48 h. En este momento se retiraron las linternas de la mezcla de reacción y se lavaron de acuerdo con el siguiente procedimiento: lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), THF/IPA (2 x 100 ml, 3:1), DMF (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las linternas se secaron a presión reducida.

#### 10 Parte B



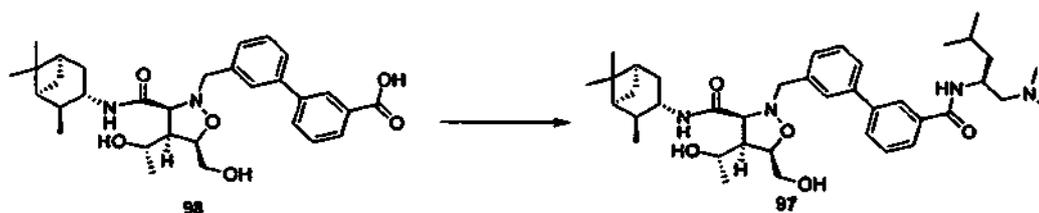
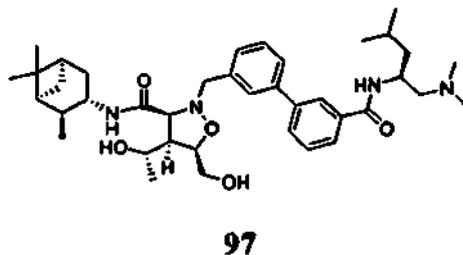
15 A **95** (5 Linternas) en una solución de THF/DMF (1:1, 3 ml) en un vial se le añadieron HATU (76 mg, 2 mmol), piridina (162  $\mu\text{l}$ , 2 mmol), *N,N*-dimetil glicina (0,2 g, 20 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 g, 0,7 ml, 4 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. En este momento se retiraron las linternas y se lavaron de acuerdo con el siguiente procedimiento: lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), THF/IPA (3:1, 2 x 100 ml), DMF (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las linternas se secaron a presión reducida.

#### Parte C



20 A una solución de (+)-isopinocamefilamina (1 g, 1,1 ml, 80 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añadió AIme<sub>3</sub> (0,4 ml de una solución 2,0 M en hexano, 0,8 mmol, 10 equiv.) y se agitó durante 15 min. Al matraz se le añadieron 4 Linternas que contenían el compuesto **96** y se agitó suavemente a t.a. durante 24 h. En este momento se retiraron las linternas de la solución de reacción y se lavaron de acuerdo con el siguiente protocolo: lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), THF/IPA (3:1, 2 x 100 ml), DMF (2 x 100 ml), THF (2 x 100 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las linternas se secaron a presión reducida. Después, Las linternas se pusieron en un tubo de plástico y se trataron con THF (1,5 ml), se añadió HF/piridina (0,25 ml) y las linternas se dejaron en reposo en esta solución con agitación suave durante 30 min. En este momento, se añadió TMSOMe (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La solución se recogió y se evaporó, produciendo el producto. EM (IEN(+)) m/e 623,4 (M+H)<sup>+</sup>.

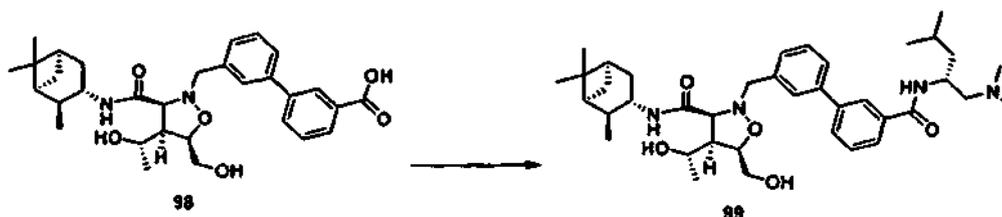
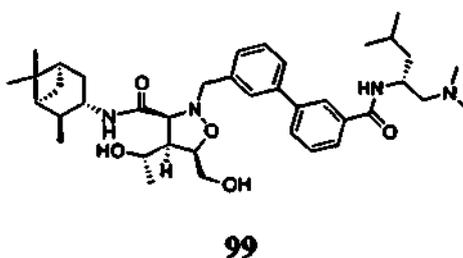
## Ejemplo 89



Una solución de (S)-Boc-Leu-OH monohidrato (1 g, 4,1 mmol), DMF (5 ml) y *N,N* dimetilamina (4,1 ml de una solución 2,0 M en THF, 8,6 mmol) se trató con HBTU (2 g, 5,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados, junto con el material insoluble de color blanco, se separaron del disolvente y se trataron con TFA (10 ml) durante 3 h, momento en el que el TFA se evaporó al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno, se disolvió en THF (50 ml), se trató con LiAlH<sub>4</sub> (1,6 g, 42 mmol), y la suspensión se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con IPA (10 ml) y NaOH 6 M (5 ml); después agitar durante 2 h, la suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en salmuera (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (2S)-1-dimetilamino-2-amino-4-metilpentano que se usó sin purificación adicional.

Una solución de esta amina en bruto (25 mg, 0,17 mmol) y **98** en bruto (25 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,7 ml) se trató con HBTU (40 mg, 0,1 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0,8 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **97** (20 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 663,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 90

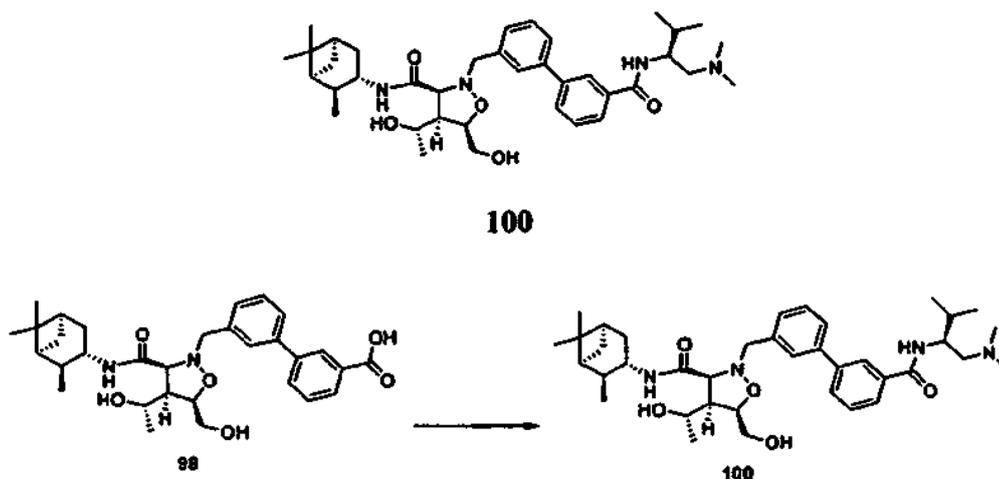


Una solución de (R)-Boc-D-Leu-OH (1 g, 4,1 mmol), DMF (5 ml) y dimetilamina (4,3 ml de una solución 2 M en THF, 8,6 mmol) se trató con HBTU (2 g, 5,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados junto con el material insoluble de color blanco, se separaron del disolvente y se trataron con TFA (10 ml) durante 3 h, momento en el que el TFA se evaporó al vacío.

El residuo se co-evaporó con tolueno, se disolvió en THF (50 ml), se trató con  $\text{LiAlH}_4$  (1,6 g, 42 mmol), y la suspensión se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con IPA (10 ml) y NaOH 6 M (5 ml); después de agitar durante 2 h, la suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en salmuera (50 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite de (2*R*)-1-dimetilamino-2-amino-4-metilpentano que se usó sin purificación adicional.

Una solución de esta amina en bruto (25 mg, 0,17 mmol) y **98** en bruto (25 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,7 ml) se trató con HBTU (40 mg, 0,1 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0,8 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **99** (18 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 663,5 (M+H)<sup>+</sup>.

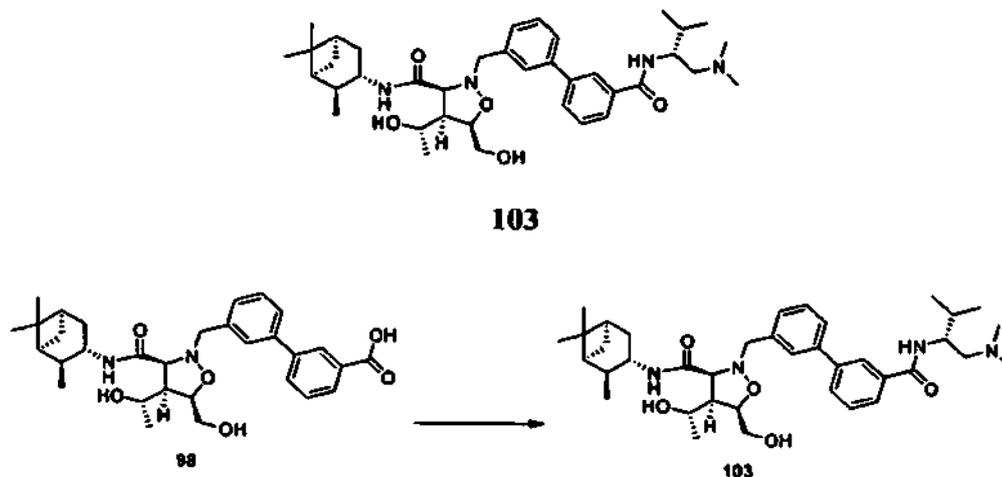
### Ejemplo 91



Una solución de (S)-Boc-Val-OH (1 g, 4,1 mmol), DMF (5 ml) y dimetilamina (4,3 ml de una solución 2 M en THF, 8,6 mmol) se trató con HBTU (2 g, 5,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a  $\text{NaHCO}_3$  saturado (25 ml) y agua (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 ml). Los productos orgánicos combinados, junto con el material insoluble de color blanco, se separaron del disolvente y se trataron con TFA (10 ml) durante 3 h, momento en el que el TFA se evaporó al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno, se disolvió en THF (50 ml), se trató con  $\text{LiAlH}_4$  (1,6 g, 42 mmol), y la suspensión se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con IPA (10 ml) y NaOH 6 M (5 ml); después de agitar durante 2 h, la suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en salmuera (50 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo de (2*S*)-1-dimetilamino-2-amino-3-metilbutano que se usó sin purificación adicional.

Una solución de amina en bruto (22 mg, 0,17 mmol) y **98** en bruto (25 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,7 ml) se trató con HBTU (40 mg, 0,1 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (0,8 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **100** (20 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 649,4 (M+H)<sup>+</sup>.

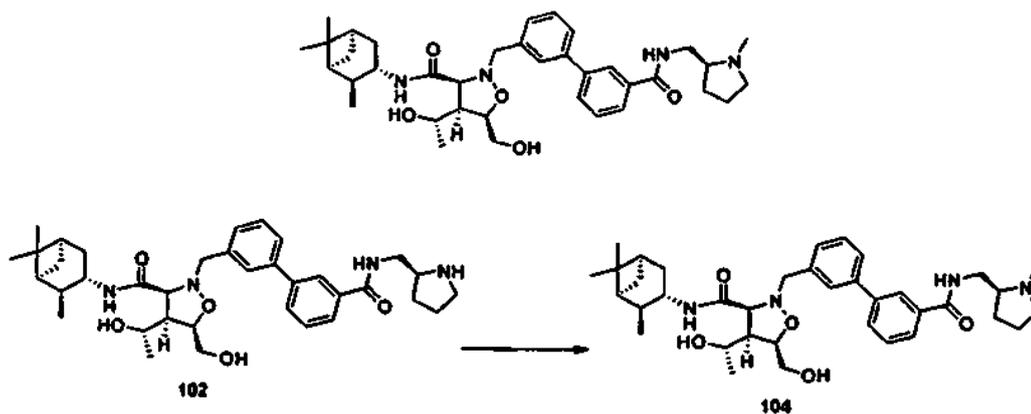
## Ejemplo 94



Una solución de Boc-D-Val-OH (940 mg), DMF (5 ml) y dimetilamina 2,0 M en THF (4,3 ml) se trató con HBTU (2,0 g) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 ml) y agua (25 ml) y después se extrajeron 3 x 40 ml de Et<sub>2</sub>O. Los productos orgánicos combinados, junto con el material insoluble de color blanco, se separaron del disolvente y se trataron con TFA (10 ml) durante 3 h, momento en el que el TFA se evaporó al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno, se disolvió en THF (50 ml), se trató con LiAlH<sub>4</sub> (1,6 g), y la suspensión se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con IPA (10 ml) y NaOH 6 M (5 ml); después de agitar durante 2 h, la suspensión se filtró, se concentró y se añadió salmuera (50 ml). La extracción con DCM (3 x 15 ml), el secado de los productos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, y la concentración proporcionaron un aceite de color amarillo odorífero foμl de (2R)-1-dimetilamino-2-amino-3-metil-butano que se usó sin purificación adicional.

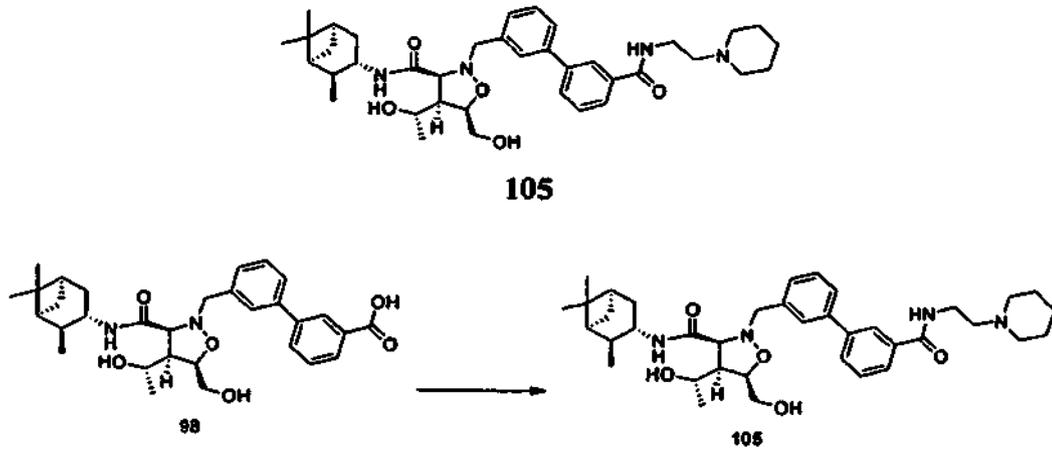
Una solución de esta amina en bruto (22 μl) y **98** en bruto (25 mg) en DMF (700 μl) se trató con HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 μl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **103** en forma de un sólido de color blanco, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 649,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 95



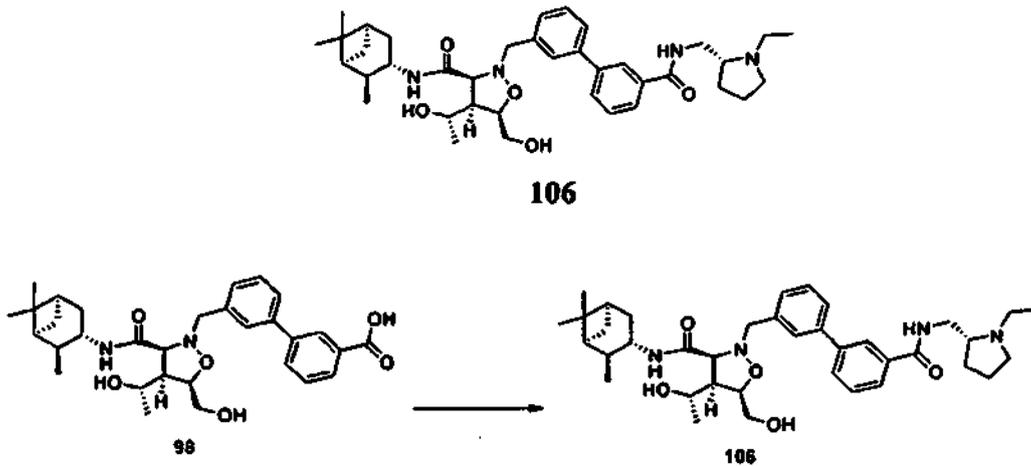
A un vial que contenía **102** en bruto (8 mg) en DCM (2 ml) se le añadieron formaldehído acuoso al 37 % (6 μl) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (12 mg). El vial se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h; después, mezcla de reacción se concentró, se recogió en MeOH y se purificó por HPLC, dando **104** en forma de un sólido de color blanco, 8 mg. EM (IEN(+)) m/e 633,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 96



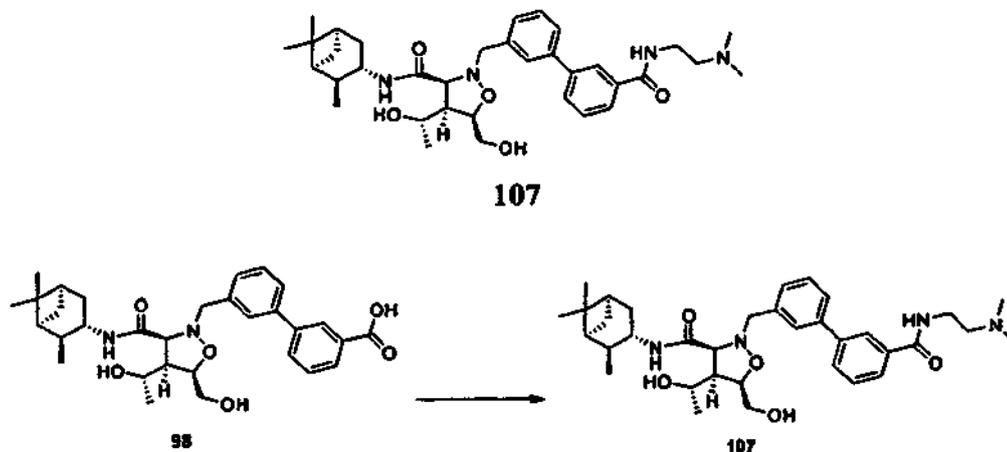
- 5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-(2-aminoetil)piperidina (23  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **105** en forma de un sólido de color blanco, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 647,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 97



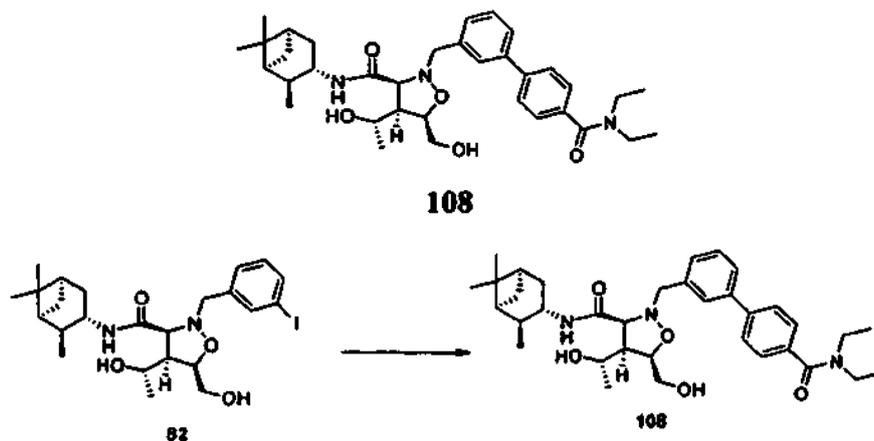
- 10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y (2R)-1-etil-2-aminometilpirrolidina (25  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **106** en forma de un sólido de color blanco, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 647,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 98



A una solución de **98** en bruto (25 mg) y *N,N*-dimetiletilendiamina (18  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **107** en forma de un sólido de color blanco, 23 mg. EM (IEN(+)) m/e 607,3 (M+H)<sup>+</sup>.

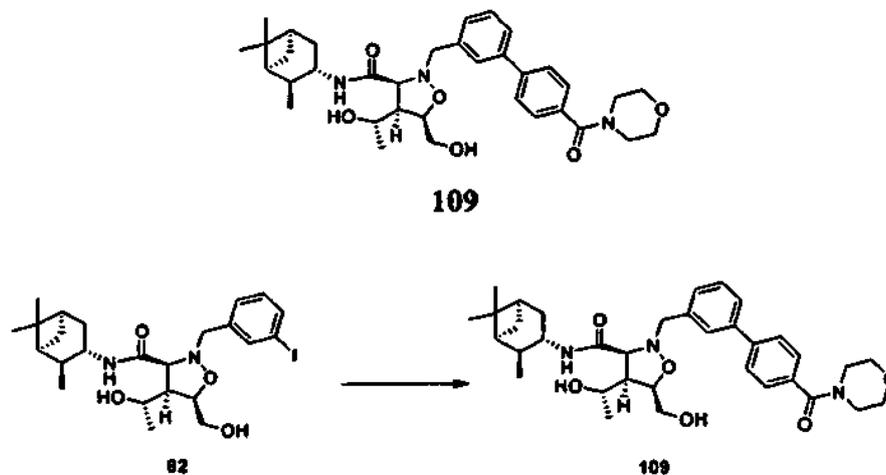
## Ejemplo 99



10 Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(dietilaminocarbonil)fenilborónico (25 mg), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg) y NEt<sub>3</sub> (31  $\mu$ l) en EtOH (900  $\mu$ l) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50->100 %/hexanos) proporcionó **108** en forma de un aceite incoloro transparente, 17 mg. EM (IEN(+)) m/e 592,4 (M+H)<sup>+</sup>.

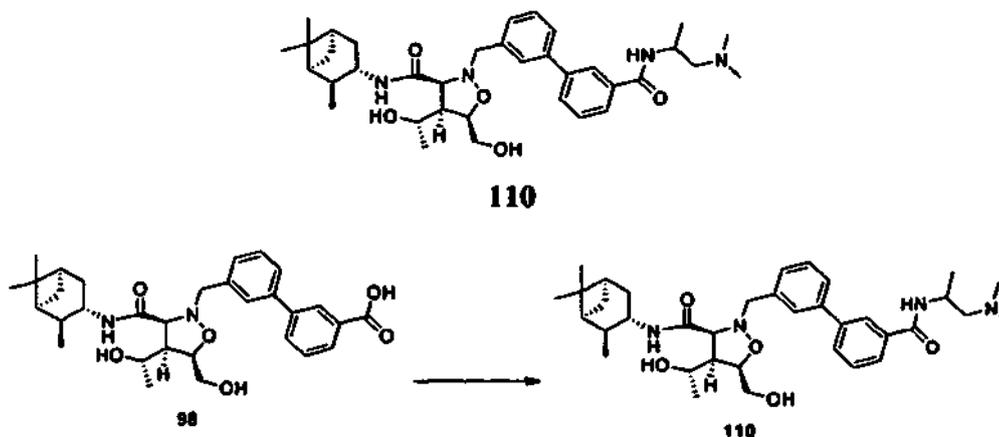
15

## Ejemplo 100



5 Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(4-morfolinocarbonil)fenilborónico (26.3 mg),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (2 mg) y  $\text{NEt}_3$  (31  $\mu\text{l}$ ) en EtOH (900  $\mu\text{l}$ ) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 %/hexanos) proporcionó **109** en forma de un aceite incoloro transparente, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 606,4 (M+H)<sup>+</sup>.

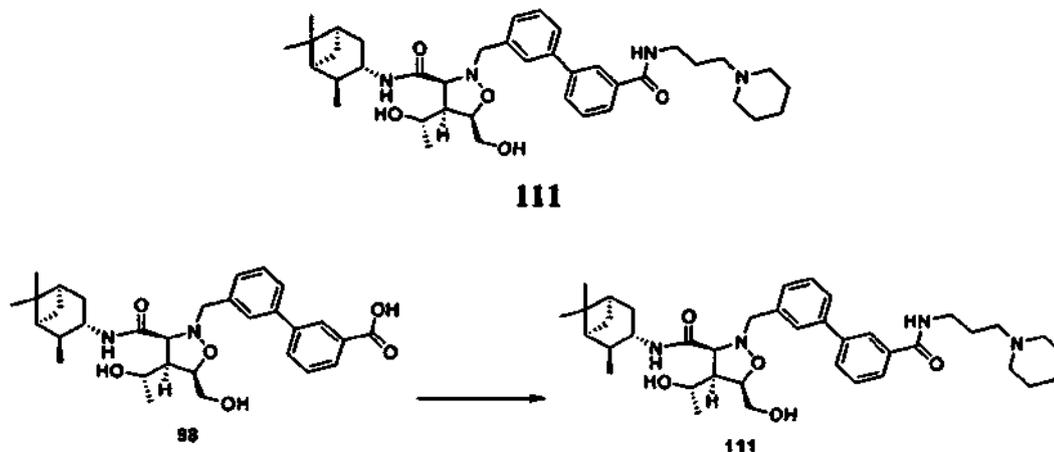
## Ejemplo 101



10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-dimetilamino-2-propilamina racémica (19  $\mu\text{l}$ ) en DMF (700  $\mu\text{l}$ ) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu\text{l}$ ) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **110** en forma de un sólido de color blanco, 21 mg. EM (IEN(+)) m/e 621,2 (M+H)<sup>+</sup>.

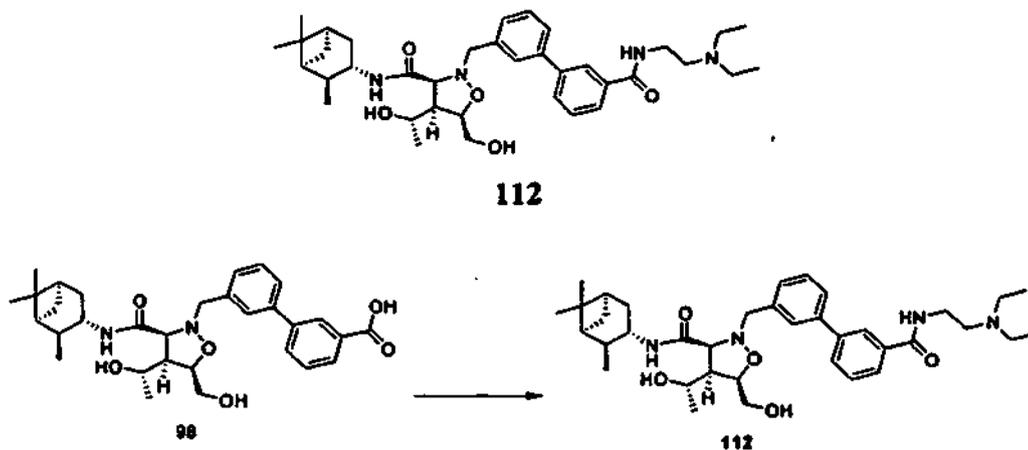
15

## Ejemplo 102



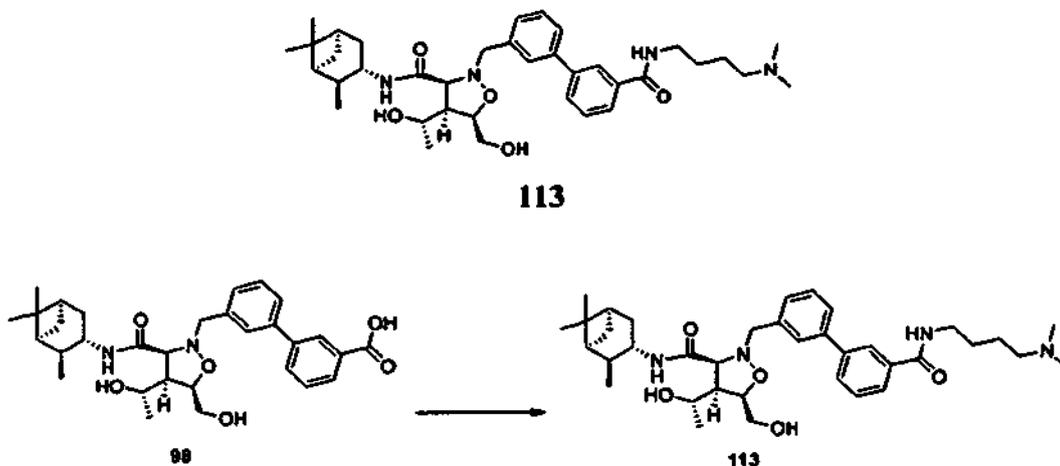
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-(3-aminopropil)piperidina (26  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **111** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 661,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 103



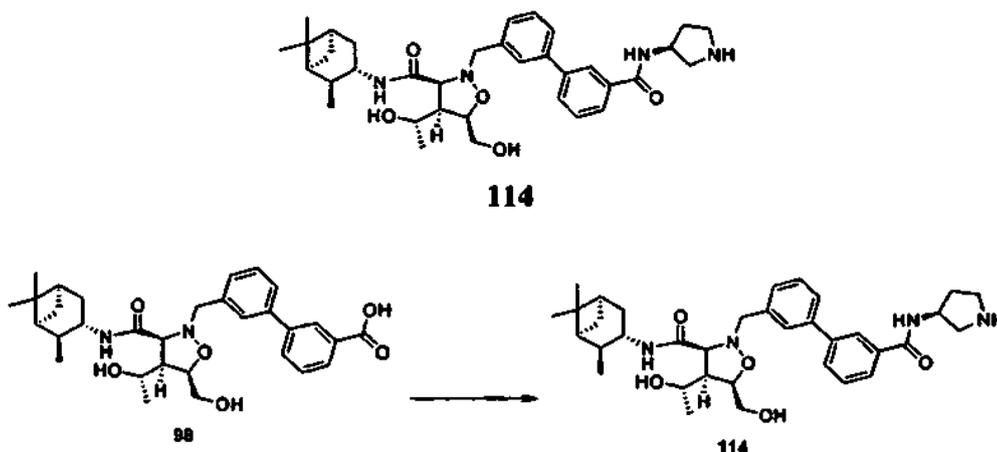
10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y *N,N*-dietiletilendiamina (21  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **112** en forma de un sólido de color blanco, 22 mg. EM (IEN(+)) m/e 635,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 104



5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 4-dimetilaminobutilamina (25  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **113** en forma de un sólido de color blanco, 25 mg. EM (IEN(+)) m/e 635,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 105

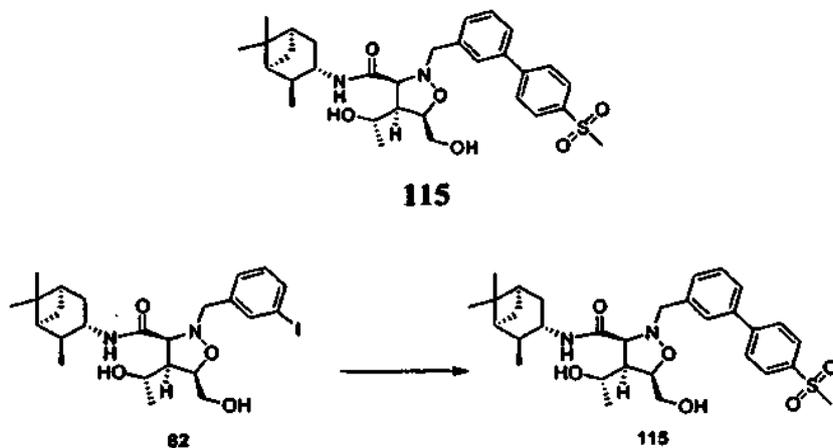


10 A una solución de (3S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-pirrolidina (204 mg) en DCM (5 ml) se le añadieron DIEA (286  $\mu$ l) y cloroformiato de bencilo (188  $\mu$ l). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se añadió a NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando un sólido de color blanco. Este material se disolvió en TFA (4 ml), se agitó durante dos horas, y la solución se concentró al vacío, dando un aceite transparente.

15 A una solución de este aceite en bruto (139 mg), **98** en bruto (25 mg), y DIEA (80  $\mu$ l) en DMF (1,4 ml) se le añadió HBTU (80 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó un sólido de color blanco.

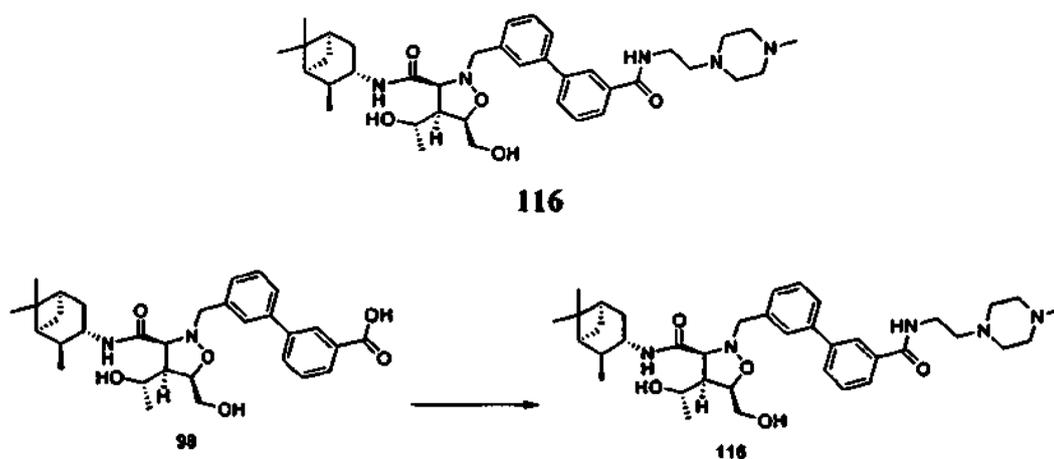
20 La mitad de este sólido se disolvió en EtOH (2 ml), al que se le añadieron HOAc (5  $\mu$ l) y Pd al 20 % húmedo sobre carbono (5 mg). Se burbujeó H<sub>2</sub> a través de la mezcla, que después se dejó en agitación en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se purificó por HPLC, dando **114** en forma de un sólido de color blanco, 6 mg. EM (IEN(+)) m/e 605,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 106



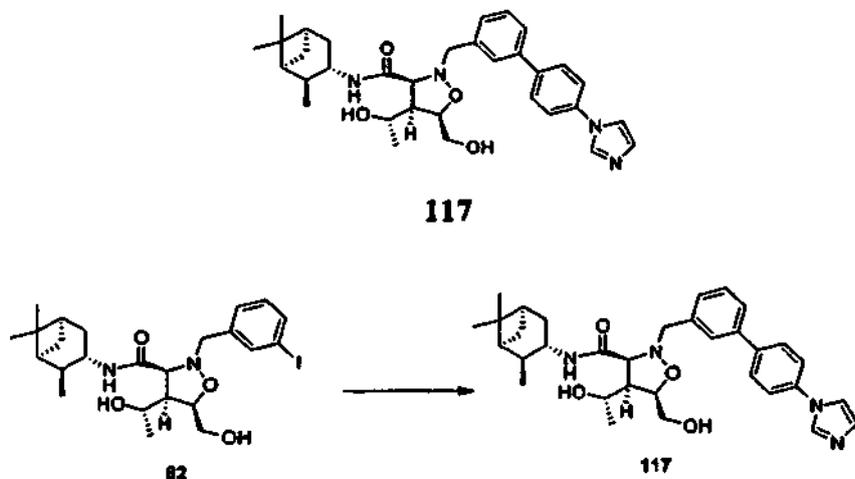
- 5 Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(metanosulfonyl)fenilborónico (22 mg), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg) y NEt<sub>3</sub> (31 μl) en EtOH (1 ml) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50->100 %/hexanos) proporcionó **115** en forma de un aceite incoloro transparente, 30 mg. EM (IEN(+)) m/e 571,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 107



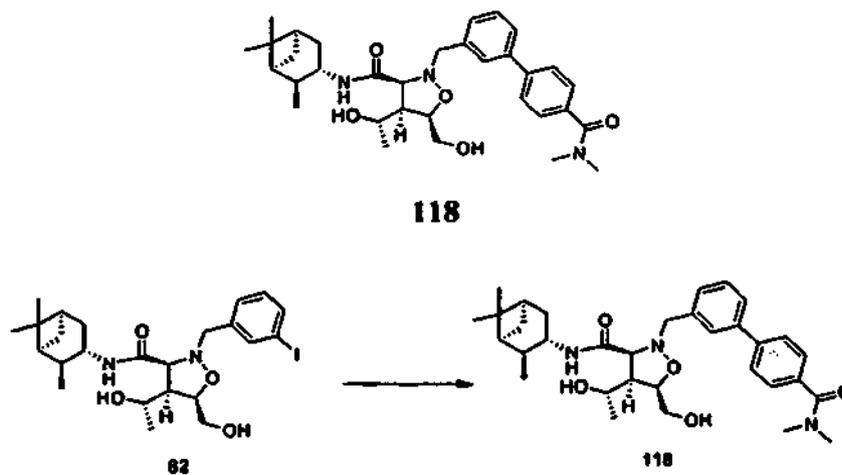
- 10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-(2-aminoetil)-4-metilpiperazina (23 μl) en DMF (700 μl) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 μl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **116** en forma de un sólido de color blanco, 26 mg. EM (IEN(+)) m/e 662,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 108



5 Un matraz se cargó con 1-(4-bromofenil)imidazol (25 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg), KOAc (33 mg) y bis (pinacolato)diboro (28 mg), se lavó abundantemente con una corriente de Ar y se añadió DMSO (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se añadieron **82** (30 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg) y el calentamiento continuó a 60 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **117** en forma de un sólido de color blanco, 6,5 mg. EM (IEN(+)) m/e 559,2 (M+H)<sup>+</sup>.

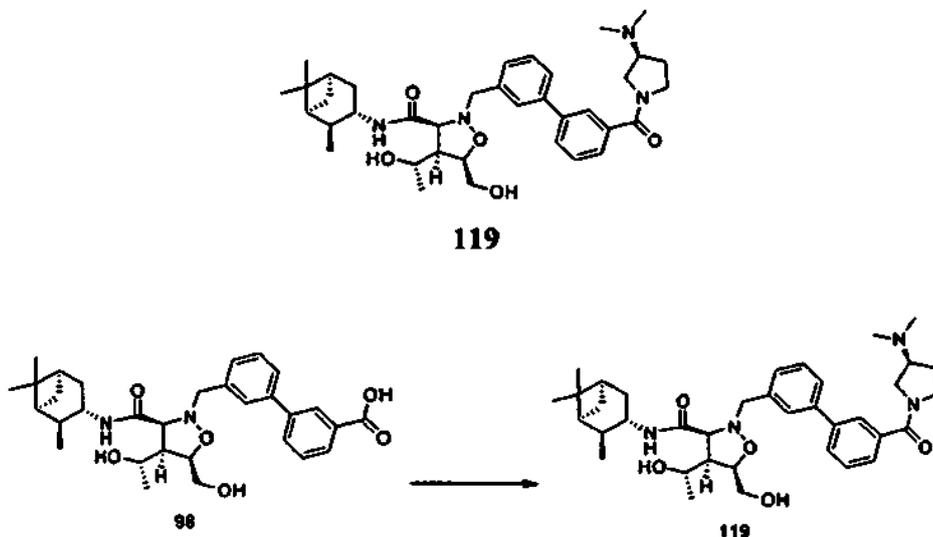
## Ejemplo 109



10 En un matraz se combinaron **82** (100 mg), ácido 4-(dimetilaminocarbonil)fenilborónico (71 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mg), KOAc (20 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg). El matraz se lavó abundantemente con Ar y se añadió DMSO (6 ml); después el material se calentó a 60 °C durante 3 h, con más adición de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg) después de 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a DCM (25 ml) y NaS<sub>2</sub>CNMe<sub>2</sub> al 1 % (75 mg); los últimos se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 x 25 ml de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración y la purificación por HPLC del material proporcionaron **118** en forma de un sólido de color blanco, 64, mg. EM (IEN(+)) m/e 564,3 (M+H)<sup>+</sup>.

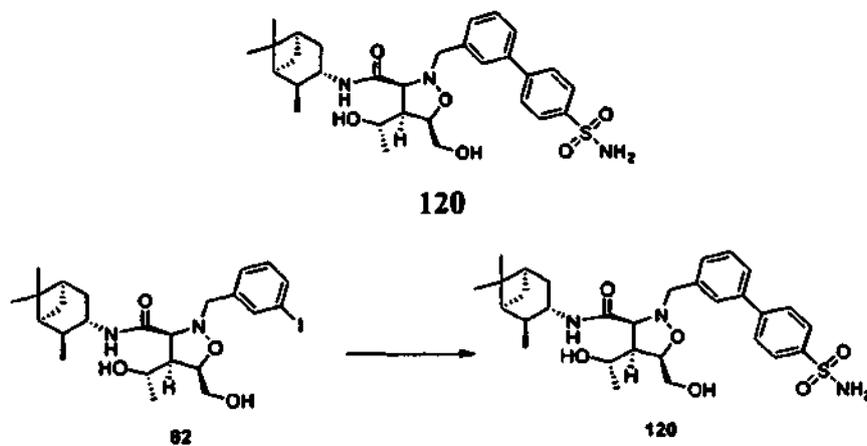
15

## Ejemplo 110



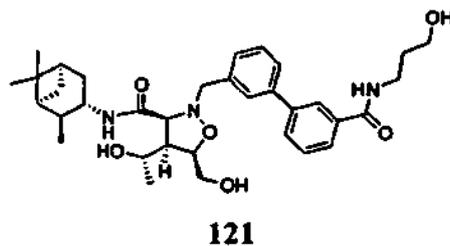
- 5 A una solución de **98** en bruto (19 mg) y (3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina (18  $\mu$ l) en DMF (525  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **119** en forma de un sólido de color blanco, 18 mg. EM (IEN(+)) m/e 633,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 111

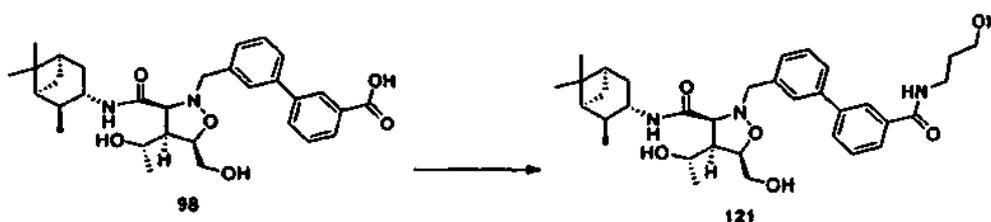


- 10 En un matraz pequeño se combinaron **82** (25 mg), ácido 4-(sulfonamino)fenilborónico (19 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg), KOAc (5 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg). El matraz se lavó abundantemente con Ar y se añadió DMSO (3 ml). Después de calentar a 60 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC, dando **120** en forma de un sólido de color blanco, 11 mg. EM (IEN(+)) m/e 572,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 112

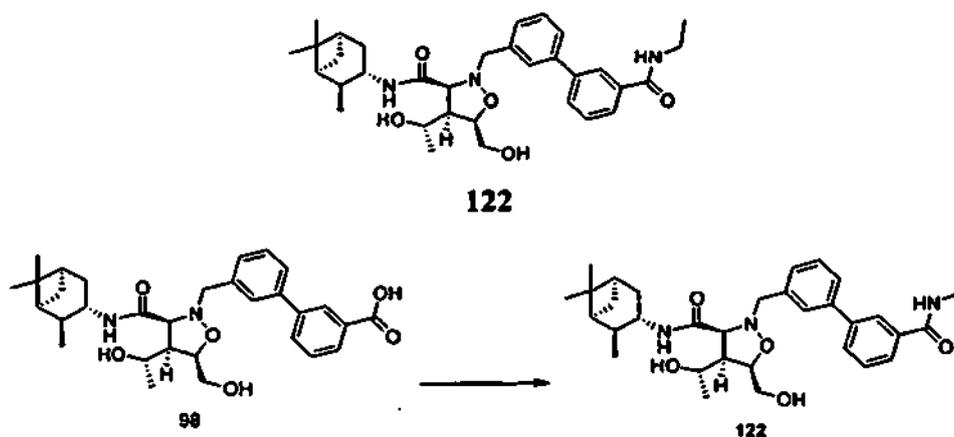


15



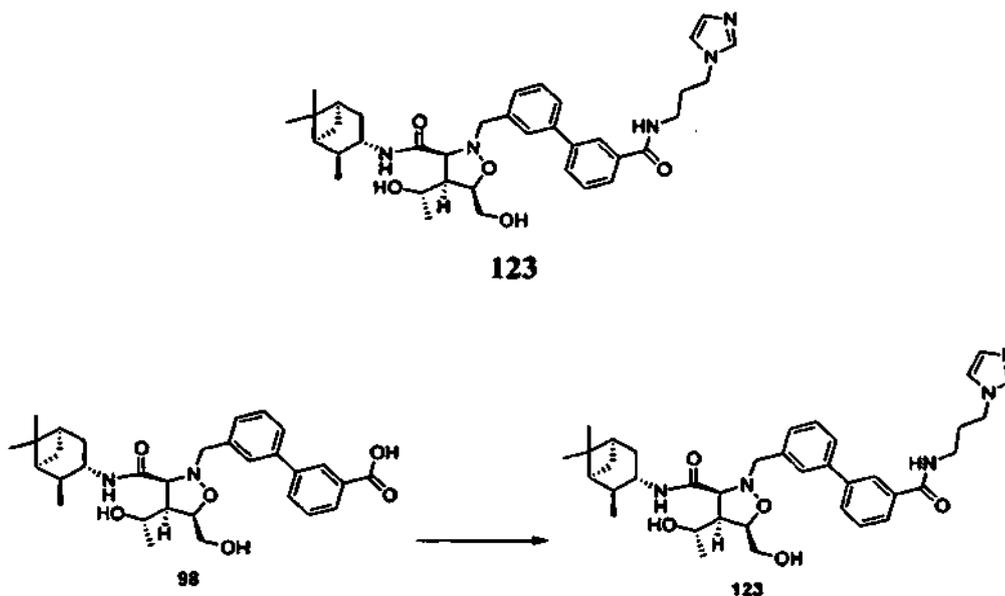
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 3-propanolamina (12  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **121** en forma de un sólido de color blanco, 23 mg. EM (IEN(+)) m/e 594,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 113



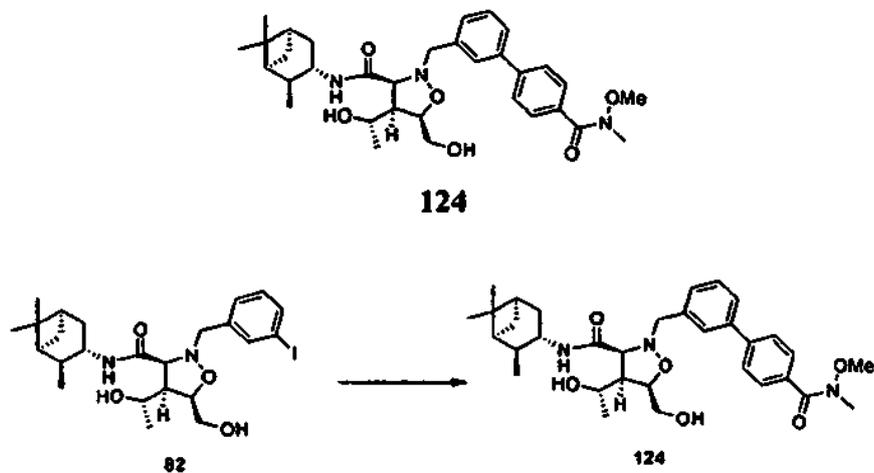
10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y etilamina 2,0 M en THF (74  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **122** en forma de un sólido de color blanco, 15 mg. EM (IEN(+)) m/e 564,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 114



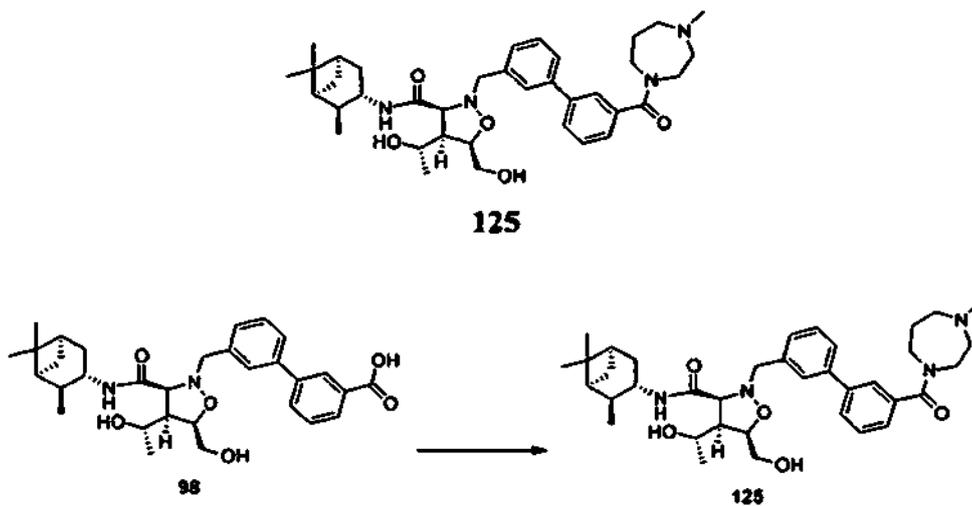
15 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-(3-aminopropil)imidazol (19  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **123** en forma de un sólido de color blanco, 17 mg. EM (IEN(+)) m/e 644,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 115



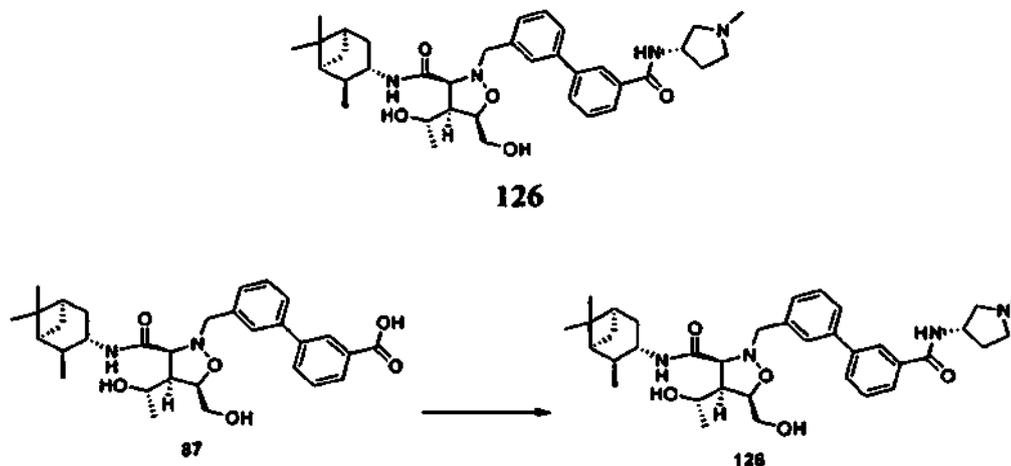
5 Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(metoxi(metil)carbamoil)fenilborónico (23 mg), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg) y NEt<sub>3</sub> (31 μl) en EtOH (900 μl) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice 1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50->100 %/hexanos) proporcionó **124** en forma de un aceite incoloro transparente, 22 mg. EM (IEN(+)) m/e 580,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 116



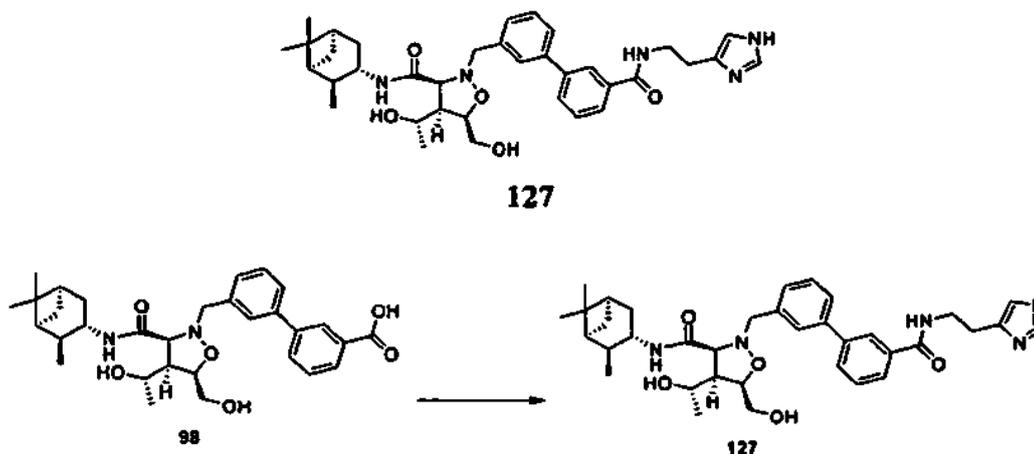
10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-metilhomopiperazina (20 μl) en DMF (700 μl) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 μl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **125** en forma de un sólido de color blanco, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 633,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 117



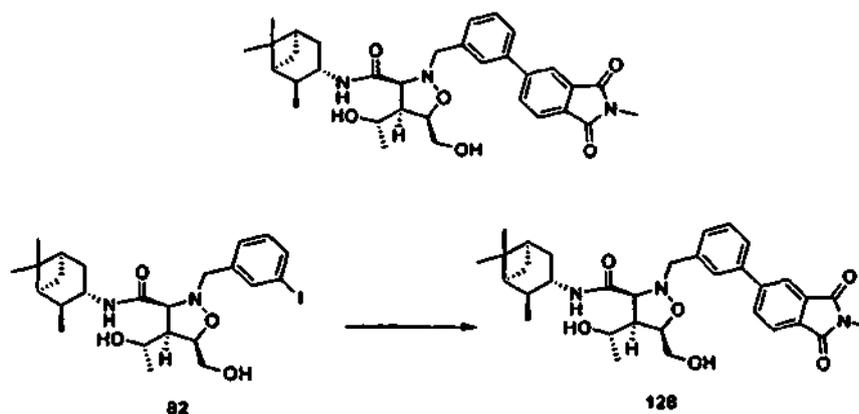
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg), diclorhidrato de (3S)-3-amino-1-metilpirrolidina (25 mg) y DIEA (50  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **126** en forma de un sólido de color blanco, 15 mg. EM (IEN(+)) m/e 619,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 118



10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) e histamina (18 mg) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **127** en forma de un sólido de color blanco, 10 mg. EM (IEN(+)) m/e 630,2 (M+H)<sup>+</sup>.

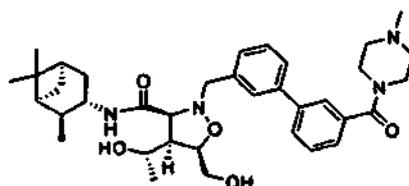
## Ejemplo 119



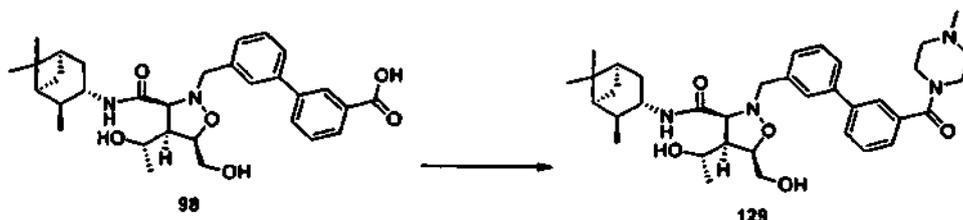
Una solución de anhídrido 4-bromoftálico (2,0 g) en tolueno (20 ml) se trató con metilamina al 33 % en EtOH (1,65 ml) y un cristal de DMAP. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a reflujo en un purgador dean-stark durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C, y los cristales de color blanco resultantes se recogieron y se lavaron con hexanos, dando N-metil-3-bromoftalimida (1,32 g) p.f. 149-151 °C. La concentración de las aguas madre y la recristalización en benceno (3 ml) proporcionaron una segunda extracción, 430 mg.

Un matraz se cargó con esta N-metil-3-bromoftalimida (27 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3 mg), KOAc (33 mg) y bis(pinacolato)diboro (28 mg), se lavó abundantemente con una corriente de Ar y se añadió DMSO (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se añadieron **82** (30 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg) y el calentamiento continuó a 80 °C durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **128** en forma de un sólido de color blanco, 12 mg. EM (IEN(+)) m/e 576,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 120



**129**

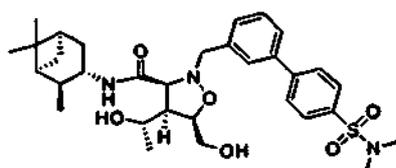


**98**

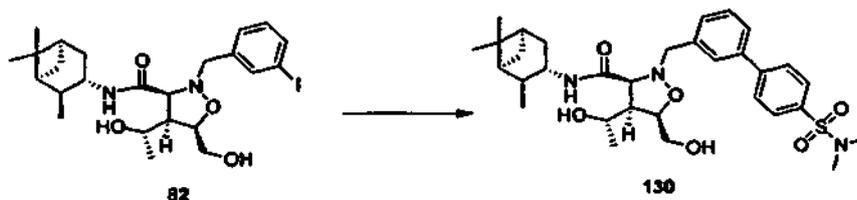
**129**

A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-metilpiperazina (18 μl) en DMF (700 μl) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 μl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **129** en forma de un sólido de color blanco, 21 mg. EM (IEN(+)) m/e 619,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 121



**130**



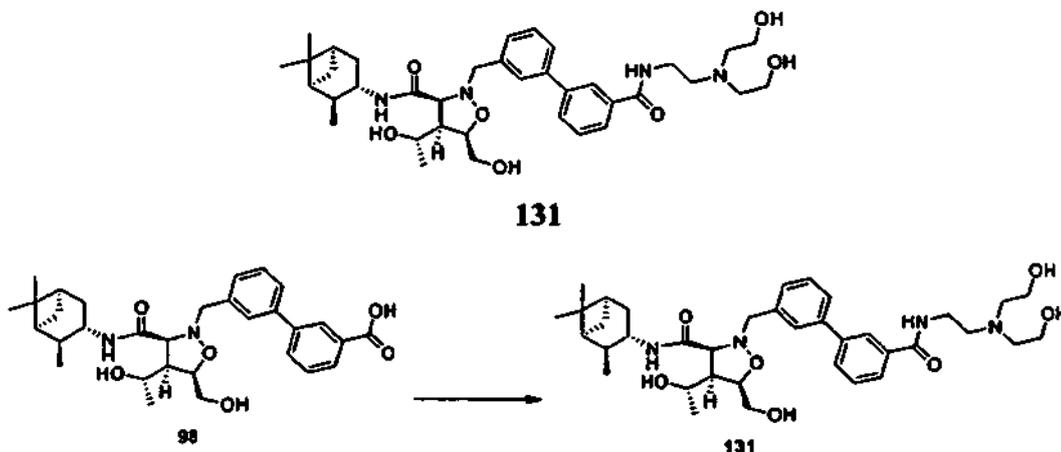
**82**

**130**

Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(dimetilaminosulfonyl)fenilborónico (33 mg), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg) y NEt<sub>3</sub> (31 μl) en EtOH (900 μl) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50->75 %/hexanos) proporcionó **130** en forma de un aceite incoloro transparente, 5 mg. EM (IEN(+)) m/e 600,4 (M+H)<sup>+</sup>.

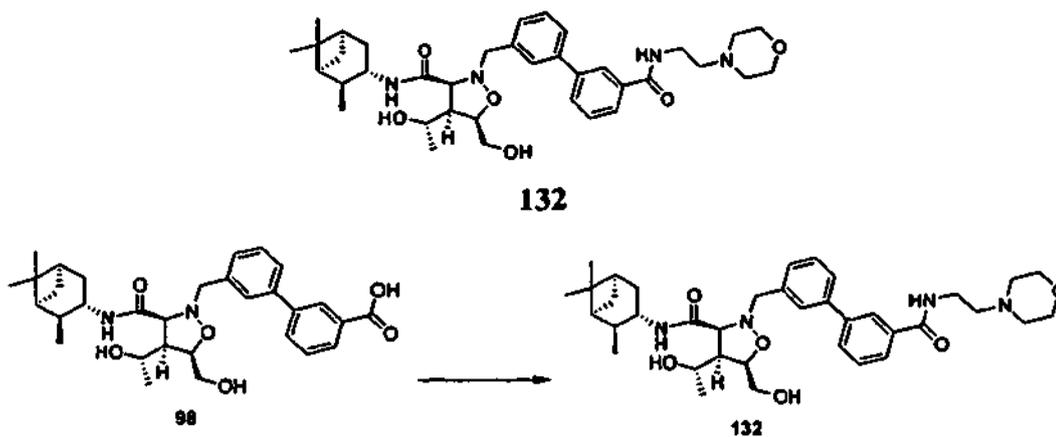
25

## Ejemplo 122



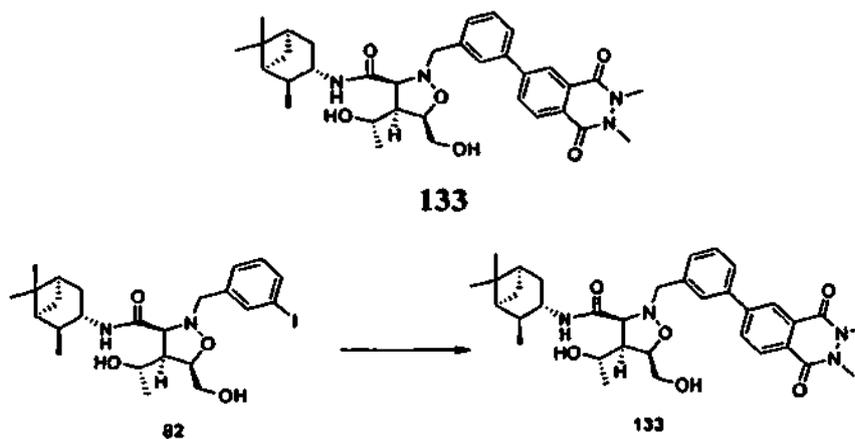
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y *N,N*-bis(2-hidroxietil)etilendiamina (20  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **131** en forma de un sólido de color blanco, 16 mg. EM (IEN(+)) m/e 667,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 123



10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 4-(2-aminoetil)morfolina (21  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **132** en forma de un sólido de color blanco, 21 mg. EM (IEN(+)) m/e 649,3 (M+H)<sup>+</sup>.

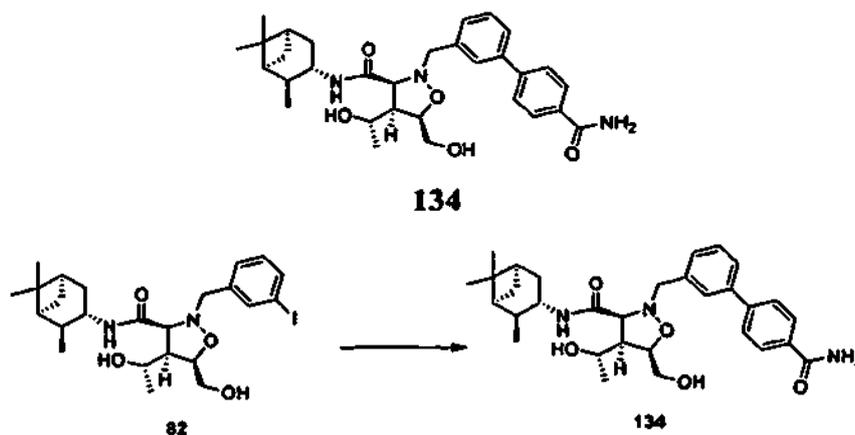
## 15 Ejemplo 124



Una suspensión de anhídrido 4-bromoftálico (1,0 g) en EtOH (10 ml) se trató con diclorhidrato de 1,2-dimetilhidrazina (650 mg) y  $\text{NEt}_3$  (1,35 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó en HCl 0,1 M (100 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando 6-bromo-2,3-dimetil-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (516 mg), p.f. 207-209 °C.

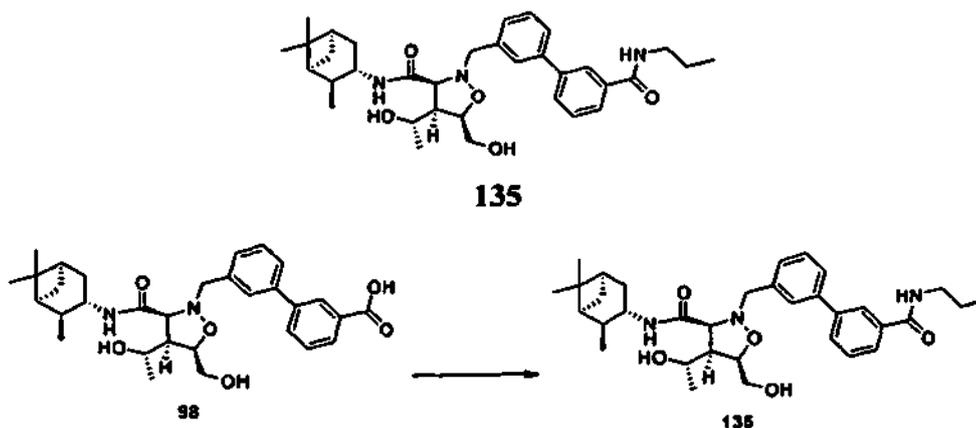
- 5 Un matraz se cargó con este bromuro (30 mg),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4 mg), KOAc (33 mg) y bis(pinacolato)diboro (28 mg), se lavó abundantemente con una corriente de Ar y se añadió DMSO (3 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, después se añadieron **82** (30 mg) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (35 mg) y el calentamiento continuó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **133** en forma de un sólido de color blanco, 16,5 mg. EM (IEN(+)) m/e 605,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 125



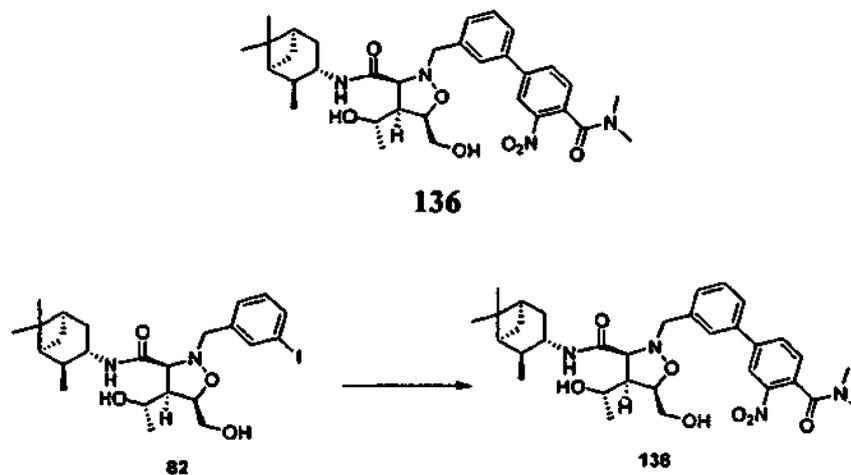
- 15 Un tubo que contenía **82** (30 mg), ácido 4-(aminocarbonil)fenilborónico (33 mg),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (2 mg) y  $\text{NEt}_3$  (31  $\mu\text{l}$ ) en EtOH (1 ml) se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó **134** en forma de un sólido de color blanco, 8 mg. EM (IEN(+)) m/e 536,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 126



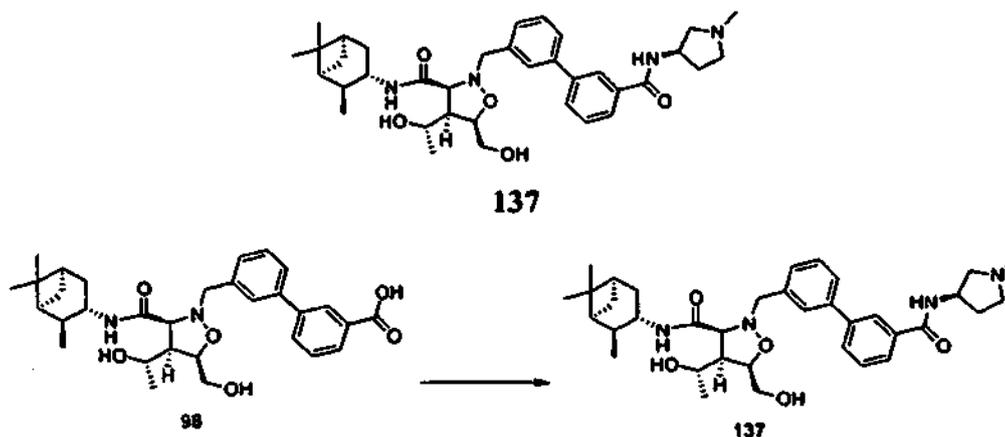
- 20 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y propilamina (12  $\mu\text{l}$ ) en DMF (700  $\mu\text{l}$ ) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu\text{l}$ ) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **135** en forma de un sólido de color blanco, 19 mg. EM (IEN(+)) m/e 578,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 127



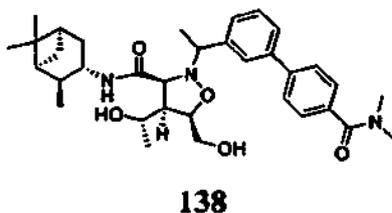
- 5 Un matraz que contenía ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (500 mg) y una barra de agitación se trató con  $\text{SOCl}_2$  (3 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. El  $\text{SOCl}_2$  se dejó que se retirara por destilación; se añadió benceno (5 ml) y se dejó destilar también. El residuo se enfrió en un baño de hielo, se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con dimetilamina 2,0 M en THF (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml), después se lavó con 20 ml cada vez HCl 2 M, NaOH 2 M y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el residuo recristalizó en hexanos (50 ml), dando agujas finas de color amarillento de *N,N*-dimetil-4-bromo-2-nitrobenzamida (453 mg), p.f. 104,5-105,5 °C.
- 10 Un matraz se cargó con este bromuro (30 mg),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4 mg), KOAc (33 mg) y bis(pinacolato)diboro (28 mg), se lavó abundantemente con una corriente de Ar y se añadió DMSO (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, después se añadieron **82** (30 mg) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (36 mg) y el calentamiento continuó durante 3,5 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **136** en forma de un sólido de color blanco, 10 mg. EM (IEN(+)) m/e 609,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 128

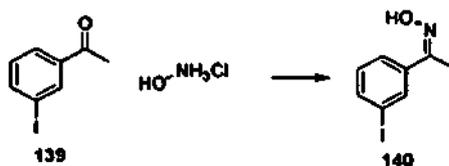


- 20 A una solución de **98** en bruto (25 mg), diclorhidrato de (3R)-3-amino-1-metilpirrolidina (25 mg) y DIEA (50  $\mu\text{l}$ ) en DMF (700  $\mu\text{l}$ ) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu\text{l}$ ) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **137** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 619,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 129

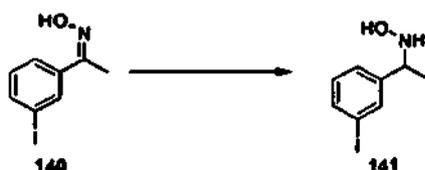


## Parte A



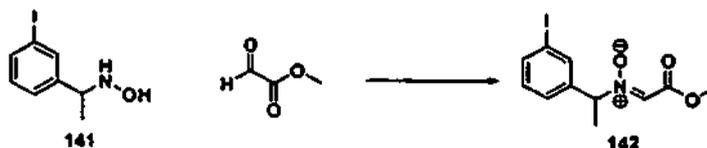
- 5 El compuesto **140** se fabricó al 94 % de acuerdo con el procedimiento descrito en S.T Pickard y H.E. Smith JACS 1990, 112, 5741-5747.

## Parte B



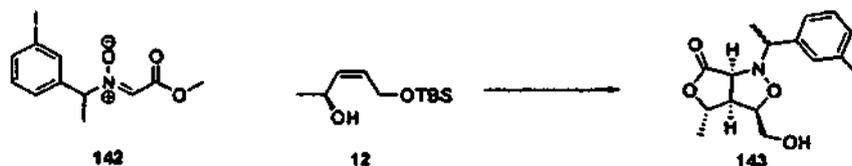
- 10 El compuesto **141** se fabricó al 94 % de acuerdo con el procedimiento descrito en M. Ueda y col. Tet. Lett. 2002, 43, 4369-4371.

## Parte C



- 15 A una solución del glicoxato de metilo (0,29 g, 3,3 mmol, 1,5 equiv.) se le añadió la hidroxilamina (0,58 g, 2,2 mmol, 1 equiv.) en benceno (15 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 72 h en un matraz de fondo redondo equipado con un manto de calentamiento y un purgador Dean-Stark. La solución se dejó enfriar a t.a. y se concentró al vacío. Después de la concentración, la RMN mostró la conversión completa en la nitrona deseada y el producto se aisló en forma de un sólido de color naranja

## Parte D

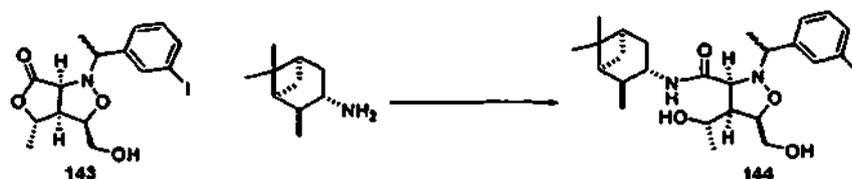


- 20 A una solución de N-óxido de 2-(1-(3-yodofenil)etilimino)acetato de metilo racémico (**142**) (429 mg) y (S,Z)-5-(terc-butildimetilsililo)pent-3-en-2-ol (**12**) (275 mg) en tolueno (10 ml) se le añadió  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (570  $\mu\text{l}$ ). La solución se calentó en el microondas a 140 °C durante 15 minutos, después se trató con 3-(dimetilamino)propilenglicol (1 ml) y agua (20 ml). La extracción, 3 x 30 ml de EtOAc, seguido del lavado de las fases orgánicas combinadas con agua (25 ml) y el secado sobre  $\text{MgSO}_4$ , proporcionaron un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc al 5->20 %/hexanos), dando dos materiales diastereoméricos. El material de elución más rápido pesó 179 mg.

Este material se disolvió en THF (5 ml) y se añadió HCl 6 M (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente

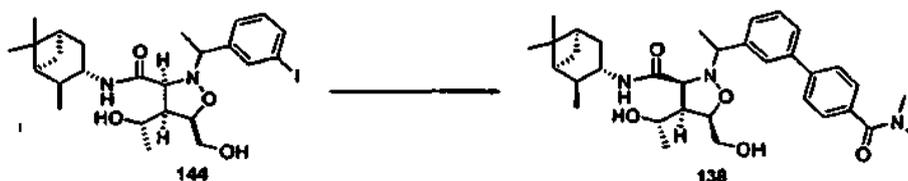
durante 30 minutos, se añadió EtOAc (30 ml) seguido de NaOH 1 M (5 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (13 ml) y agua (13 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo 2 x 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando un sólido de color amarillo. A este residuo se le añadieron hexanos (20 ml) y se retiraron por decantación, dejando un sólido de color blanco, 102 mg.

#### 5 Parte E



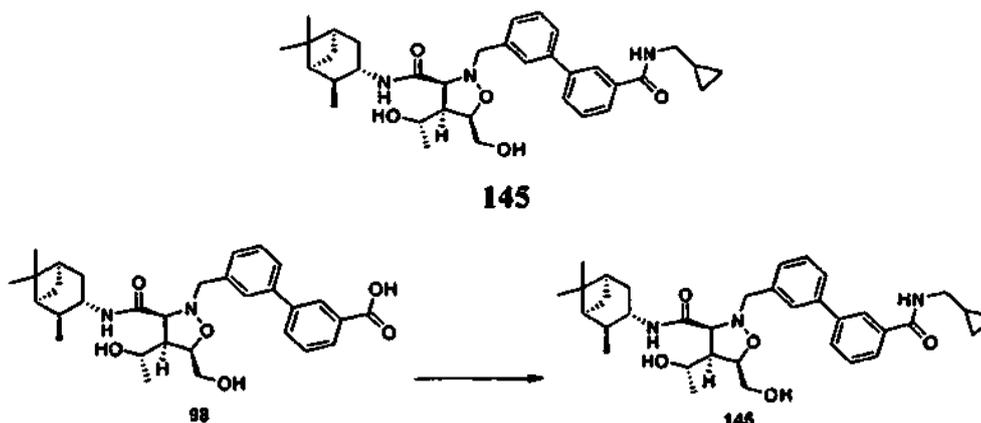
Un matraz secado a la llama que contenía (+)-isopinocamefilamina (111 mg) y DCM (2 ml) se trató con AlMe<sub>3</sub> 2,0 M en hexanos (360 µl) y se agitó durante 15 minutos, momento en el que se añadió el compuesto **143**, suspendido en DCM (4 ml). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de sales de Rochelle (10 ml) y se agitó durante 1 h. La separación y la extracción (3 x 10 ml de DCM) seguido del secado de las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la purificación del residuo por cromatografía en columna proporcionaron un producto, 205 mg.

#### Parte F



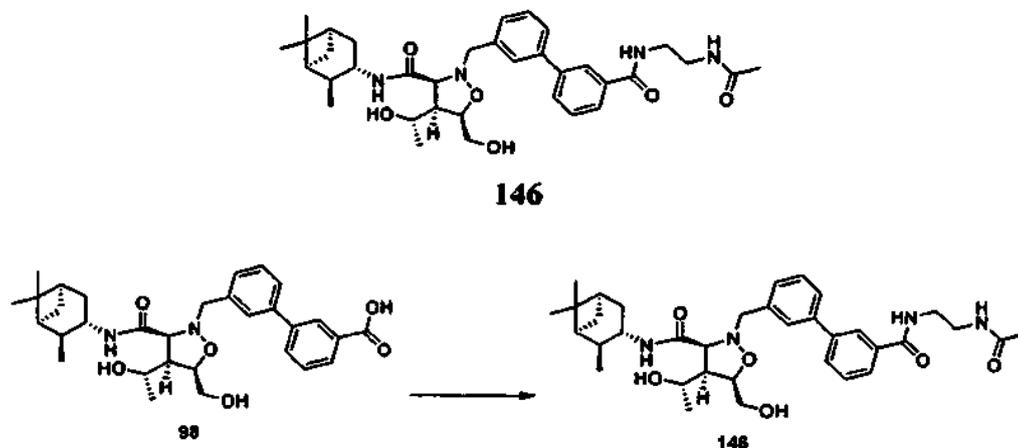
15 El compuesto **144** (30 mg), junto con ácido 4-(dimetilaminocarbonyl)fenilborónico (21 mg), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg), y NEt<sub>3</sub> (31 µl), se disolvió en EtOH (900 µl), que se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió a gel de sílice (1 g) y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un solo diastereómero de **138** en forma de un sólido de color blanco, 30 mg. EM (IEN(+)) m/e 578,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 130



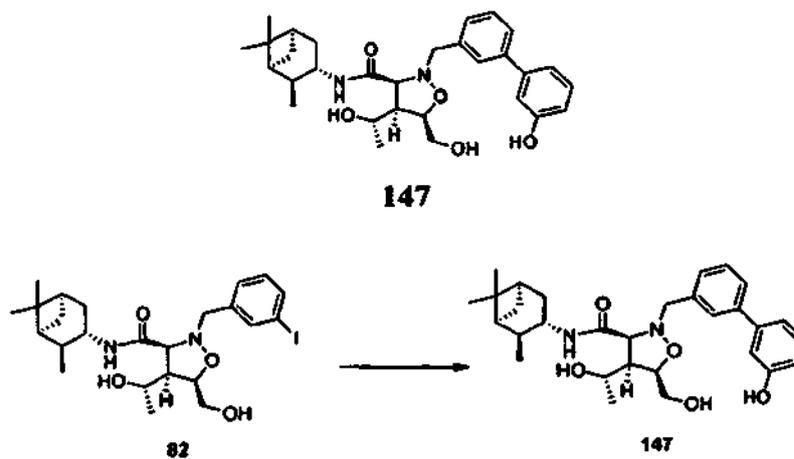
A una solución de **98** en bruto (25 mg) y metilaminociclopropano (13 µl) en DMF (700 µl) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 µl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **145** en forma de un sólido de color blanco, 21 mg. EM (IEN(+)) m/e 590,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 131



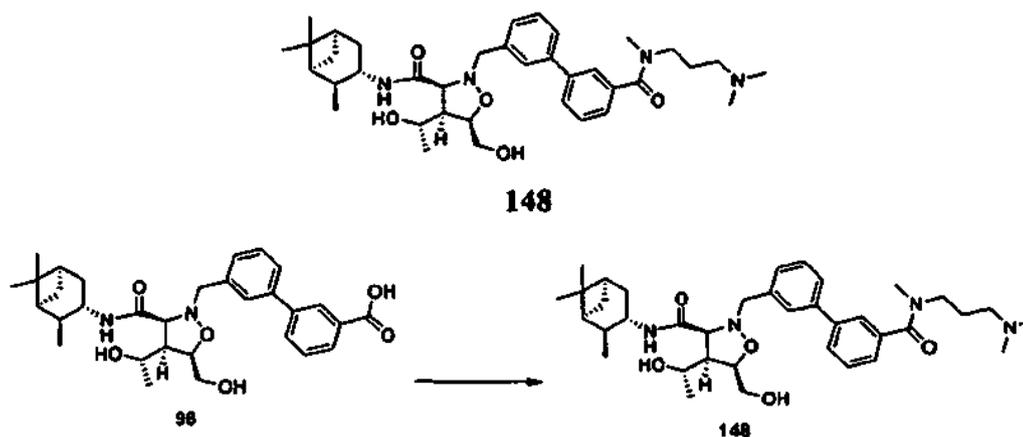
A una solución de **98** en bruto (25 mg) y N-(2-aminoetil)acetamida (16  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **146** en forma de un sólido de color blanco, 18 mg. EM (IEN(+)) m/e 621,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 132



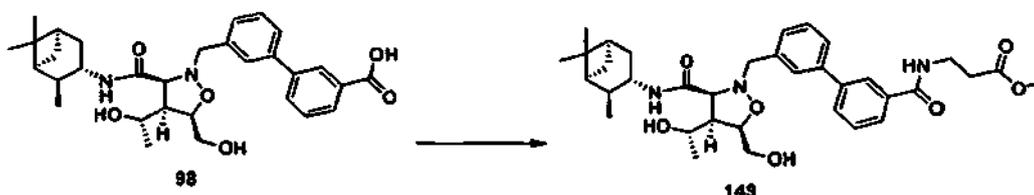
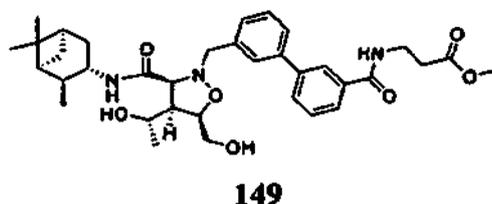
En un matraz pequeño se combinaron **82** (25 mg), ácido 3-hidroxifenilborónico (13 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg), KOAc (5 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mg). El matraz se lavó abundantemente con Ar y se añadió DMSO (3 ml). Después de calentar a 60 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC, dando **147** en forma de un sólido de color blanco, 9 mg. EM (IEN(+)) m/e 509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 133



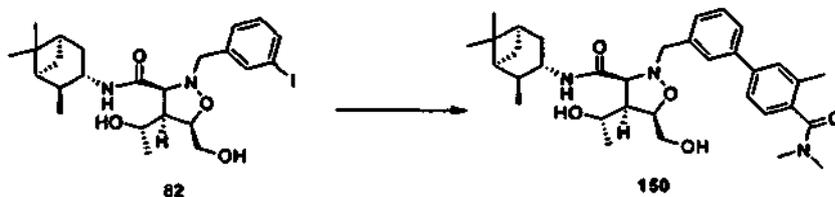
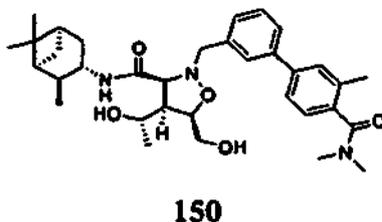
A una solución de **98** en bruto (23 mg) y *N,N,N'*-trimetil-1,3-propanodiamina (19  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (35 mg). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **148** en forma de un sólido de color amarillento, 6 mg. EM (IEN(+)) m/e 635,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 134



10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 3-aminopropionato de metilo (20 mg) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (35 mg) y NEt<sub>3</sub> (18  $\mu$ l). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió a NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 ml) y agua (5 ml), y se extrajo 3 x 10 ml de DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron parcialmente y se añadieron a gel de sílice (1 g), y el disolvente se dejó evaporar; la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó **149** en forma de un sólido de color amarillento, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 622,3 (M+H)<sup>+</sup>.

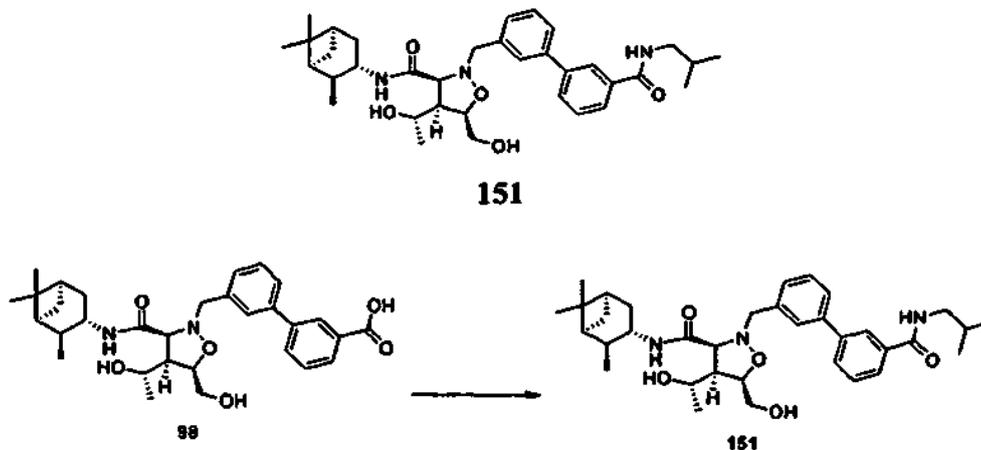
#### Ejemplo 135



15 Un matraz que contenía ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (495 mg) y una barra de agitación se trató con SOCl<sub>2</sub> (3 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. El SOCl<sub>2</sub> se dejó que se retirara por destilación; se añadió benceno (5 ml) y se dejó destilar también. El residuo se enfrió en un baño de hielo, se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con dimetilamina 2,0 M en THF (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml), después se lavó con 20 ml cada vez, HCl 2 M, NaOH 2 M y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el residuo se concentró, dando *N,N*,2-trimetil-4-bromobenzamida (460 mg) en forma de un aceite amarillento.

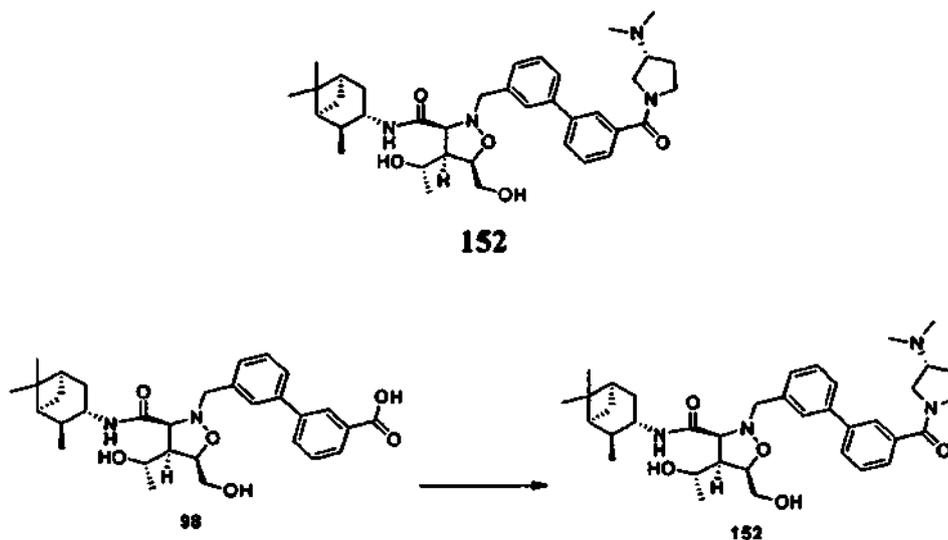
25 Un matraz se cargó con este bromuro en bruto (27 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3 mg), KOAc (38 mg) y bis(pinacolato)diboro (34 mg), se lavó abundantemente con una corriente de Ar y se añadió DMSO (3 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1,5 h, después se añadieron **82** (30 mg) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 mg) y el calentamiento continuó durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **150** en forma de un sólido de color blanco, 8 mg. EM (IEN(+)) m/e 578,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 136



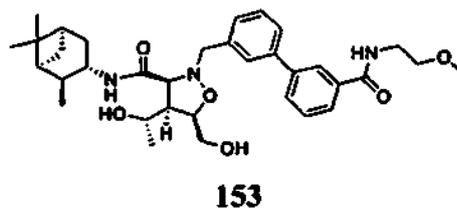
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) e isobutilamina (16  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **151** en forma de un sólido de color blanco, 24 mg. EM (IEN(+)) m/e 592,2 (M+H)<sup>+</sup>.

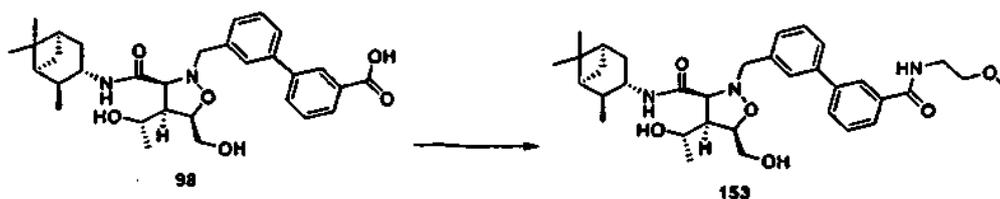
## Ejemplo 137



10 A una solución de **98** en bruto (19 mg) y (3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina (18  $\mu$ l) en DMF (525  $\mu$ l) se le añadió HBTU (25 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **152** en forma de un sólido de color blanco, 17 mg. EM (IEN(+)) m/e 633,3 (M+H)<sup>+</sup>.

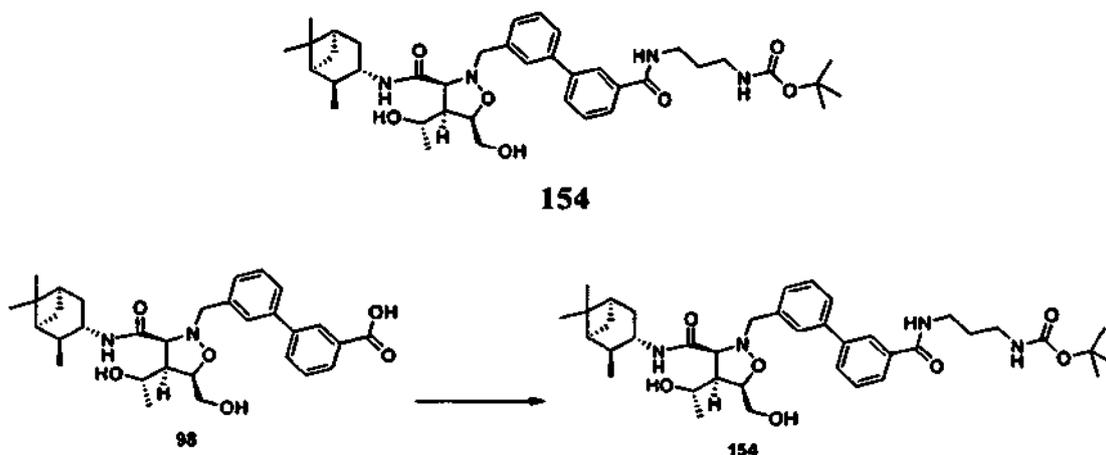
## Ejemplo 138





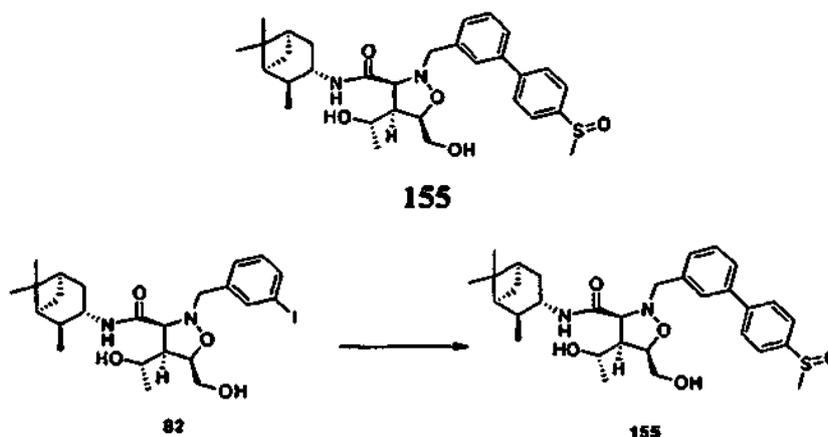
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 2-metoxietilamina (13  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (40 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 ml) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **153** en forma de un sólido de color blanco, 20 mg. EM (IEN(+)) m/e 594,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 139



10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y N-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-diaminopropano (28 mg) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **154** en forma de un sólido de color blanco, 26 mg. EM (IEN(+)) m/e 693,3 (M+H)<sup>+</sup>.

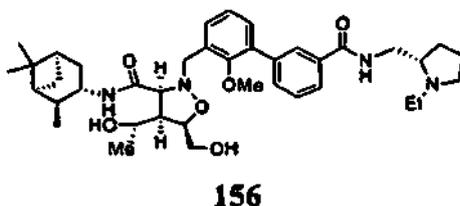
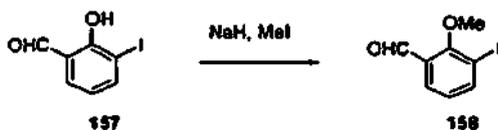
#### Ejemplo 140



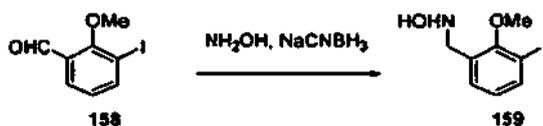
15 En un matraz pequeño se combinaron **82** (50 mg), ácido 3-metiltofénilborónico (31 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg), KOAc (10 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg). El matraz se lavó abundantemente con Ar y se añadió DMSO (5 ml). Después de calentar a 60 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC, dando un sólido de color blanco, 45 mg.

20 Una porción de este sólido (35 mg) se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió una solución de oxona (20 mg) en agua (130  $\mu$ l). Después de 30 min, la mezcla de reacción se añadió a Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % (500  $\mu$ l), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo 3 x 10 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **155** en forma de un sólido de color blanco, 28 mg. EM (IEN(+)) m/e 555,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 141

Parte A

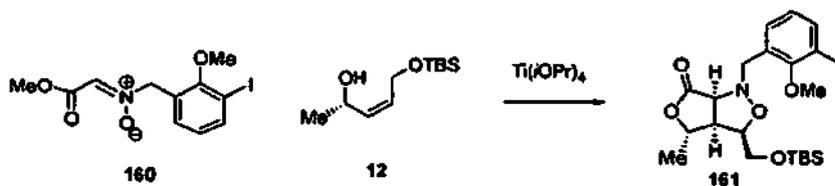
- 5 A una solución de fenol **157** (750 mg, 3 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (130 mg, 3,6 mmol) seguido de MeI (280  $\mu$ l, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h y después se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x) y después salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando 795 mg (100 %) del producto en bruto **157**.

Parte B

- 10 Se disolvieron el aldehído **158** (795 mg, 3,03 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (253 mg, 3,64 mmol) en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6,0 N. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Después de 16 h, se añadió cianoborohidruro sódico (381 mg, 6,07 mmol) seguido de un cristal de metilo de color naranja. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción mediante la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadió otra porción de cianoborohidruro sódico (381 mg). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x) y salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexanos, después EtOAc al 100 %), proporcionando 706 mg (83 %) de la hidroxilamina **159**.

20 Parte C

Una solución de hidroxilamina **159** (705 mg, 2,53 mmol) y glioxilato de metilo (445 mg, 5,05 mmol) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y la nitrona resultante (**160**) se llevó en bruto a la siguiente etapa.

25 Parte D

- 30 La nitrona **160** (882 mg, 2,53 mmol), alcohol alílico **6** (820 mg, 3,79 mmol) y Ti(OiPr)<sub>4</sub> (1,12 ml, 3,79 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml) y se calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (500  $\mu$ l). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5:1 de hexanos/EtOAc), proporcionando

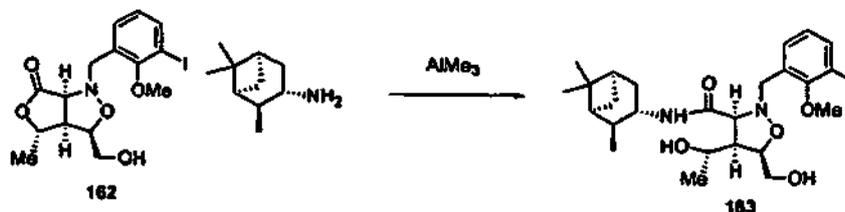
575 mg (43 %) de la lactona **161**.

### Parte E



5 A una solución de **161** (225 mg, 0,042 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron piridina (2 ml) y HF/piridina (2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y después se añadió TMSOMe (8 ml). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc), proporcionando 128 mg (72 %) de **162** en forma de una espuma de color blanco.

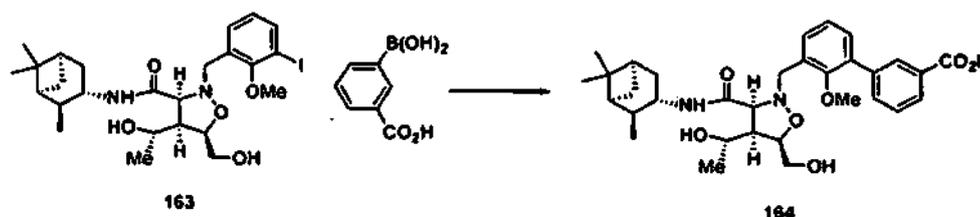
### Parte F



10 A un matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama que contenía (+)-isopinocamfeilamina (108  $\mu$ l, 0,611 mmol) y DCM (2,0 ml) se le añadió trimetilaluminio en hexanos (2,0 M, 305  $\mu$ l, 0,611 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de lactona **162** (128 mg, 0,305 mmol) en DCM (4 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de sal acuosa saturada de Rochelle (5 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera.

15 La solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó 160 mg (91 %) de **163**.

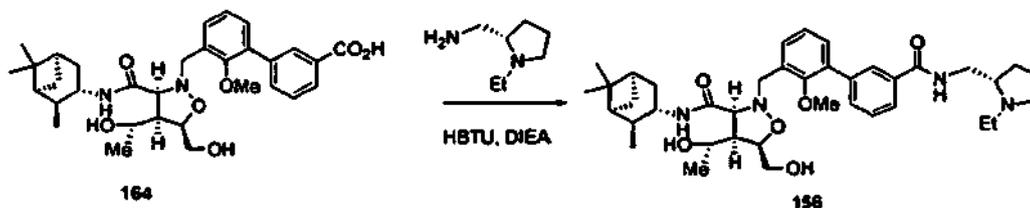
### Parte G



20 A una mezcla de yoduro **163** (45 mg, 0,079 mmol), ácido 3-carboxifenil borónico (26 mg, 0,160 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0,31 mmol), KOAc (8 mg, 0,079 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (6 mg, 0,008 mmol) en una atmósfera de argón se le añadió DMSO (2 ml, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante 12 h. El análisis por CLEM de la mezcla de reacción mostró que quedaba material de partida, por lo tanto se añadieron 6 mg más (0,008 mmol) de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  y la mezcla se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante 6 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (3 x) y después, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto en bruto (**164**) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

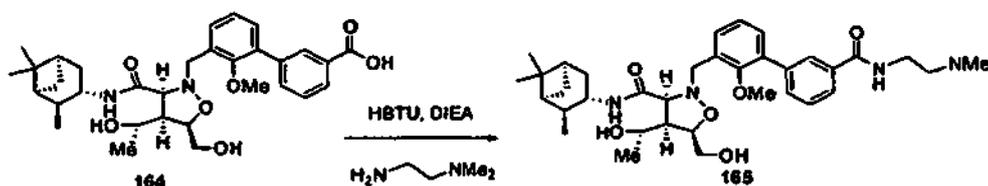
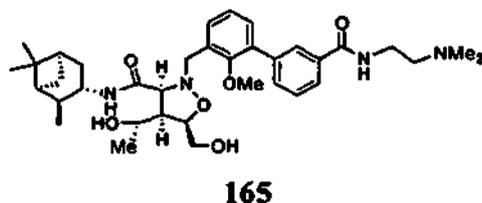
25

### Parte H



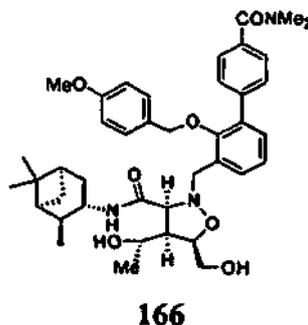
5 A 22 mg (0,039 mmol) del ácido **164** disuelto en DMF (700  $\mu$ l) se le añadieron (*S*)-2-aminoetil-1-etilpirrolidina (20 mg, 0,16 mmol), DIEA (27  $\mu$ l, 0,16 mmol) y HBTU (44 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con metanol (800  $\mu$ l). El producto en bruto se purificó por HPLC y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron, proporcionando 5 mg (20 %) de **165** en forma de un sólido mullido de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 677,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 142

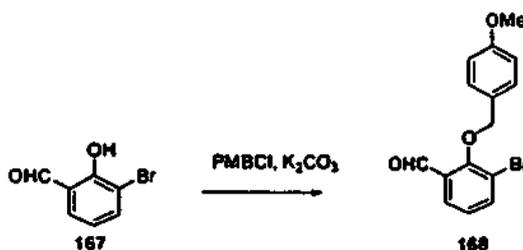


10 A 22 mg (0,039 mmol) del ácido **164** disuelto en DMF (700  $\mu$ l) se le añadieron dimetiletilendiamina (17  $\mu$ l, 0,16 mmol), DIEA (27  $\mu$ l, 0,16 mmol) y HBTU (44 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h y después se diluyó con metanol (800  $\mu$ l). El producto en bruto se purificó por HPLC, y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron, proporcionando 5 mg (20 %) de **165** en forma de un sólido mullido de color blanco.

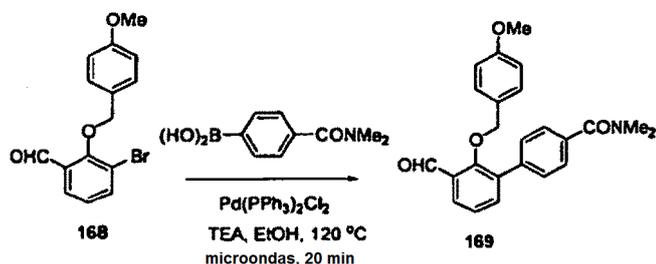
#### Ejemplo 143



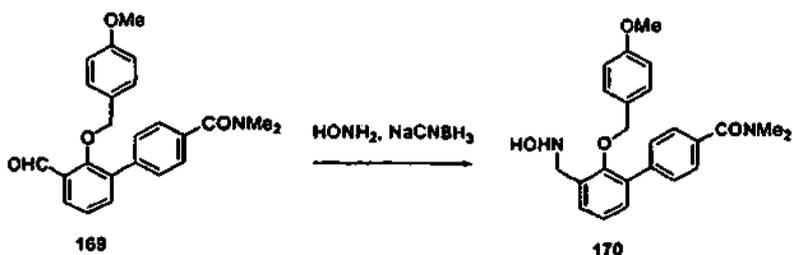
#### 15 Parte A



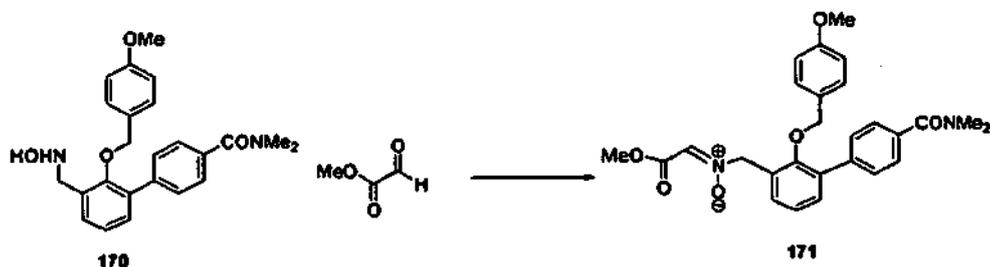
20 Al fenol en bruto **167** (6,1 g, 30 mmol) (preparado a partir de 2-bromofenol de acuerdo con J. Med. Chem. 2001, 44 (17), 2766) se le añadió DMF (5 ml) seguido de PMBCl (4,9 ml, 36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,3 g, 46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación del material en bruto (aceite de color amarillo) por cromatografía ultrarrápida (9:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó 5,7 g (58 % en dos etapas) de **168** en forma de un sólido de color blanco.

**Parte B**

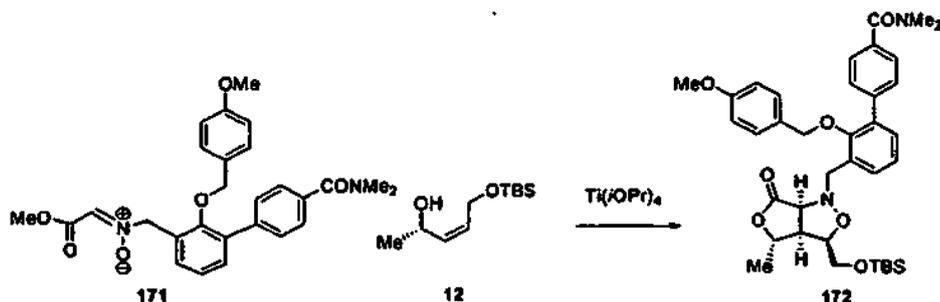
- 5 A una solución de bromuro de arilo **168** (500 mg, 2 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadieron Et<sub>3</sub>N (651 μl, 5 mmol), ácido [4-(*N,N*-dimetilaminocarbonil)fenil]borónico (391 mg, 2 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (109 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 20 min, después se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 320 mg (53 %) de **169**.

**Parte C**

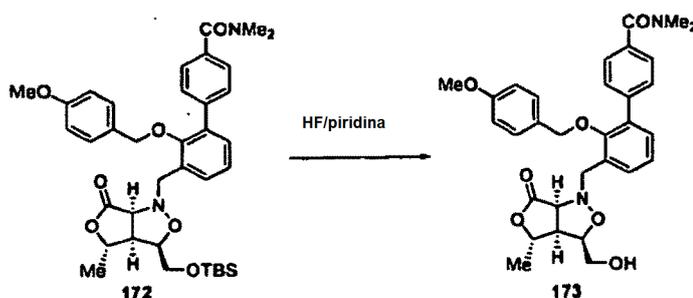
- 10 El aldehído **169** (640 mg, 1,64 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (136 mg, 1,97 mmol) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6,0 N. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Después de 16 h, se añadió cianoborohidruro sódico (207 mg, 3,29 mmol) seguido de un cristal de metilo de color naranja. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción por la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h se añadió una porción más de cianoborohidruro sódico (207 mg). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x) y salmuera y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>.
- 15 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexanos, y después EtOAc al 100 %), proporcionando 500 mg (75 %) de hidroxilamina **170**.

**Parte D**

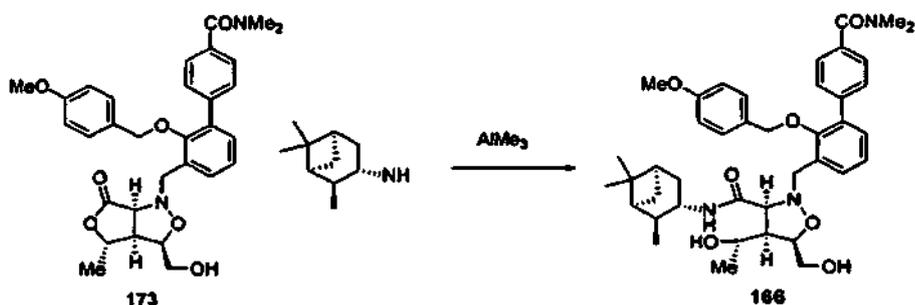
- 20 Una solución de hidroxilamina **170** (500 mg, 1,23 mmol) y glioxilato de metilo (217 mg, 2,46 mmol) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y la nitrona resultante (**171**) se llevó en bruto a la siguiente etapa.

**Parte E**

5 Se disolvieron la nitrona **171** (586 mg, 1,23 mmol), alcohol alílico **12** (399 mg, 1,84 mmol) y  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  (544  $\mu\text{l}$ , 1,84 mmol) en tolueno (5 ml) y se calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (200  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM después MeOH al 10 % en DCM), proporcionando 438 mg (54 %) de la lactona **172**.

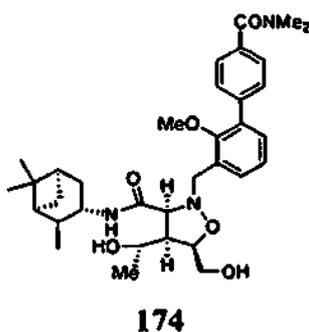
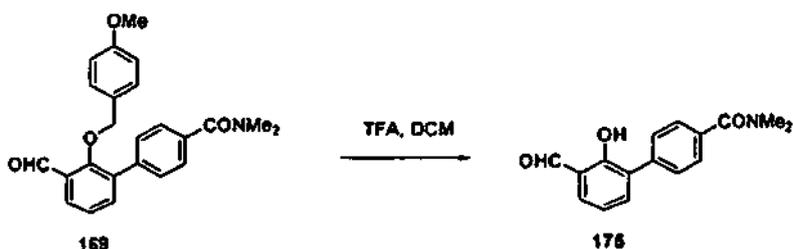
**Parte F**

10 A una solución de **172** (25 mg, 0,038 mmol) en THF (1,5 ml) a 0 °C se le añadieron piridina (1,5 ml) y HF/piridina (450  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar durante 2 h, se añadió TMSOMe (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El material en bruto (**173**) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

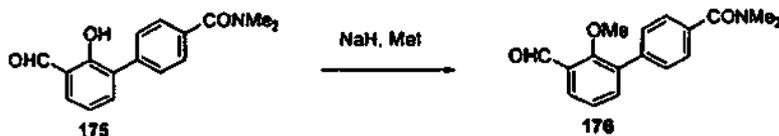
**Parte G**

15 A un vial pequeño secado a la llama que contenía (+)-isopinocamfeilamina (16  $\mu\text{l}$ , 0,096 mmol) y DCM (500  $\mu\text{l}$ ) se le añadió trimetaluminio en hexanos (2,0 M, 38  $\mu\text{l}$ , 0,077 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de la lactona **173** (21 mg, 0,038 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de sal acuosa saturada de Rochelle (2 ml) y DCM (3 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera. La solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM) proporcionó 18 mg (67 %) de **166**. EM (IEN(+)) m/e 700,3 (M+H)<sup>+</sup>.

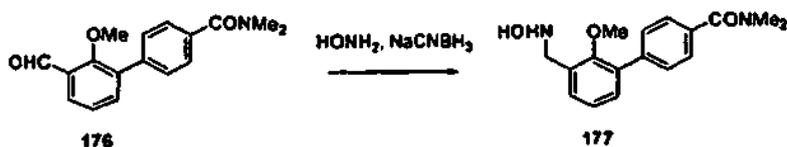
**Ejemplo 144**

**Parte A**

- 5 A una solución de **169** en DCM (100 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a t.a. y después se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x) y agua, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 a 1:1 de hexanos/EtOAc), proporcionando 1,8 g (87 %) de **175** en forma de un aceite de color amarillo.

**Parte B**

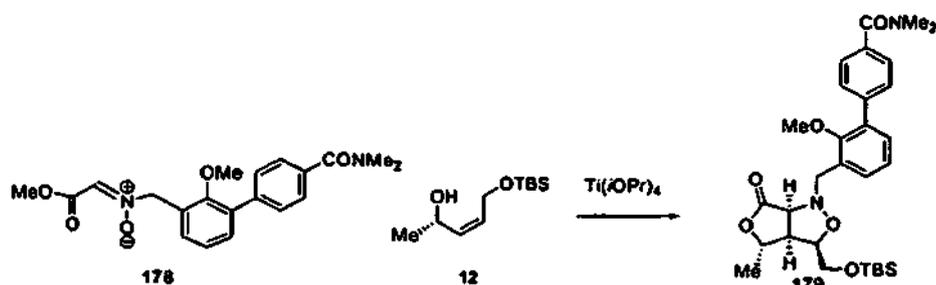
- 10 A una solución de fenol **175** (490 mg, 1,8 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió NaH (90 mg, 2,2 mmol, 60 %) seguido de MeI (170  $\mu$ l, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 después 1:1 de hexanos/EtOAc), proporcionando 453 mg (88 %) de **176**.

**Parte C**

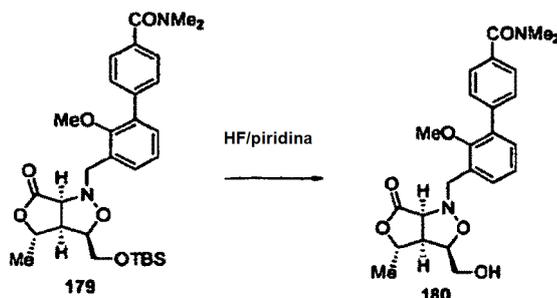
- 20 El aldehído **176** (453 mg, 1,60 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (133 mg, 1,92 mmol) se disolvieron en THF/MeOH (3:2, 10 ml). Se añadió agua (2 ml) y el pH se ajustó a 9 con KOH 6,0 N. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche. Después de 16 h, se añadió cianoborohidruro sódico (201 mg, 3,20 mmol) seguido de un cristal de metilo de color naranja. El pH se ajustó a 2 y el color rojo rubí resultante se mantuvo durante la duración de la reacción por la adición frecuente de HCl 1 N. Después de agitar durante 2 h se añadió una porción más de cianoborohidruro sódico (201 mg). Después de agitar durante un total de 16 h, el pH de la mezcla de reacción se llevó a 7 y se añadió DCM. La mezcla se lavó con agua (3 x) y salmuera y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 % en hexanos, y después EtOAc al 100 %), proporcionando 402 mg (84 %) de hidroxilamina **177**.
- 25

**Parte D**

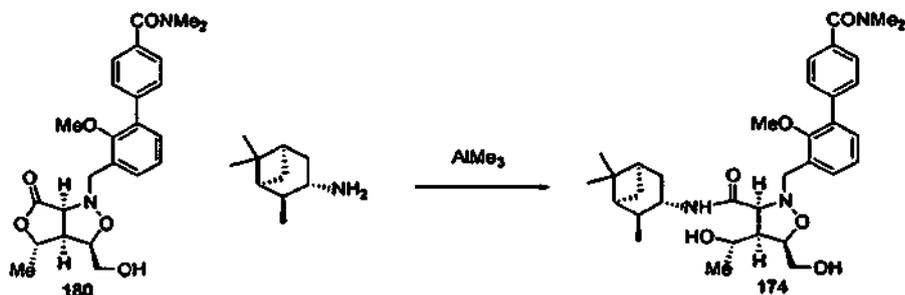
Una solución de hidroxilamina **177** (402 mg, 1,34 mmol) y glioxilato de metilo (236 mg, 2,68 mmol) en benceno (15 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante una noche. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y la nitrona resultante (**178**) se llevó en bruto a la siguiente etapa.

**Parte E**

La nitrona **178** (496 mg, 2,53 mmol), alcohol alílico **6** (435 mg, 2,01 mmol) y  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  (0,593 ml, 2,01 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml) y se calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (200  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar durante 2 h, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM después MeOH al 10 % en DCM), proporcionando 575 mg (77 %) de la lactona **179**.

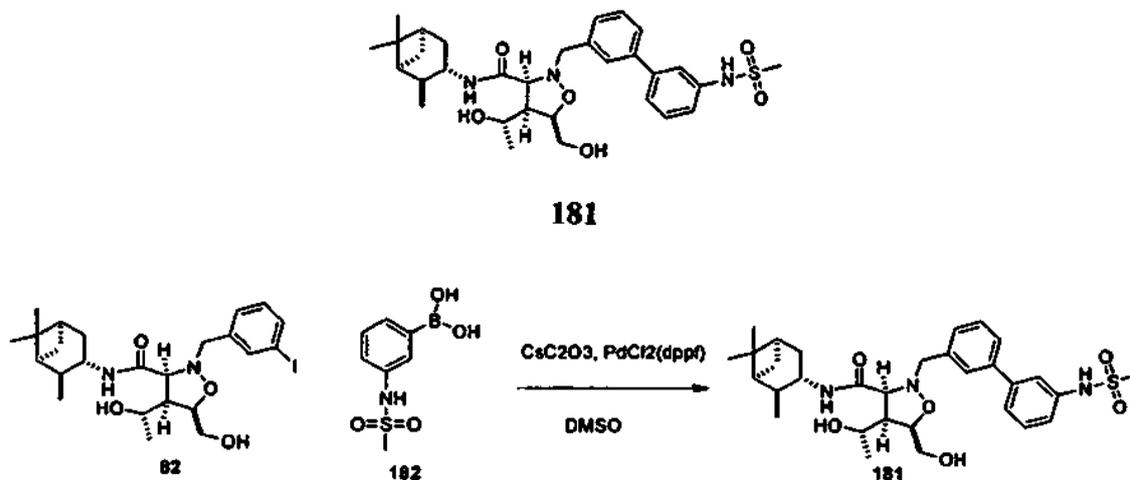
**Parte F**

A una solución de **179** (510 mg, 919  $\mu\text{mol}$ ) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió piridina (5 ml) seguido de HF/piridina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después se inactivó mediante la adición de TMSOMe (15 ml) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en DCM), proporcionando 267 mg (66 %) de **180**.

**Parte G**

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado a la llama que contenía (+)-isopinocampfeilamina (160  $\mu$ l, 0,98 mmol) y DCM (2 ml) se le añadió trimetilaluminio en hexanos (2,0 M, 490  $\mu$ l, 0,98 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de la lactona **180** (215 mg, 0,490 mmol) en DCM (8 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de sal acuosa saturada de Rochelle (10) y DCM (10 ml) y la mezcla se agitó rápidamente durante 2 h. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con agua (3 x) y después salmuera. La solución se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc, después MeOH al 1 % en EtOAc) proporcionó 170 mg (59 %) de **174**. EM (IEN(+)) m/e 594,2 (M+H)<sup>+</sup>.

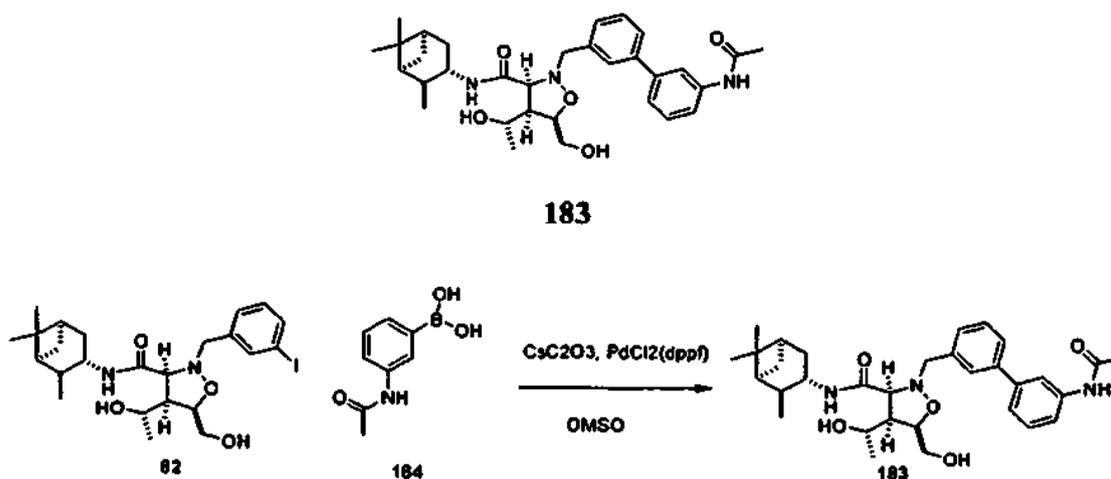
#### Ejemplo 145



10 Se combinaron yoduro de arilo (**82**) (0,04 mmol), ácido borónico (**182**) (0,08 mmol), carbonato de cesio (0,08 mmol) y catalizador de paladio (0,008 mmol) en un vial de reacción y se lavaron abundantemente con argón. Después, a la mezcla de reacción se le añadió DMSO (1 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo 3 x 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC. Rendimiento del 65 %. EM (IEN(+)) m/e 586,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

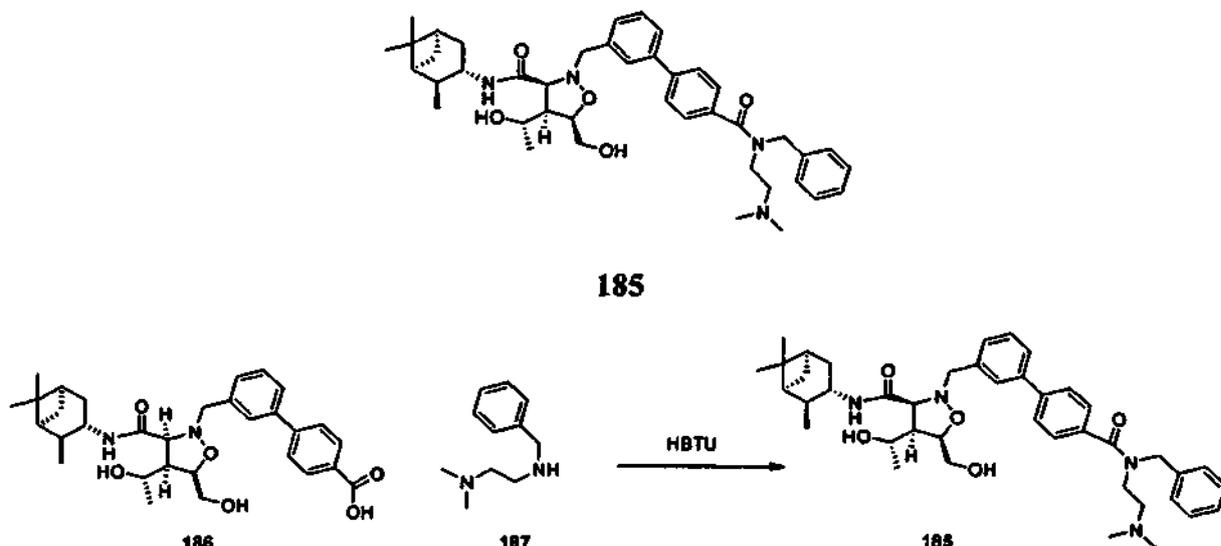
#### Ejemplo 146



20 Se combinaron yoduro de arilo (**82**) (0,04 mmol), ácido borónico (**184**) (0,08 mmol), carbonato de cesio (0,08 mmol) y catalizador de paladio (0,008 mmol) en un vial de reacción y se lavaron abundantemente con argón. Después, a la mezcla de reacción se le añadió DMSO (1 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60 grados durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo 3 x 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC. Rendimiento del 60 %. EM (IEN(+)) m/e 550,2 (M+H)<sup>+</sup>.

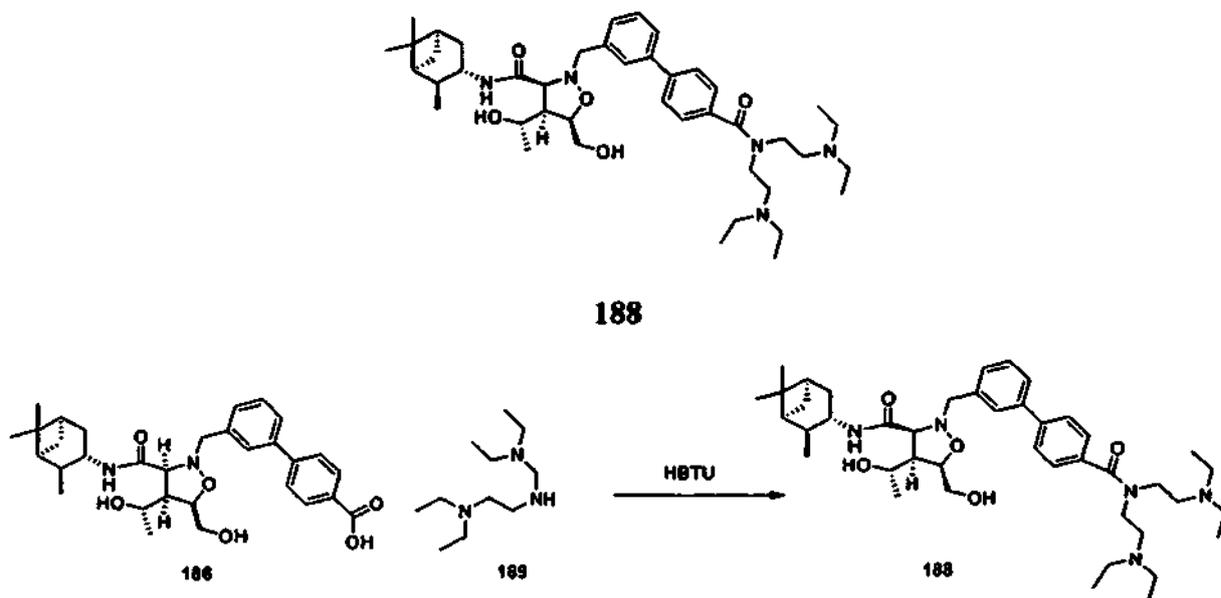
25

## Ejemplo 147



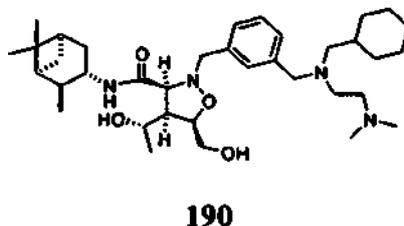
- 5 A una solución de ácido biarilo (**186**; preparada de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la síntesis de **87**) (0,03 mmol) en 0,6 ml de DMF se le añadió HBTU (0,06 mmol) seguido de amina (**187**) (0,10 mmol). Después, la solución de reacción se tapó y se agitó a t.a. durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo 3 x 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC. Rendimiento del 85 %. EM (IEN(+)) m/e 697,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 148

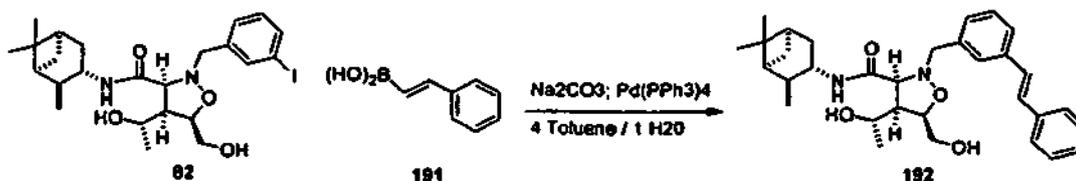


- 15 A una solución de ácido biarilo (**186**) (0,03 mmol) en 0,6 ml de DMF se le añadió HBTU (0,06 mol) seguido de amina (**189**) (0,10 mmol). Después, la solución de reacción se tapó y se agitó a t.a. durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x 5 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El material en bruto se purificó por HPLC. Rendimiento del 82 %. EM (IEN(+)) m/e 735,6 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 149

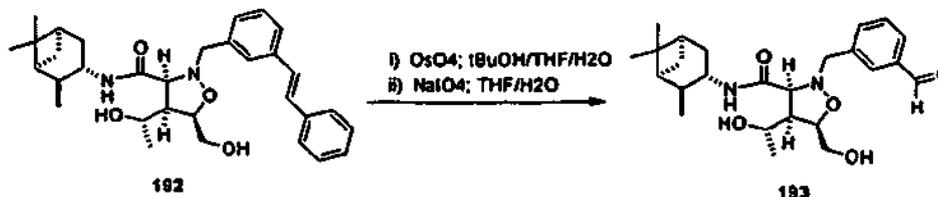


## Parte A



- 5 Se pesaron cloruro de arilo **82** (2,65 mmol), ácido vinil borónico **191** (10,62 mmol), carbonato sódico (10,62 mmol) y *tetraquis* paladio (0,530 mmol) en un matraz de 100 ml. Después, el matraz se purgó con argón y el contenido se disolvió en una proporción 4:1 de tolueno/agua (30 ml). Después, esta mezcla se calentó a 65 °C durante tres horas. Después, la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo 3 x 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento del 85 %.
- 10

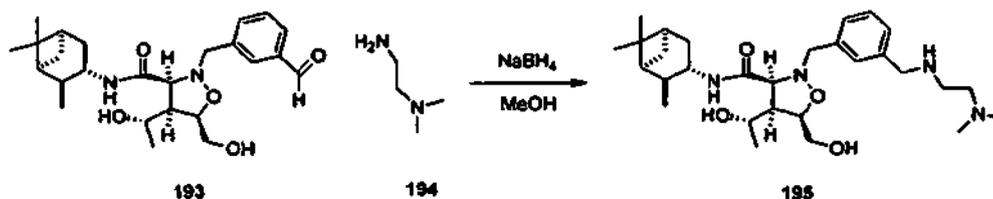
## Parte B



- 15 El compuesto **192** (0,110 g, 0,205 mmol) se puso en un matraz FR de 200 ml al que se le añadieron NMO (0,111 g, 0,820 mmol) disuelto en 16 ml de tBuOH, 8 ml de THF, 2 ml de H<sub>2</sub>O. A esta solución en agitación se le añadieron gota a gota 2,9 ml de una solución de OsO<sub>4</sub> (0,210 g, 0,0205 mmol; 2,5 % en tBuOH). La reacción se comprobó por TLC después de 4 h y el MP se había consumido completamente. Se inactivó con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se repartió en acetato de etilo/salmuera. La fase acuosa se lavó, los productos orgánicos se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

- 20 Después, este producto en bruto (0,010 g) se recogió en THF (0,2 ml), al que se le añadieron agua (20 μl) y peryodato sódico (0,0041 g) y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento del 85 %.

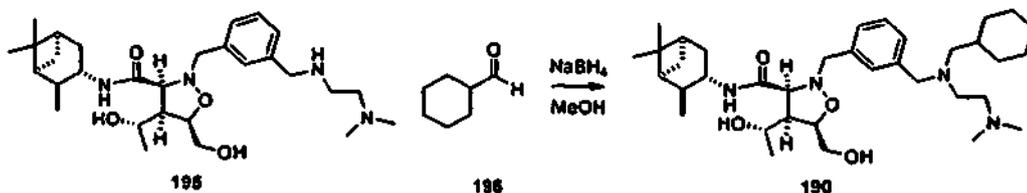
## Parte C



- 25 El aldehído **193** (0,274 mmol) se pesó, se transfirió a un matraz FR de 25 ml y se disolvió en metanol (6 ml). Después, a esta solución se le añadió amina **194** (0,549 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción pasó de estar turbia a transparente. A esta solución se le añadió en una porción borohidruro sódico (0,549 mmol). Se añadió un equivalente más de amina y la reacción se agitó durante 20 minutos. Después, se añadieron 0,5 equiv. más de borohidruro y se dejaron en agitación. La reacción se interrumpió con ácido acético (40 μl). Se añadió benceno (2 ml) y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se destiló azeotrópicamente una vez más con 3 ml benceno, dando un sólido de color blanco, y se puso a alto vacío durante una noche. Este material
- 30

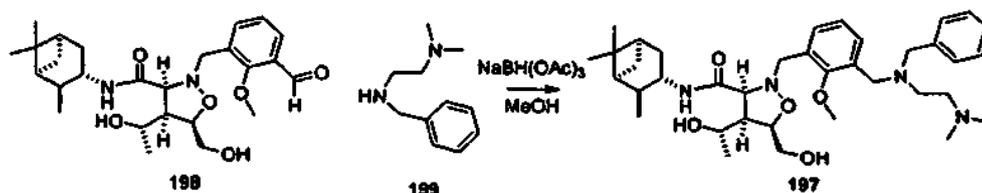
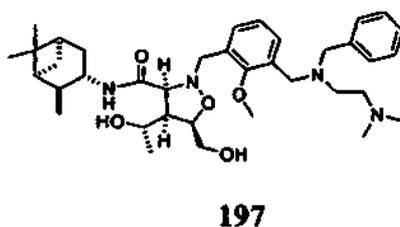
se usó sin purificación en la siguiente etapa.

#### Parte D



- 5 El compuesto **195** (18 mg, 0,035 mmol) se añadió a un vial de 1/8 oz al que se le añadió 1 ml de DCM seguido del aldehído **196** (0,070 mmol). Después, se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (0,052 mmol) y la reacción se agitó a ta. El material en bruto se purificó por HPLC. Rendimiento del 77 %. EM (IEN(+)) m/e 613,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 150

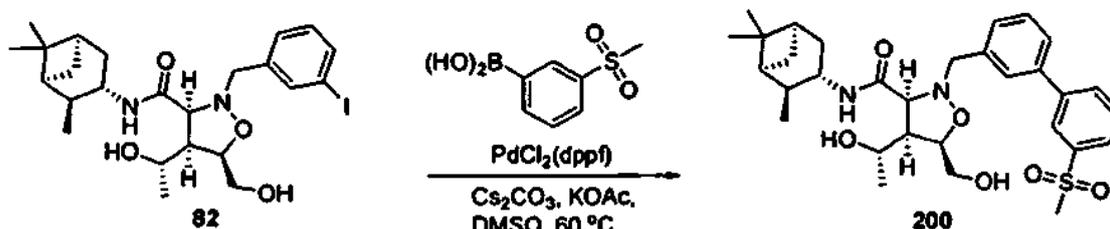
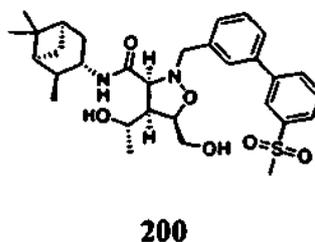


- 10 El aldehído **198** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 149, usando yoduro de arilo **163** en lugar de yoduro de arilo **82**. Rendimiento del 88 %.

El aldehído **198** (0,02 mmol) se añadió a un matraz, se disolvió en 0,4 ml de DCM, y se añadió la amina **199** (0,08 mmol). Después, a esta mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,03 mmol) y se agitó durante una noche. La solución de reacción en bruto se purificó directamente por HPLC. Rendimiento del 91 %. EM (IEN(+)) m/e 637,5 (M+H)<sup>+</sup>.

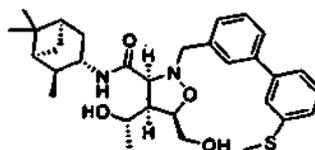
15

#### Ejemplo 151



5 A un matraz de fondo redondo se le añadieron **82** (20 mg, 0,035 mmol), ácido 3-metilsulfona-fenilborónico (14 mg, 0,070 mmol.), carbonato de cesio (34 mg, 0,11 mmol), acetato potásico (3,5 mg, 0,035 equiv.) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2,9 mg, 0,0035 mmol.). El matraz se purgó con argón y se añadió DMSO desgasificado (30 min con argón, 1 ml). Después, la reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C en una atmósfera de argón durante 3 h, se enfrió y se dejó en agitación a 23 °C durante 12 h más. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), una solución saturada de salmuera (5 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por un gradiente de cromatografía ultrarrápida (5 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 90-100 %/Hex), produciendo 13 mg (65 %) de la bifenil metilsulfona **200** en forma de un aceite incoloro. EM (IEN(+)) m/e 571,2 (M+H)<sup>+</sup>.

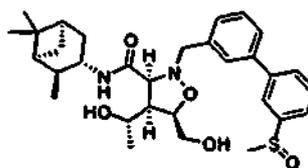
10 **Ejemplo 152**



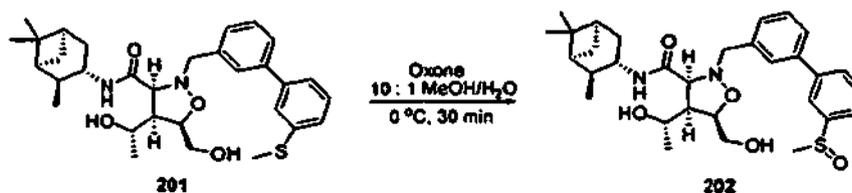
**201**

El compuesto **201** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **151** usando ácido 3-metilsulfuro-fenilborónico en lugar de ácido 3-metilsulfona-fenilborónico. Rendimiento del 70 %. EM (IEN(+)) m/e 539,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 153**

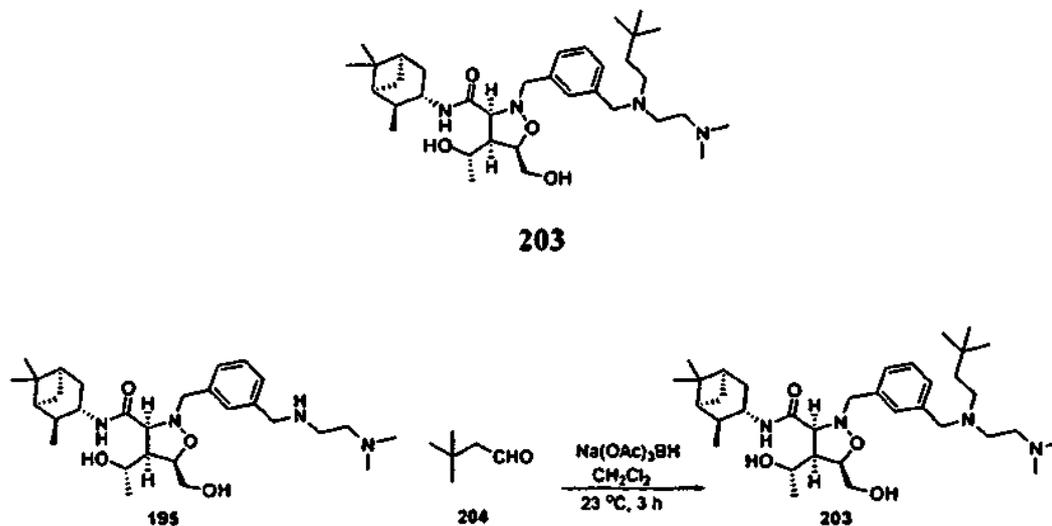


**202**



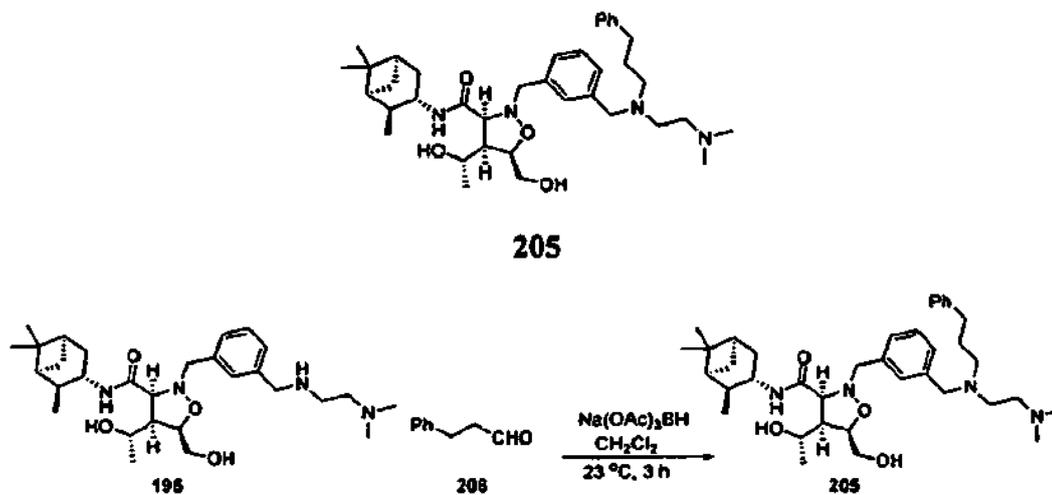
20 A una solución a 0 °C de **201** (22 mg, 0,041 mmol) en 10:1 de MeOH/THF (2 ml) se le añadió en una sola porción oxona (13 mg, 0,02 equiv.). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), una solución saturada de salmuera (5 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (placa de 20 x 20 cm, 250 μm de espesor, MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), produciendo 18 mg (79 %) de una mezcla diastereomérica 1:1 de sulfóxidos en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN(+)) m/e 555,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 154



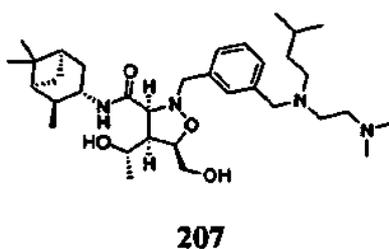
- 5 A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (0,08 mmol) seguido de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de un producto final. EM (IEN(+)) m/e 601,5 (M+H)<sup>+</sup>.

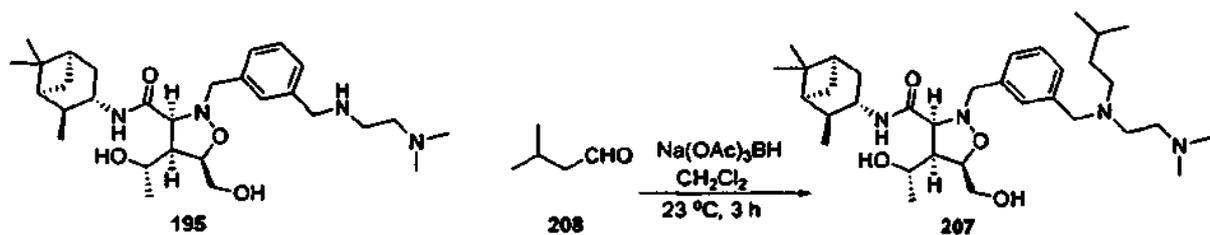
## Ejemplo 155



- 10 A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió hidrocinnamaldehído (0,08 mmol) seguido de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de producto final. EM (IEN(+)) m/e 635,4 (M+H)<sup>+</sup>.

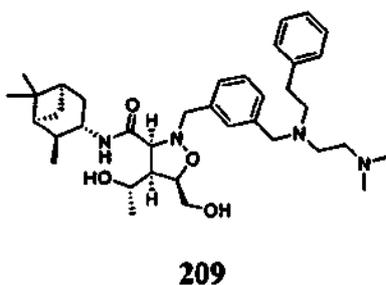
## Ejemplo 156





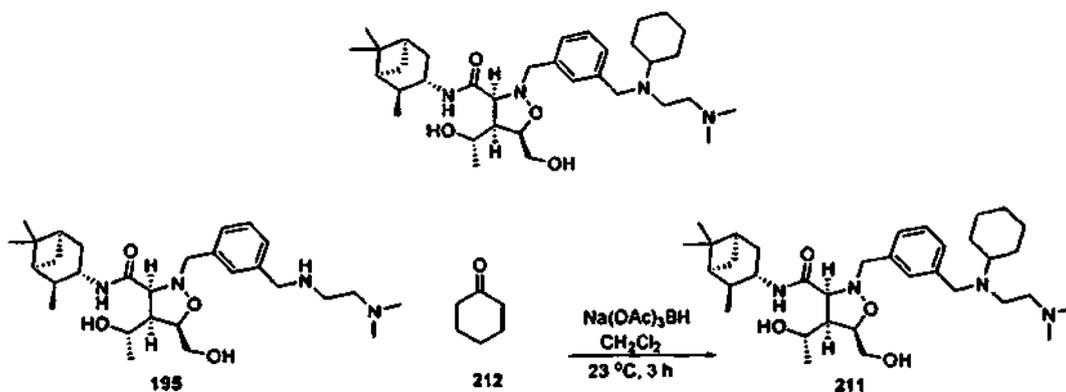
A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se le añadió isobutiraldehído (0,08 mmol) seguido de  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de producto final. EM (IEN(+)) m/e 587,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 157



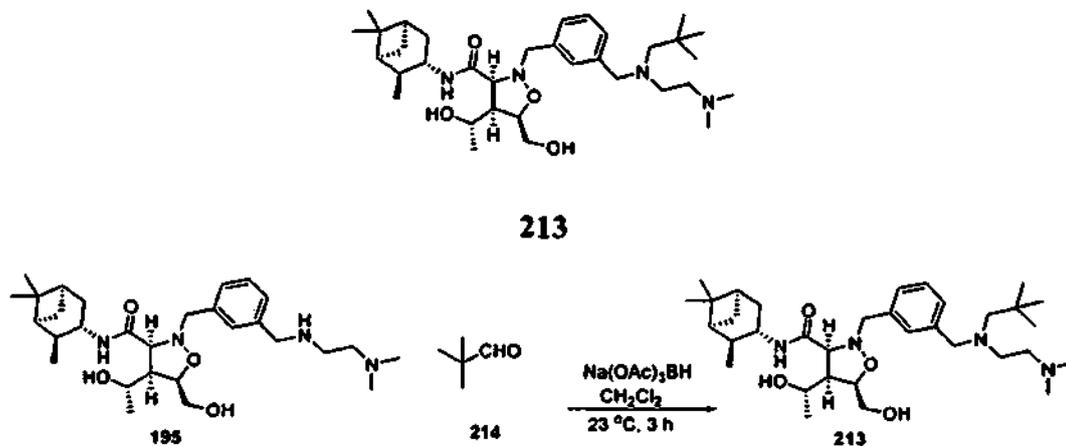
A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se le añadió fenilacetaldehído (0,08 mmol) seguido de  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de producto final. EM (IEN(+)) m/e 621,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 158



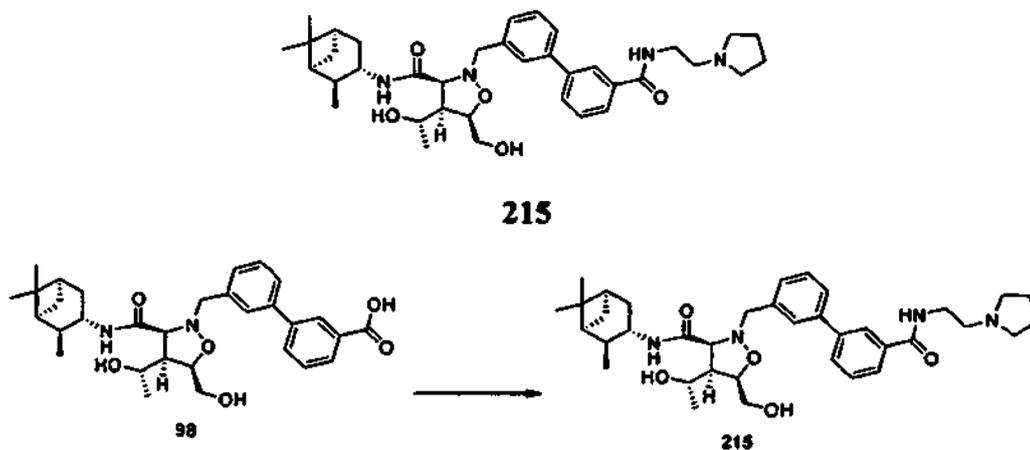
A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se le añadió ciclohexanona (0,08 mmol) seguido de  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de producto final. EM (IEN(+)) m/e 599,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 159



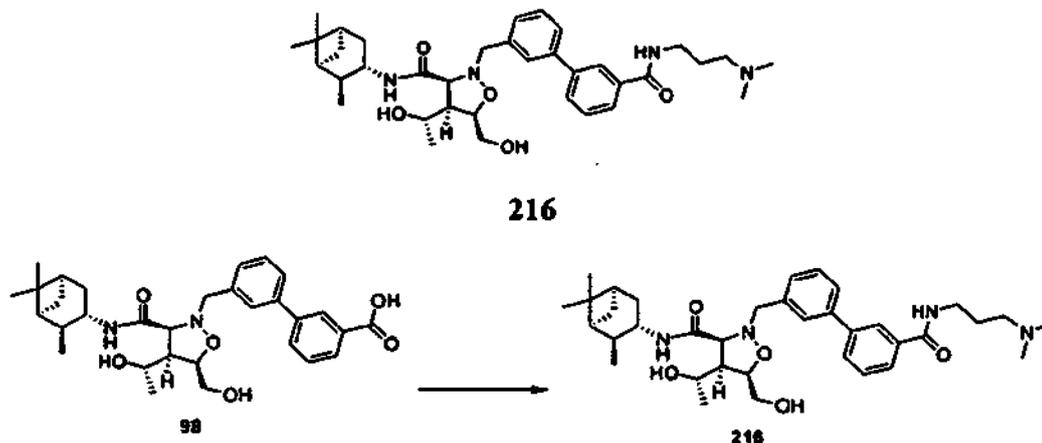
- 5 A una solución a 23 °C de **195** (20 mg, 0,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió pivaldehído (0,08 mmol) seguido de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (10 mg, 0,06 equiv.). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó directamente por HPLC, proporcionando entre 5-10 mg (20-50 %) de producto final. EM (IEN(+)) m/e 587,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 160



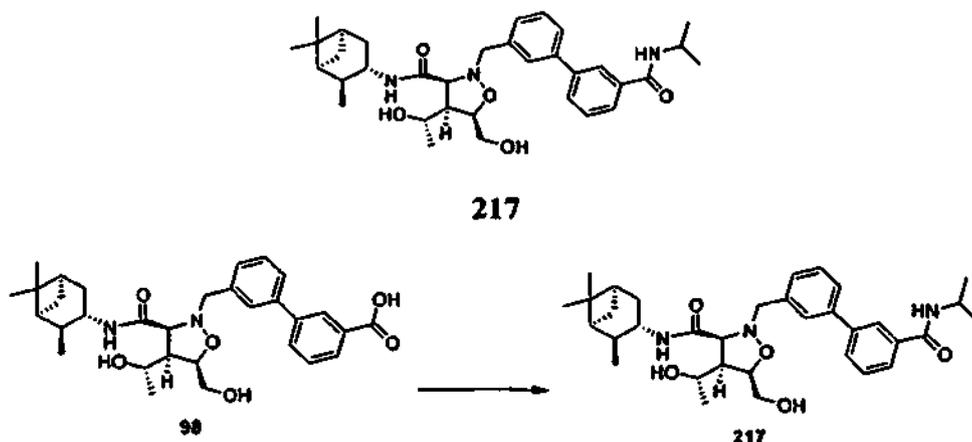
- 10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (16 μl) en DMF (700 μl) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800 μl) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **215** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 633,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 161



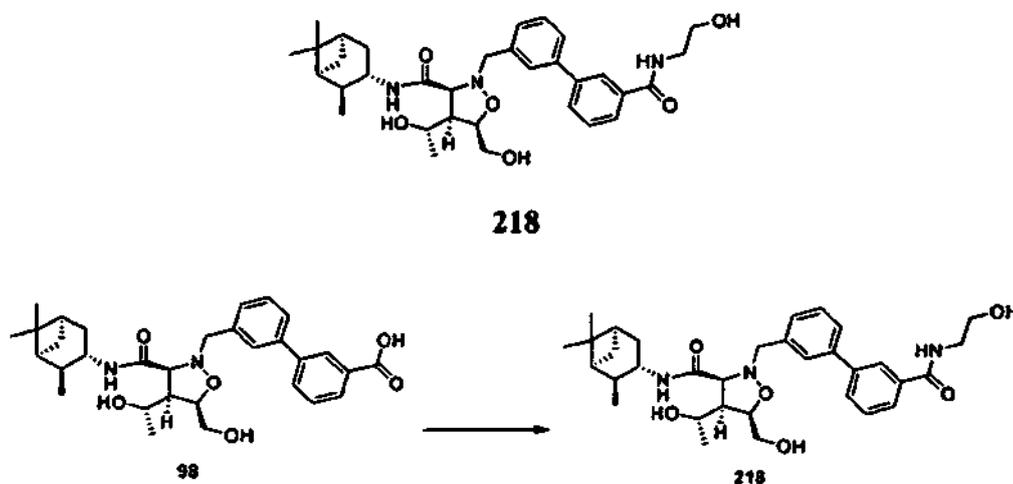
A una solución de **98** en bruto (25 mg) y *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (19  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **216** en forma de un sólido de color blanco, 13 mg. EM (IEN(+)) m/e 621,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 162**



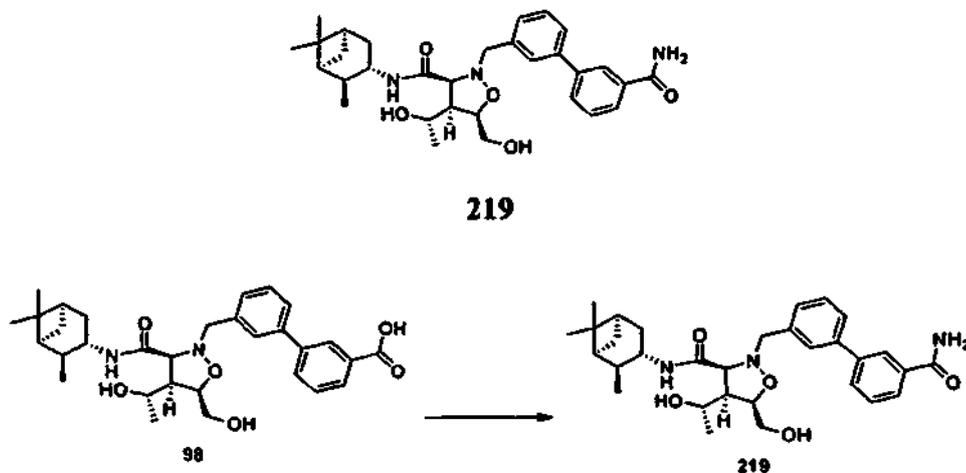
10 A una solución de **98** en bruto (25 mg) e isopropilamina (13  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **217** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 578,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 163**



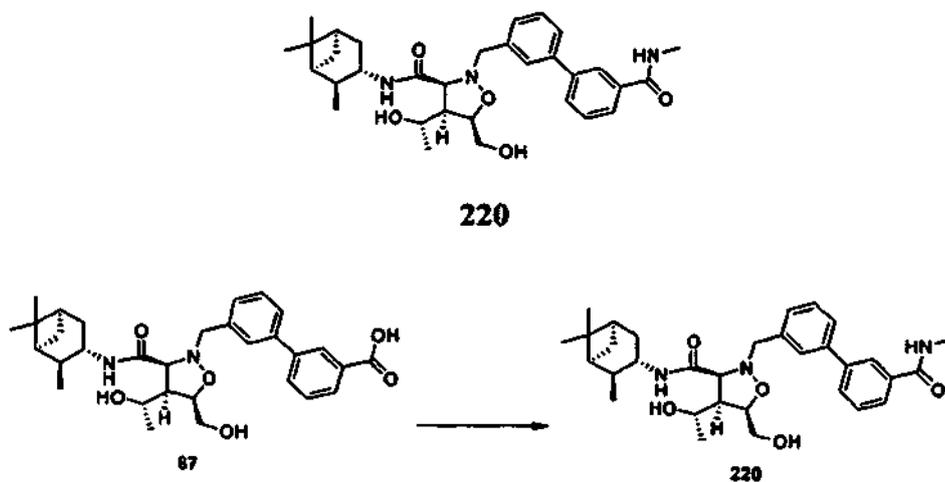
15 A una solución de **98** en bruto (25 mg) y etanolamina (9  $\mu$ l) en DMF (700  $\mu$ l) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu$ l) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **218** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 580,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 164



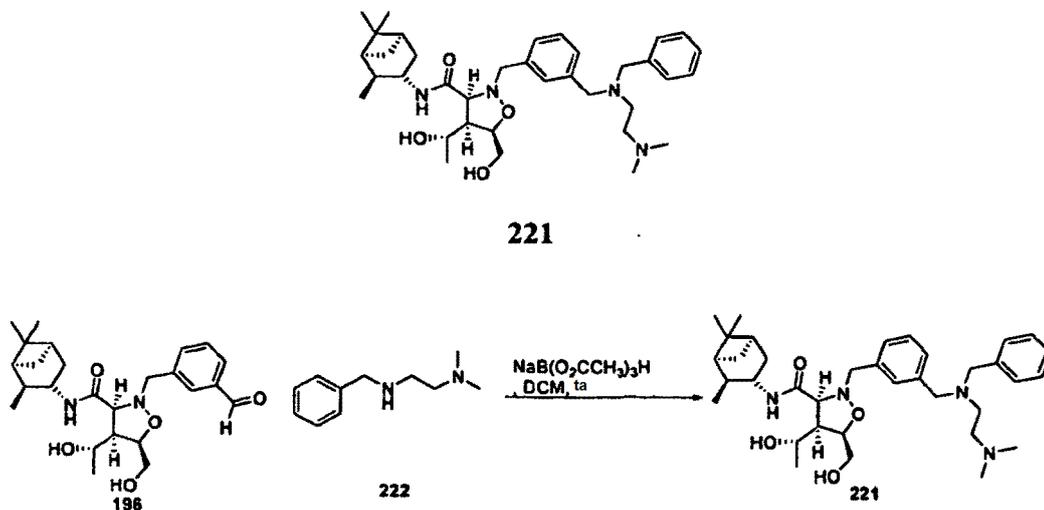
5 A una solución de **98** en bruto (25 mg),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 mg) y DIEA (40  $\mu\text{l}$ ) en DMF (700  $\mu\text{l}$ ) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu\text{l}$ ) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **219** en forma de un sólido de color blanco, 16 mg. EM (IEN(+)) m/e 536,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 165



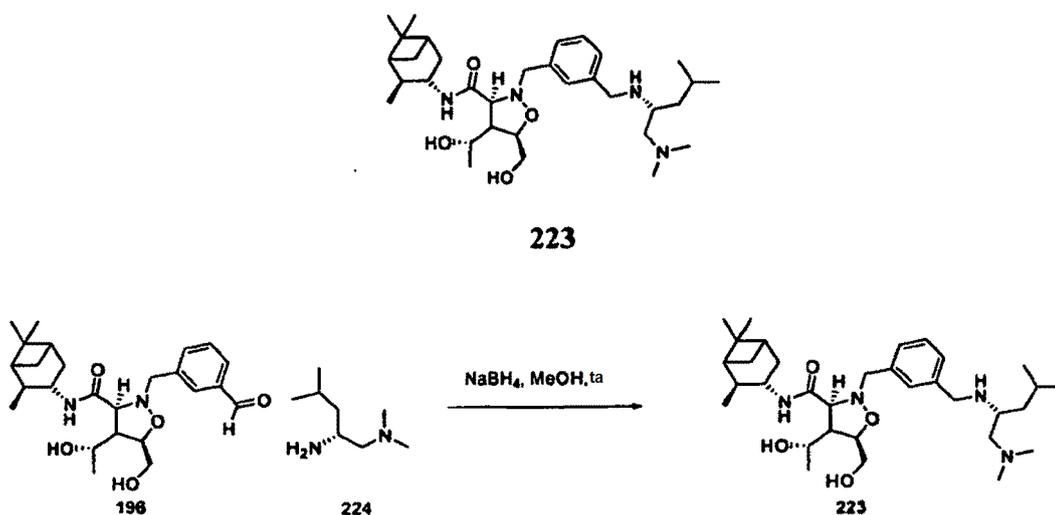
10 A una solución de **67** en bruto (25 mg) y metilamina 2,0 M en THF (74  $\mu\text{l}$ ) en DMF (700  $\mu\text{l}$ ) se le añadió HBTU (30 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (800  $\mu\text{l}$ ) y se purificó por HPLC. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó **220** en forma de un sólido de color blanco, 14 mg. EM (IEN(+)) m/e 550,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 166



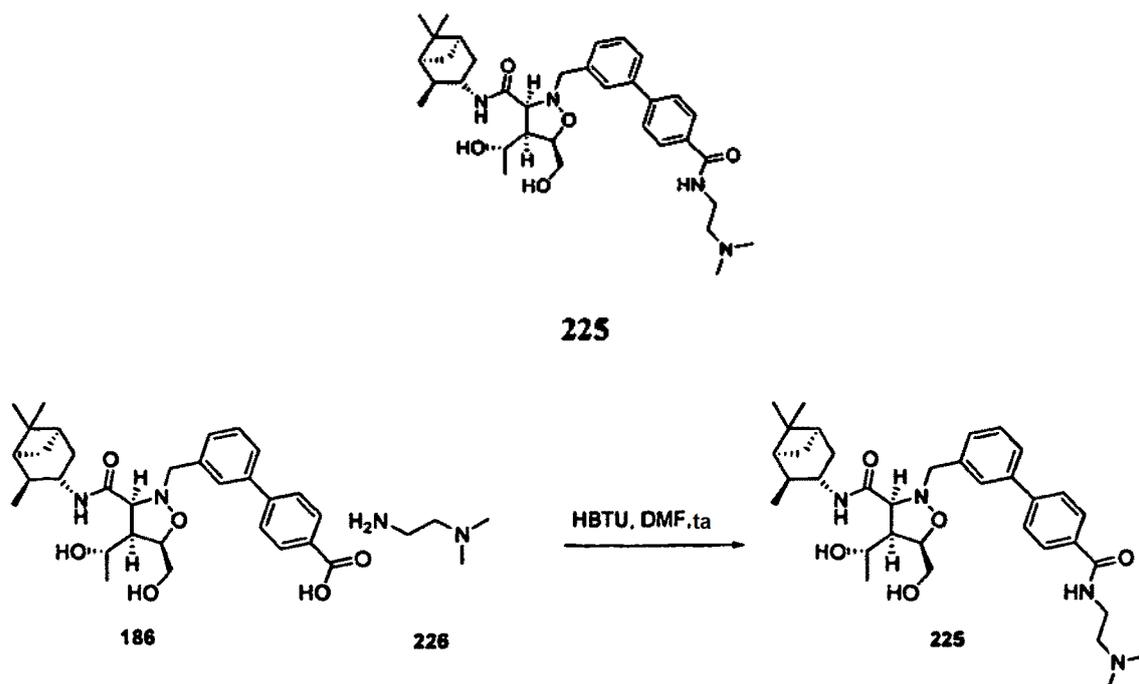
- 5 A una solución en DCM (17 ml) de **196** (0,65 mmol) a 0°C se le añadió en una porción **222** (0,92 mmol) seguido de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,30 mmol). La solución se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h; se diluyó con agua (20 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en THF (15 ml) y se sometió a purificación por cromatografía de fase inversa sobre columna **C18** y acetonitrilo al 40 %/agua que contenía ácido fórmico al 0,01 %, proporcionando el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 607,7 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 167



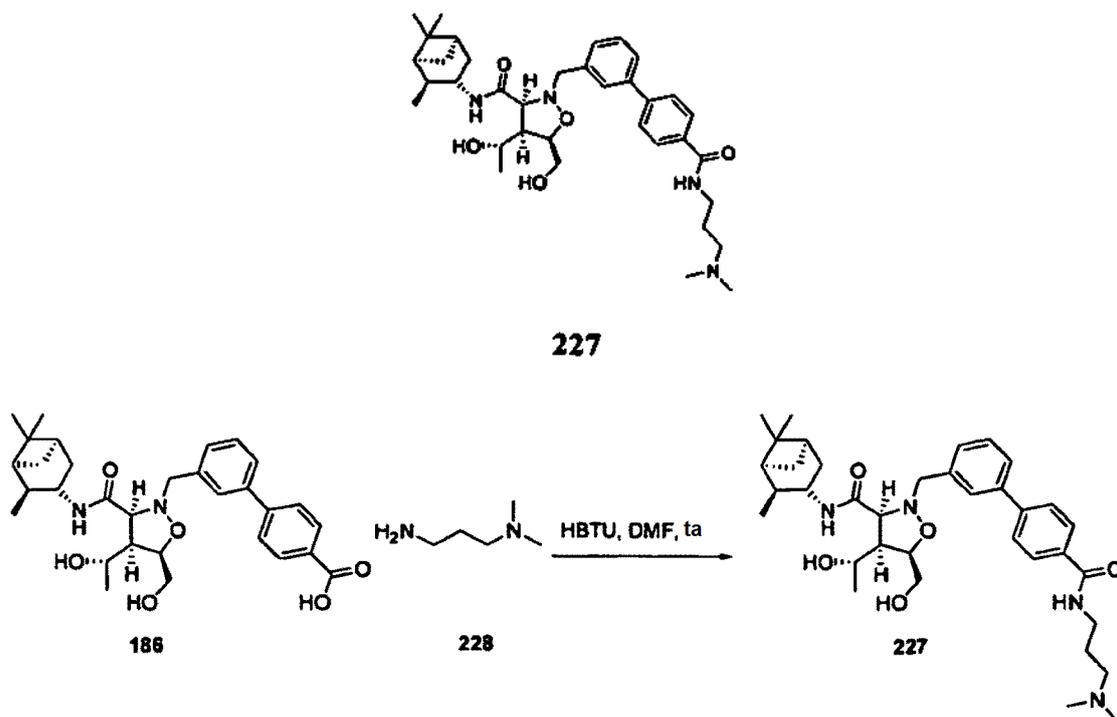
- 15 A una solución en MeOH (0,5 ml) de **196** (0,03 mmol) se le añadió **224** (0,05 mmol). Esta solución se agitó durante 2 h a t.a. antes de que se añadiera en una porción NaBH<sub>4</sub> (0,07 mmol). La solución se mantuvo a t.a. durante 1 h; se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 20 %/agua que contenía ácido fórmico al 0,01 %, proporcionando el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 573,8 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 168



5 A una solución en DMF (0,5 ml) del ácido **186** (0,028 mmol) a t.a. se le añadieron la *N,N*-dimetiletilendiamina **226** (0,11 mmol) y HBTU (0,084 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml), el producto orgánico se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 10 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando el producto deseado.

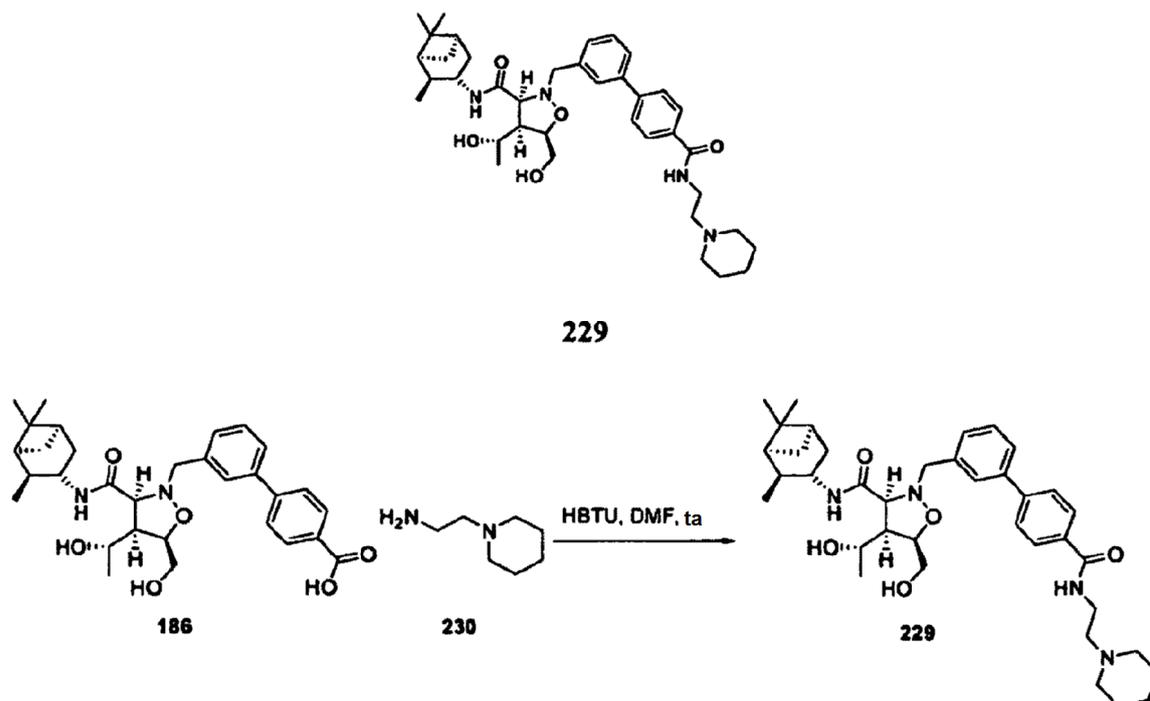
## Ejemplo 169



10 A una solución en DMF (0,5 ml) del ácido **186** (0,028 mmol) a t.a. se le añadieron la *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina **228** (0,11 mmol) y HBTU (0,084 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con

EtOAc (1 ml), los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 10 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando el producto deseado.

### Ejemplo 170

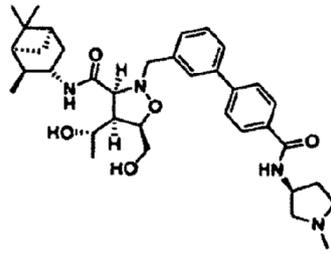


5

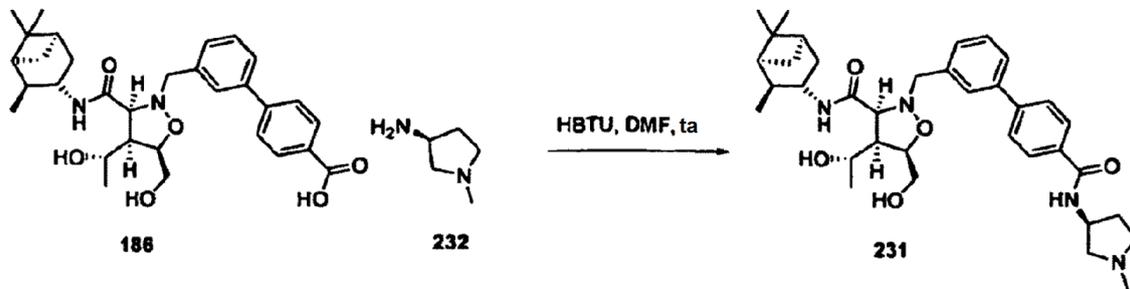
A una solución en DMF (0,5 ml) del ácido **186** (0,028 mmol) a t.a. se le añadieron la 1-(2-aminoetil)piperidina **230** (0,11 mmol) y HBTU (0,084 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml), los extractos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 10 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando el producto deseado.

10

## Ejemplo 171



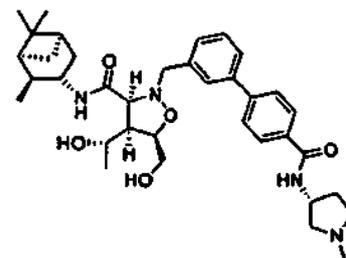
231



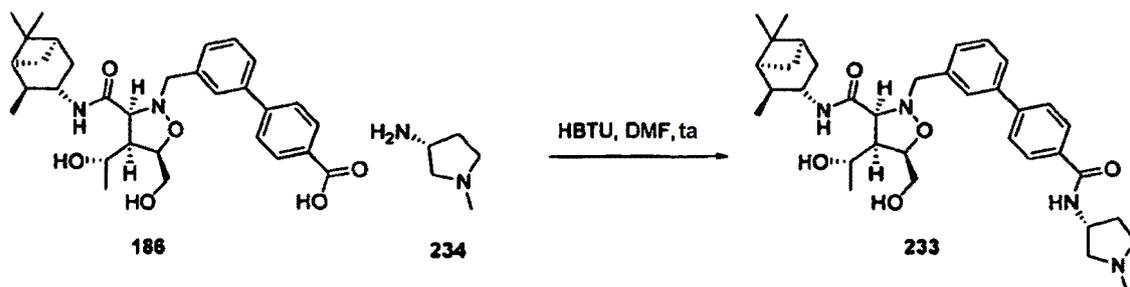
5

A una solución en DMF (0,5 ml) del ácido **186** (0,028 mmol) a t.a. se le añadieron la (S) *N*-metil-3-aminopirrolidina **232** (0,11 mmol) y HBTU (0,084 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (1 ml), la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 10 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 619,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 172



233

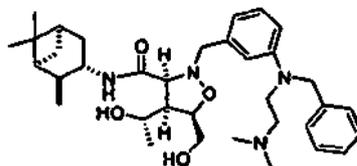


10

A una solución en DMF (0,5 ml) del ácido **186** (0,028 mmol) a t.a. se le añadieron la (R) *N*-metil-3-aminopirrolidina **234** (0,11 mmol) y HBTU (0,084 mmol). La solución se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con

EtOAc (1 ml), la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 y acetonitrilo al 10 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando el producto deseado.

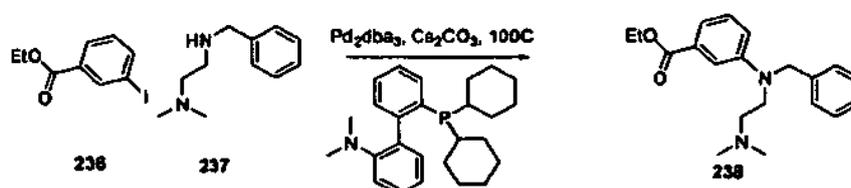
### Ejemplo 173



**235**

5

#### Parte A

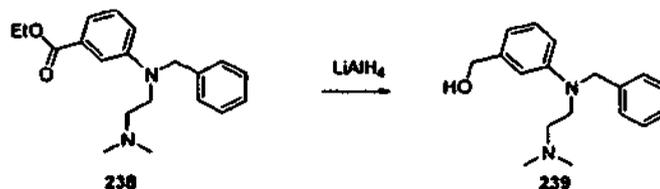


Se mezclaron juntos 3-yodobenzoato de etilo (20 g, 0,077 mol), N-bencil-*N,N*-dimetiletilendiamina (18 g, 1,4 equiv.),  $\text{Pd}_2\text{DBA}_3$  (3,3 g, 5 %),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (33 g, 1,4 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (2,9 g, 10 %) en un matraz seco en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Al matraz se le añadieron dioxano (45 ml) y trietil amina. La mezcla de reacción se purgó en una atmósfera de argón durante 5 min antes del calentamiento a 100 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. La mezcla en bruto se concentró, dando una mezcla en bruto de 32 g. El análisis por CL-EM mostró el producto deseado. La purificación (hexano, al 20 % seguido de EtOAc al 60 % en una mezcla de hexano y acetato de etilo) proporcionó el producto deseado de 10 g.

10

15

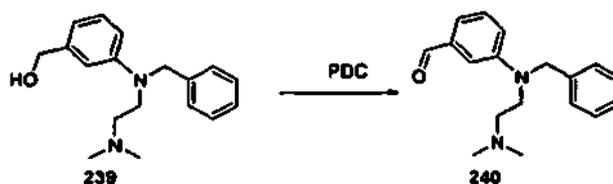
#### Parte B



El compuesto **238** se disolvió en 30 ml de THF, y se añadió LAH (18 ml, 1 M, 0,6 equiv.) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a ta. Después de 5 h, la reacción se interrumpió con agua (5 ml), se lavó/extrajo con acetato de etilo, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró, dando un producto en bruto de 8 g. La purificación sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en mezcla de hexano y acetato de etilo, seguido de MeOH al 5 % en DCM) proporcionó el producto deseado de 6 g

20

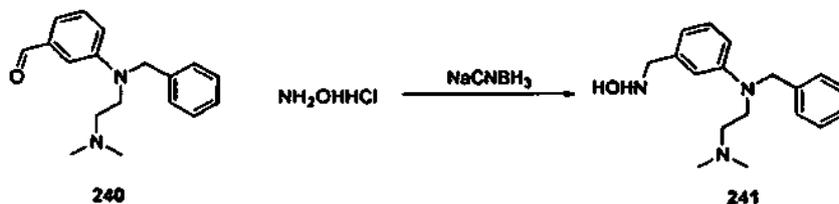
#### Parte C



25

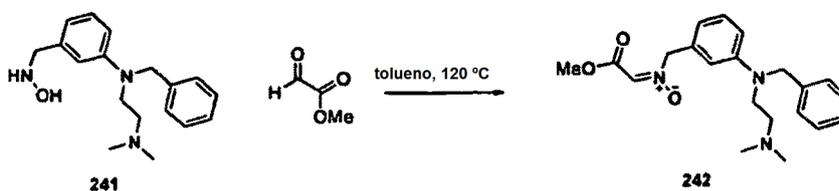
El compuesto **239** se disolvió en DCM (20 ml). A la solución se le añadió PDC (16 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se concentró y se purificó sobre gel de sílice (DCM, MeOH al 5 % en DCM), dando el producto deseado de 2,8 g más 3 g de alcohol de partida.

## Parte D



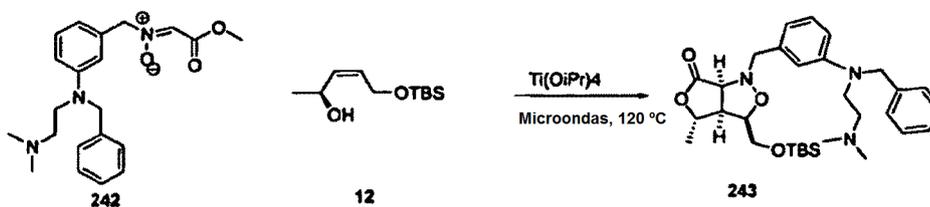
- 5 A una solución de bencilaldehído **240** (2,8 g) en MeOH-THF (3:1, 40 ml) se le añadió en una porción una solución acuosa de hidroxilamina (0,9 g en 3 ml de agua). El pH se ajustó a 9 con KOH 6 N y se agitó a t.a. durante 2 h, después de la desaparición del aldehído por TLC. A la solución se le añadió NaBH<sub>3</sub>CN (2 equiv.). El pH de la solución se ajustó a pH 2-3 usando HCl en MeOH (20 VN) y la solución se dejó en agitación durante una noche. Después, se basificó con KOH 2 N a un pH de 11, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces), se secó y se concentró al vacío, proporcionando 2,8 g de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

## Parte E



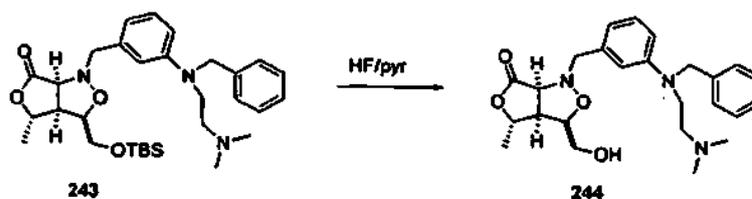
- 10 El compuesto **241** y glioxilato de metilo éster (1 g) se disolvieron en 100 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se concentró, dando 15 ml para la siguiente etapa.

## Parte F



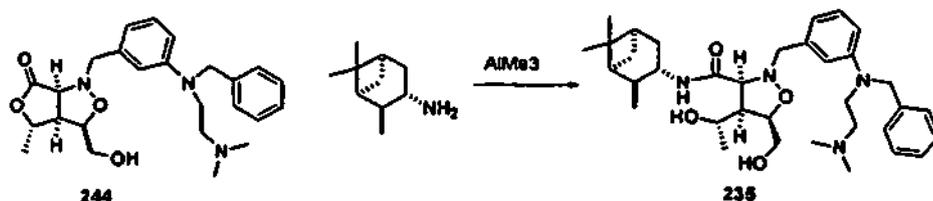
- 15 La solución en tolueno de **242** de la etapa anterior se dividió entre 5 viales (3 ml cada uno). A cada vial se le añadieron 0,4 g de TBS alcohol alílico **12** y 0,6 g de isopropóxido de titanio. Las mezclas se calentaron a 140 °C durante 10 min en un microondas. Las mezclas de reacción se enfriaron a t.a. y se combinaron. A las fracciones combinadas se le añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 3 % en DCM) proporcionó un producto parcialmente puro de 900 mg.
- 20

## Parte G



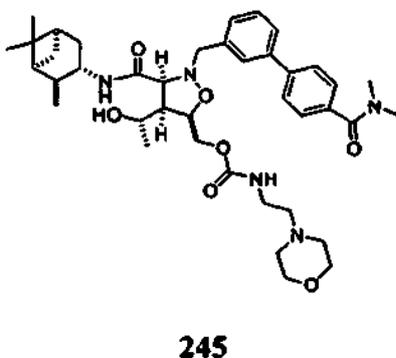
- 25 El producto parcialmente puro de la etapa anterior **243** (0,90 g) se disolvió en 3 ml de THF seco; se añadió gota a gota HF-Pir (0,5 ml). Después de 1 h, la mezcla se concentró al vacío, dando 180 mg del producto deseado más una impureza principal (inseparable en la columna).

## Parte H

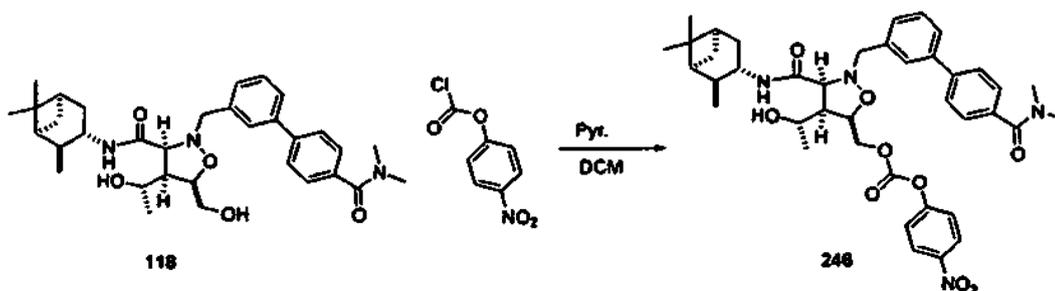


Se disolvió isopinocampfenilamina (0,18 g, 0,41 mmol) 3 ml de DCM seco, y a la solución se le añadió gota a gota  $\text{Al}(\text{Me})_3$  (2 M, 0,41 ml, 0,82 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. El compuesto **244** se disolvió en 1 ml de DCM, y la solución resultante se añadió lentamente a la solución de amina y  $\text{Al}(\text{Me})_3$ . La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h, después se diluyó con DCM (25 ml), una solución acuosa de sal de Rochelle (5 ml) (tartrato potásico sódico) y la mezcla de dos fases se agitó a t.a. durante 2 h. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando un producto en bruto de 80 mg. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM, MeOH al 2 % en DCM, MeOH al 5 % en DCM) proporcionó el producto deseado de 40 mg. EM (IEN(+)) m/e 593,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 174 (no de acuerdo con la invención)**

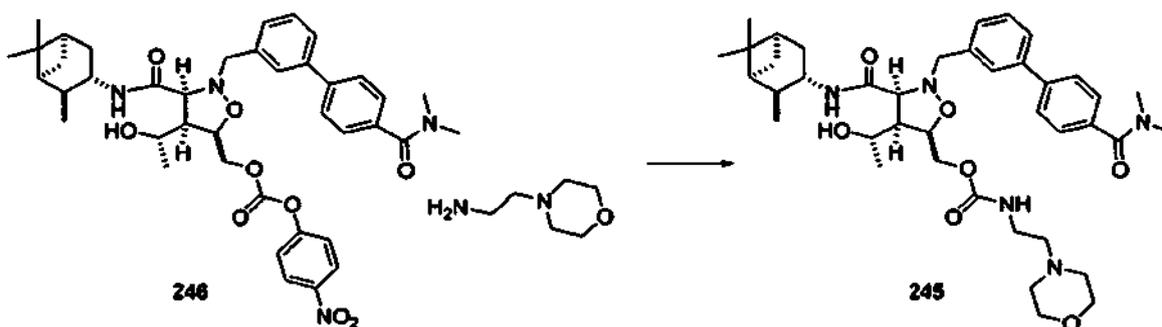


Parte A



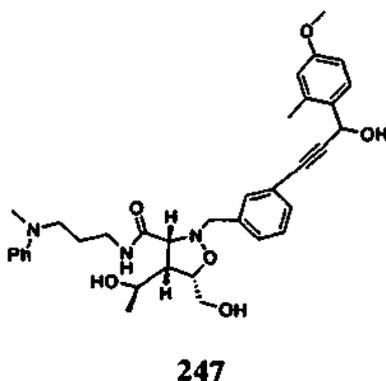
15 Se disolvió cloroformato de p-nitrofenilo (40 mg) en 2 ml de DCM y piridina (20  $\mu\text{l}$ , xx mmol, xx equiv.). La suspensión de color blanco resultante se enfrió a 0 °C y se trató con **118** (80 mg, xx mmol, xx equiv.) en 1 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, dando 77 mg de producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida (10:1 a 1:2 de Hexanos/ EtOAc) proporcionó el producto deseado de 60 mg.

Parte B



El compuesto **246** (8 mg) y la morfolina amina (6 mg, 4 equiv.) se disolvieron en 1 ml de DCM, y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice. (EtOAc a 10:1 de EtOAc-MeOH) proporcionó el producto puro de 7 mg. EM (IEN(+)) m/e 720,6 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 175

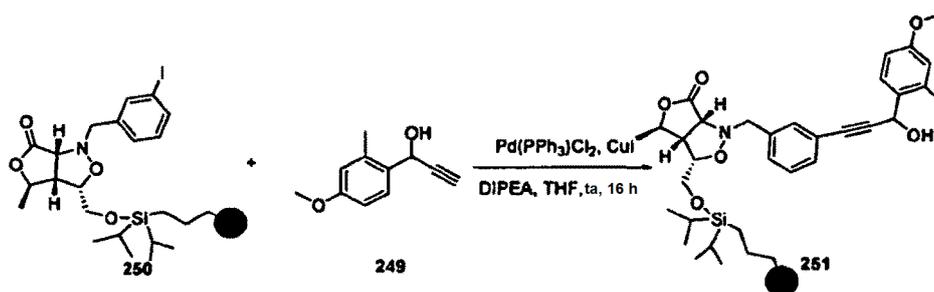


### Parte A



10 Se enfrió bromuro de etinilmagnesio (0,5 M, 8 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. El aldehído **248** (0,4 g) se disolvió en 3 ml de THF seco en una atmósfera de N<sub>2</sub> y la solución se añadió gota a gota al reactivo de Grignard. La mezcla se agitó a 0 durante 10 min y después a t.a. durante 4 h. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. para interrumpir la reacción y se usó EtOAc para extraer el producto deseado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron, dando el producto deseado 0,41 g.

### Parte B

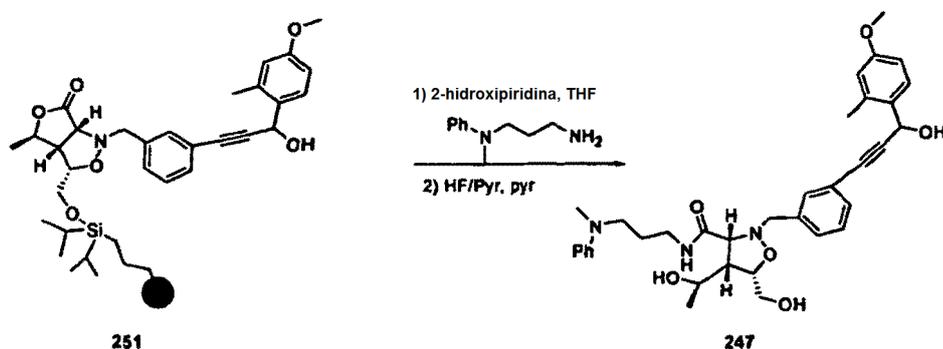


15 La isoxazolidina **18** se cargó sobre linternas de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 29, parte A.

20 En un vial de vidrio tres linternas **250** (nivel de carga de 18 μmol/linterna) se secaron al vacío (18 h) y después se purgaron con nitrógeno. A este vial se le añadieron secuencialmente DMF (xx ml) diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (63 mg, 2 equiv.) y yoduro de cobre (26 mg, 3 equiv.) seguido de DIPEA (0,3 ml, 40 equiv.). El alcohol propargílico **249** (0,32 g, xx mmol, 40 equiv.) se disolvió en 2 ml de DMF seca y se añadió al vial. El vial se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h y el exceso de reactivo se decantó. Las linternas se lavaron con DMF, THF. 3:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3:1 de THF/IPA, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las linternas se transfirieron a un matraz de fondo redondo y el disolvente restante se evaporó a presión reducida. Las linternas se secaron a alto vacío durante una noche.

25 El producto se escindió a partir de la linterna con 20 ul de HF/Pir en 200 ul de THF seguido de 100 ul de TMSOMe, proporcionando el producto deseado.

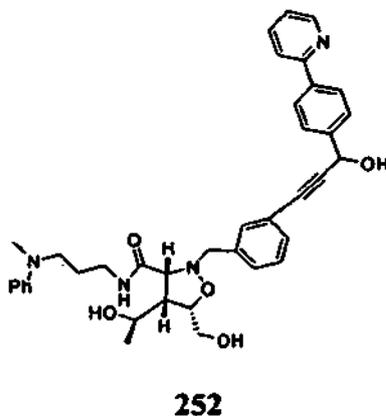
## Parte C



Se añadieron **251** (2 Linternas) a un matraz de fondo redondo pequeño purgado con nitrógeno seguido de THF (2 ml), 2-hidroxi piridina (40 mg, 10 equiv.) y amina (660 mg, 100 equiv.). El matraz de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. El exceso de reactivo se decantó, las linternas se lavaron con DMF, THF. 3:1 de THF/H<sub>2</sub>O, 3:1 de THF/IPA, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se transfirieron a un matraz de fondo redondo. El disolvente restante se evaporó a presión reducida durante una noche.

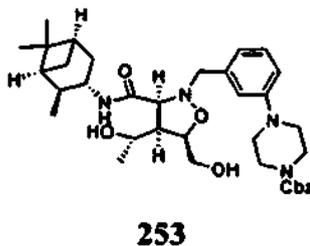
El producto se escindió de las linternas con HF/Pir (80  $\mu$ l) en THF (400  $\mu$ l) seguido de 1 ml de TMSOMe, proporcionando 4 mg de producto. Los análisis por CL-EM y RMN mostraron el producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 602,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 176

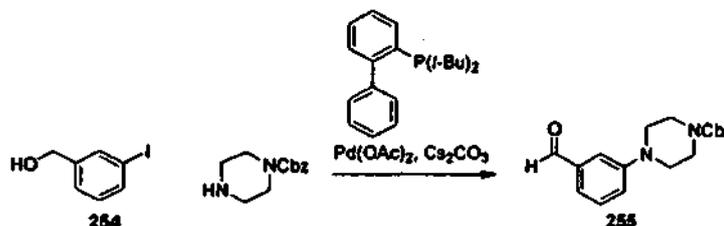


El compuesto **252** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 186, usando 4-(piridin-2-il)benzaldehído en lugar de 4-metoxi-2-metilbenzaldehído. EM (IEN(+)) m/e 635,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 177

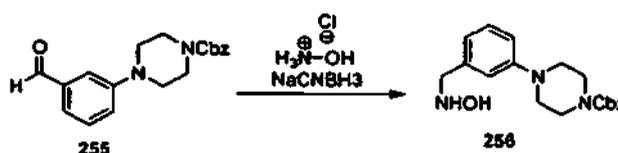


## Parte A



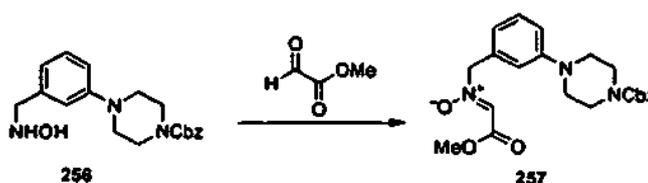
Se combinaron *N*-Cbz piperazina (8,24 g, 37,4 mmol), 3-yodobencil alcohol **265** (7 g, 29,9 mmol), 2-bis(terc-butil)fosfino-bifenilo (1,8 g, 6,0 mmol), acetato de paladio (1,34 g, 6,0 mmol) y carbonato de cesio (14,6 g, 44,9 mmol) con benceno (72 ml) a temperatura ambiente. Esta mezcla se purgó con argón y se calentó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (40 ml); la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con EtOAc (2 x 20 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4:1 de Hex/EtOAc), proporcionando **255** (2,29 g, 24 %) en forma de un semi-sólido de color amarillo claro.

## 10 Parte B



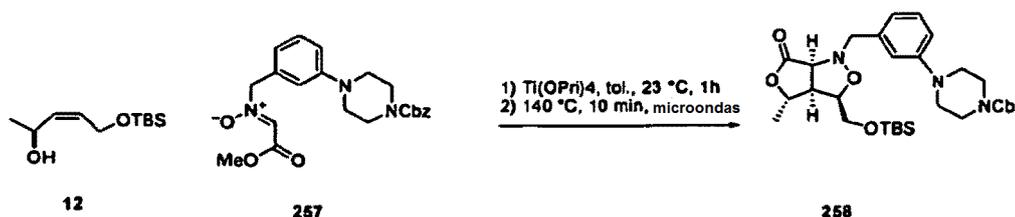
A una solución agitada de aldehído **255** en MeOH (100 ml) y THF (40 ml) se le añadió gota a gota a 15 °C durante 2 min una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (5 ml). Esta solución se agitó a 15 °C durante 0,5 h, momento en el que el análisis por TLC (gel de sílice, Hex/EtOAc, 2:1) mostró que no quedaba material de partida. El pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N (14 ml) y se añadió en una porción NaCNBH<sub>3</sub> (1,5 g). A la reacción se le añadió gota a gota una solución de HCl en MeOH (6 M, 14 ml), que se había enfriado a 0 °C, hasta que el pH alcanzó 2-4. El baño de refrigeración se retiró después de que se completara la adición de HCl, y la reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La reacción se determinó que estaba completa después de 16 h. (TLC gel de sílice, Hex/EtOAc, 2:1); y el pH se ajustó a 8 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (40 ml). Se añadió DCM/H<sub>2</sub>O (1:1, 400 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, dando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,4 g, >100 %).

## Parte C



Se combinaron hidroxilamina **256** (5,1 g, 15 mmol) y glioxilato de metilo (1,3 g, 15 mmol) con tolueno anhidro (100 ml). Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando el producto deseado (6,2 g, 100 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo.

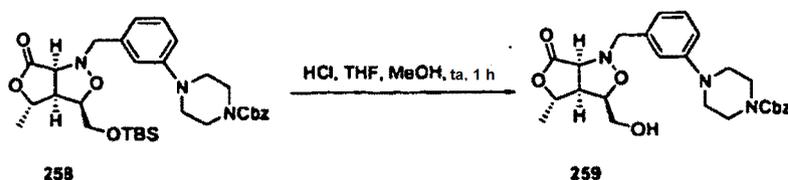
## Parte D



A alcohol alílico **12** (3,2 g, 15 mmol) y nitrona **257** (6,2 g, 15 mmol) en tolueno anhidro (40 ml) se le añadió gota a gota Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> durante 3 min a temperatura ambiente. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

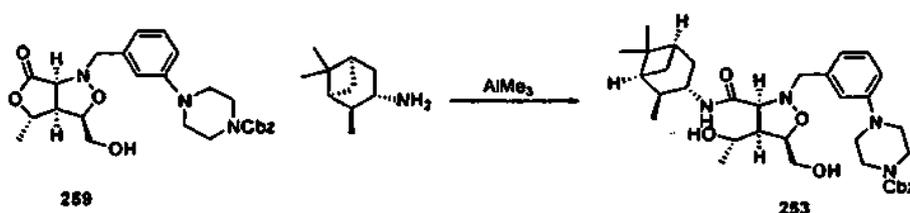
Después, la solución se transfirió a 8 recipientes para microondas (~6 ml/recipiente); cada recipiente se calentó individualmente a 140 °C en un horno microondas durante 10 min. Las soluciones se combinaron, se diluyeron con 200 ml de EtOAc y 3-(dimetilamino)-1,2-propanodiol (3,6 g, 30,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 14 h. La purificación del producto en bruto usando cromatografía sobre gel de sílice Hex/EtOAc (3:1) proporcionó el producto deseado (3,4 g, 38 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

#### Parte E



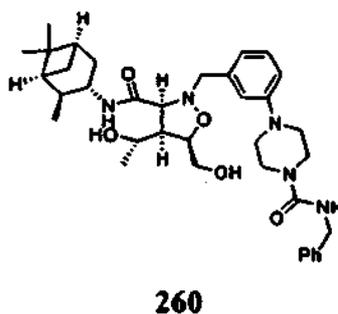
A una solución en MeOH (20 ml) de **258** (3,4 g, 5,7 mmol) a temperatura ambiente se le añadió en cuatro porciones 1:1 de HCl/MeOH (8 ml) durante 5 min. Esta solución se agitó durante 1 h, momento en el que el análisis por TLC indicó la desaparición del material de partida. Con agitación vigorosa se añadió en cinco porciones  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. (100 ml) durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{NaSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25:1 de DCM/MeOH), proporcionando el producto deseado (2,45 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo.

#### Parte F

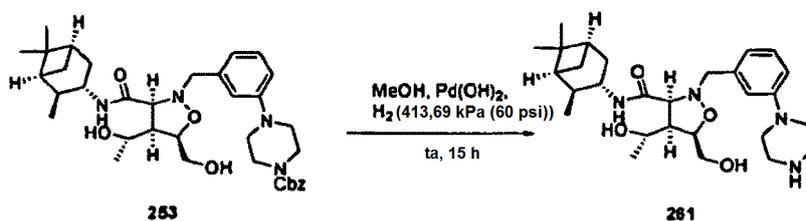


Se disolvió (+)-isopinocampenilamina (0,2 mmol) en 0,3 ml de DCM a ta, se añadió trimetilaluminio (2,0 M en hexano, 0,2 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió una solución en DCM (0,2 ml) de **259** (0,1 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La solución se diluyó con 15 ml de sal acuosa sat. de Rochelle. Esta mezcla se agitó durante 2 h hasta que apareció una mezcla bifásica. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 15 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, dando el producto deseado (60 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN(+)) m/e 635,4 (M+H)<sup>+</sup>.

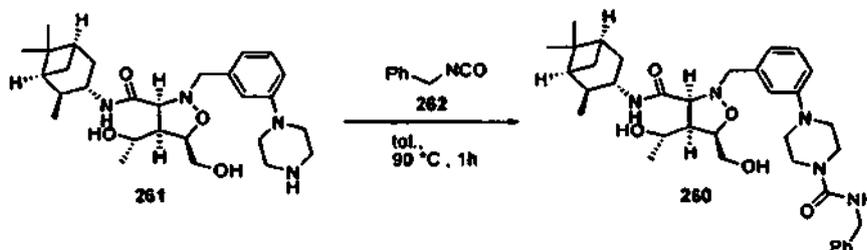
#### Ejemplo 178



25

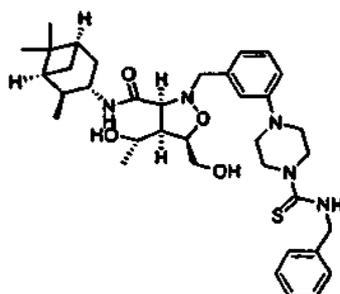


- 5 El compuesto **253** (2,1 g, 3,3 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió a un recipiente de vidrio de pared fina diseñado para equipar un aparato de hidrogenólisis Parr seguido de una suspensión de hidróxido de paladio (850 mg) en metanol (20 ml). El recipiente se puso en el aparato de hidrogenólisis y se sometió a una serie de ciclos de desprendimiento de gas y purga de hidrógeno usando vacío y gas hidrógeno para retirar cualquier oxígeno en el disolvente. Después, el recipiente se llevó a 413,69 kPa (60 psi) con gas hidrógeno durante 15 h con agitación. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (30:1, 20:1 después 10:1), dando el producto deseado (1,1 g, 66 %) en forma de una espuma de color amarillo claro.

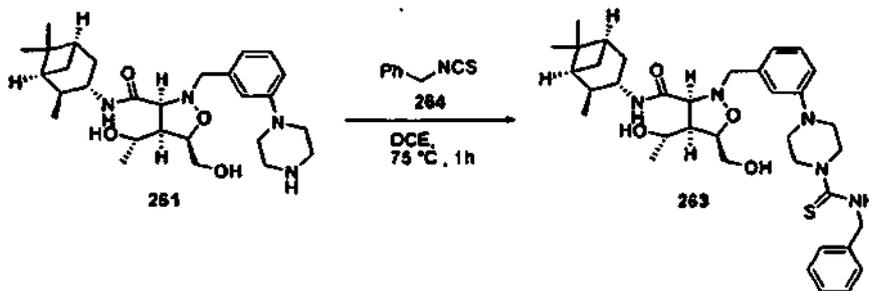


- 10 Se combinaron **261** (25 mg, 0,05 mmol) y isocianato de bencilo **262** (7 mg, 0,05 mmol) con 0,3 ml de tolueno anhidro y se calentaron a 90 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 40:1 de DCM/MeOH, dando el producto deseado (10 mg, 33 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN(+)) m/e 634,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 179



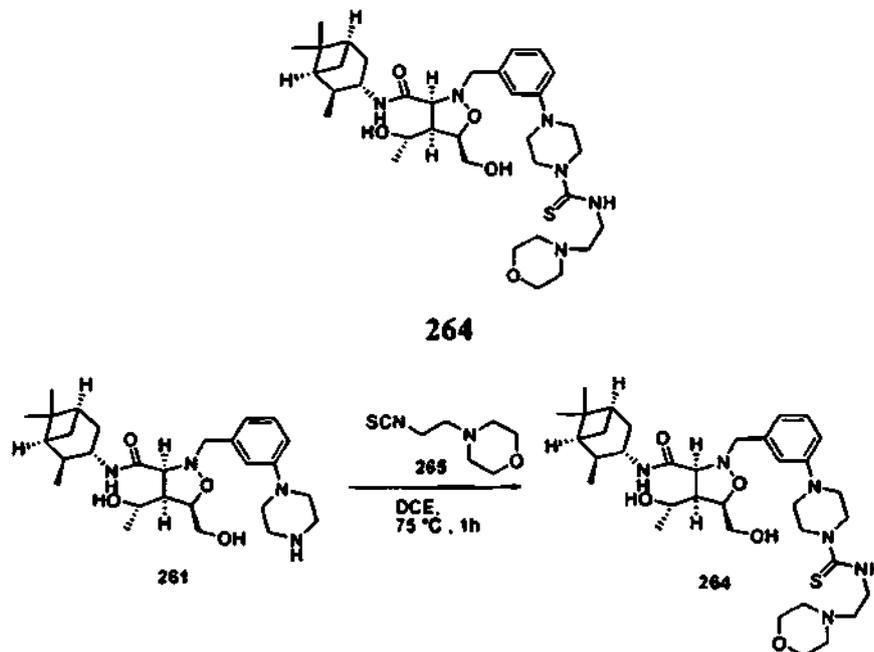
**263**



15

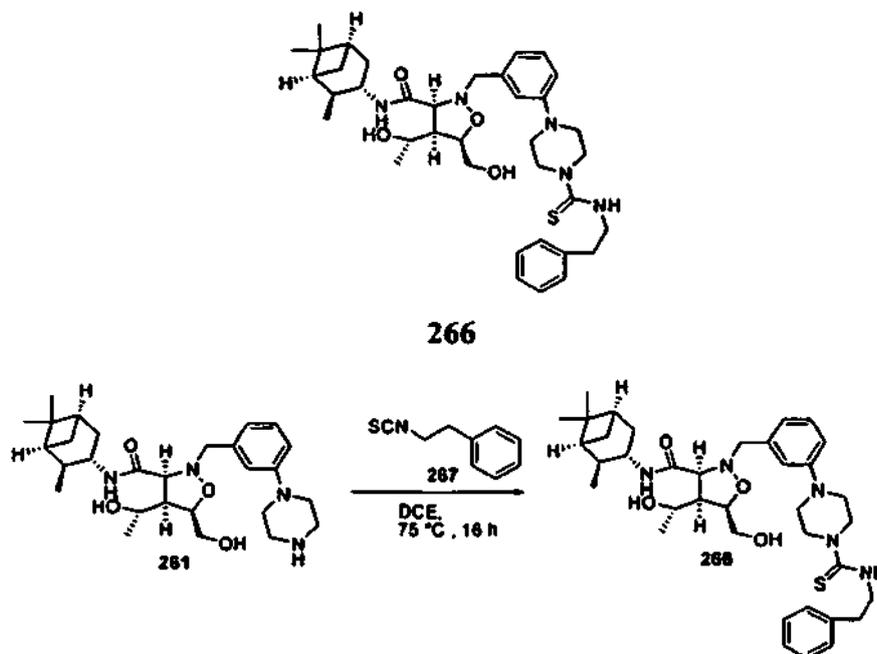
El compuesto **263** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 189 en usando **264** en lugar de **262**. Rendimiento del 36 %. EM (IEN(+)) m/e 650,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 180



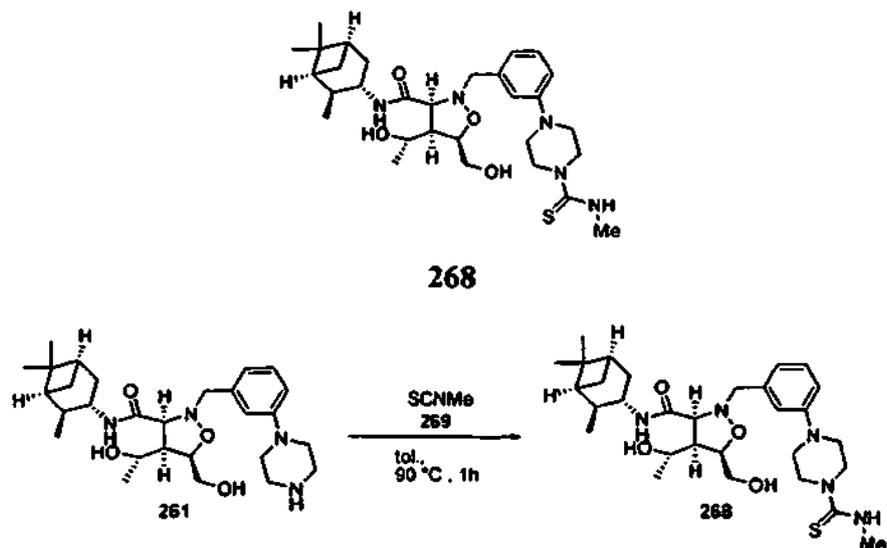
5 El compuesto **264** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 189 en usando **265** en lugar de un rendimiento del 262,34 %. EM (IEN(+)) m/e 673,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 181



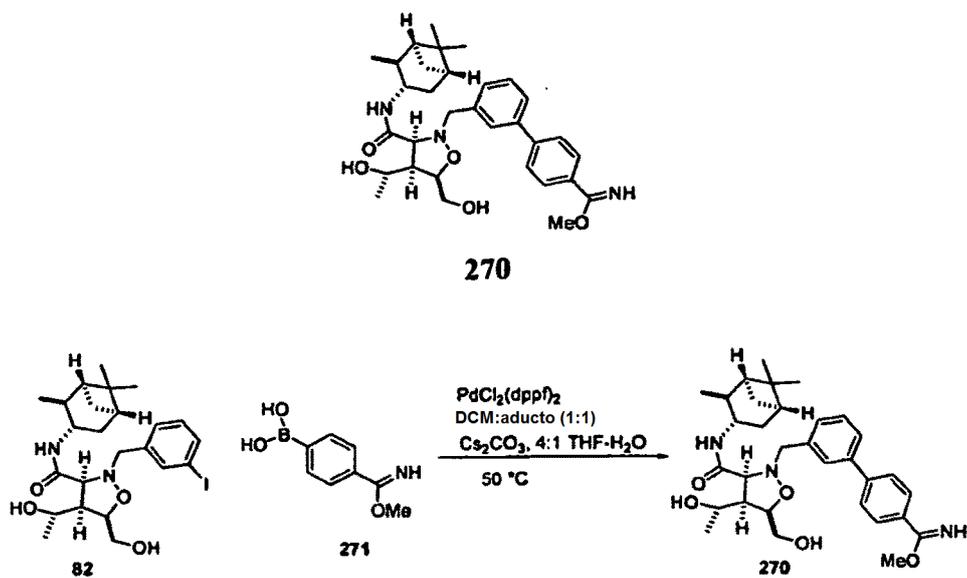
10 El compuesto **266** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 189 en usando **267** en lugar de **222**. Rendimiento del 30 %. EM (IEN(+)) m/e 664,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 182



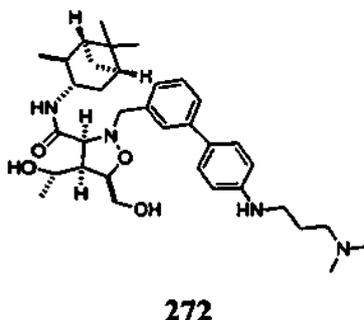
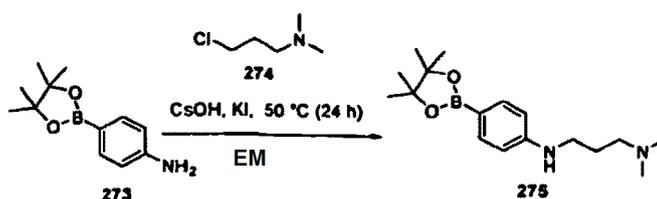
El compuesto **268** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **189**, usando **269** en lugar de **262**. Rendimiento del 35 %. EM (IEN(+)) m/e 574,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 183

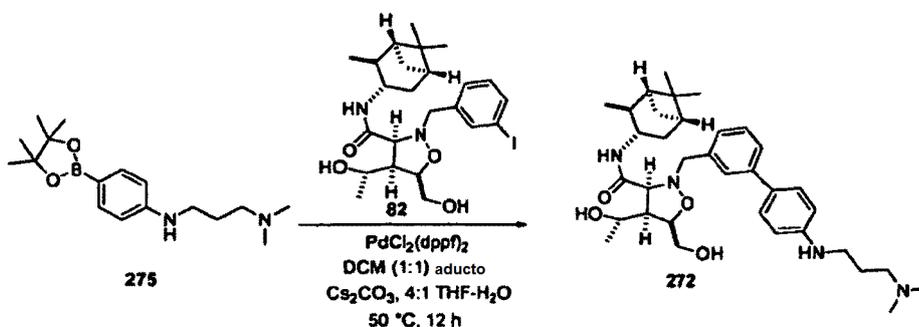


Se combinaron yoduro de arilo **82** (0,03 mmol), ácido borónico **271** (0,03 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, 1:1 de DCM:aducto (0,006 mmol), carbonato de cesio (0,03 mmol) con 4:1 de THF-H<sub>2</sub>O (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después, esta mezcla se desgasificó (congelación/bombeo/descongelación x 3). Después, se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 50 °C y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando biarilo (rendimiento del 75 %). EM (IEN(+)) m/e 550,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 184

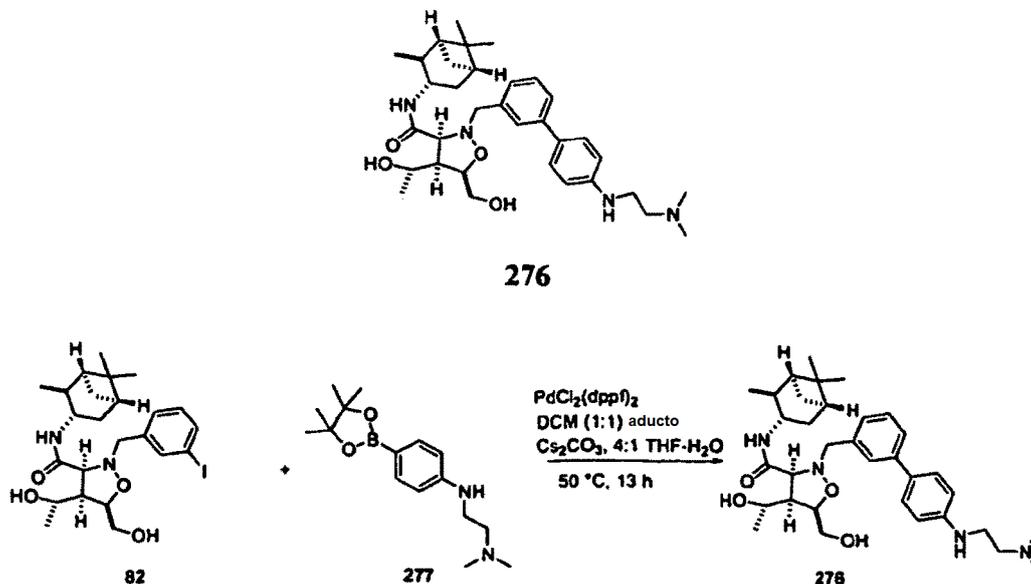
Parte A

- 5 Se combinaron **273** (300 mg, 1,0 mmol), cloruro de alquilo **274** (2 g, 14 mmol), hidróxido de cesio (200 mg, 1,0 mmol), KI (un cristal) y 4 Å de tamices moleculares (500 mg) con 1,5 ml de DMF anhidra. Esta mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de EtOAc. Los sólidos se retiraron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25:1 de DCM/MeOH), dando bariilo (8,5 mg, 2 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Parte B

- 15 Se combinaron **82** (15 mg, 0,03 mmol), **275** (8 mg, 0,03 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, 1:1 de DCM:aducto (5 mg, 0,006 mmol), carbonato de cesio (9 mg, 0,03 mmol) con 4:1 de THF-H<sub>2</sub>O (0,3 ml) a temperatura ambiente. Después, esta mezcla se desgasificó (vacío/purga con argón 3 x) y se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 50 °C y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15:1 de DCM-MeOH), dando **272** (5 mg, 31 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN(+)) m/e 593,6 (M+H)<sup>+</sup>.

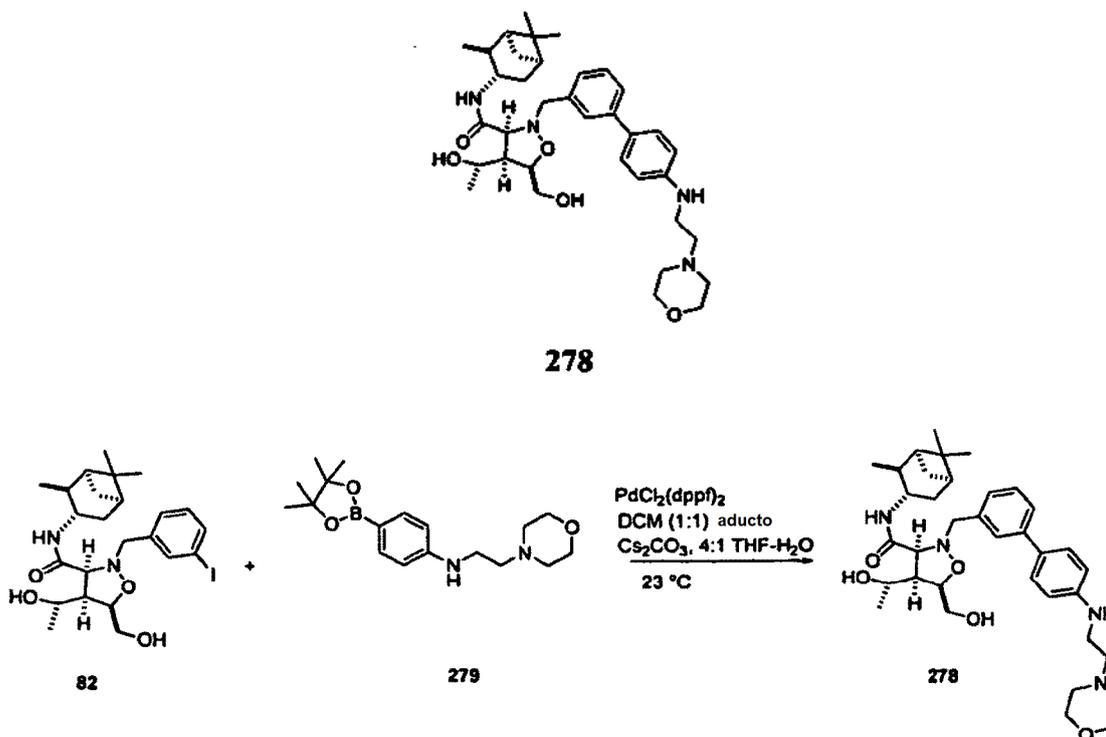
## Ejemplo 185



El compuesto **277** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Parte A, ejemplo **184**; usando 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina en lugar de 2-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina.

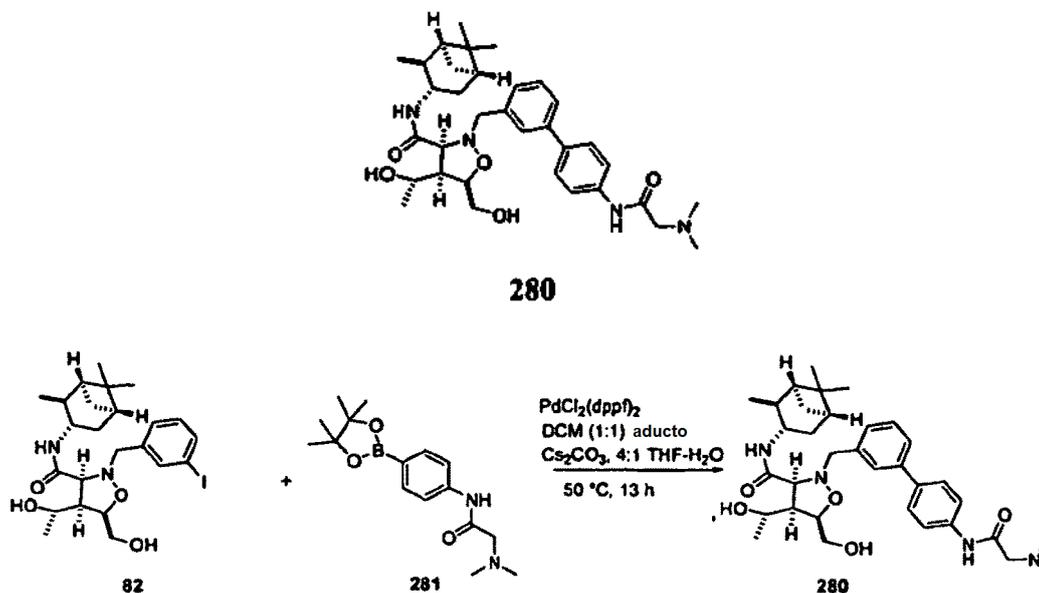
- 5 El compuesto **276** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 184, rendimiento del 38 %. EM (IEN (+)) m/e 579,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 186



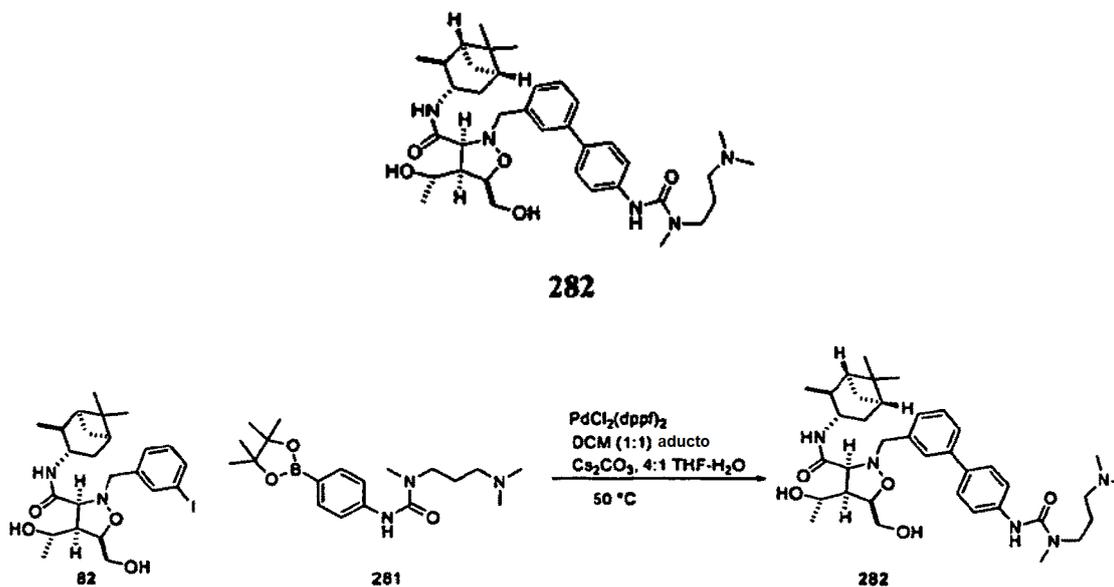
- 10 El compuesto **279** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 184, Parte A. Usando 4-(2-cloroetil)morfolina en lugar de 2-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina. El compuesto **278** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 184, usando **279** en lugar de **275**, rendimiento del 23 %. EM (IEN(+)) m/e 621,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 187



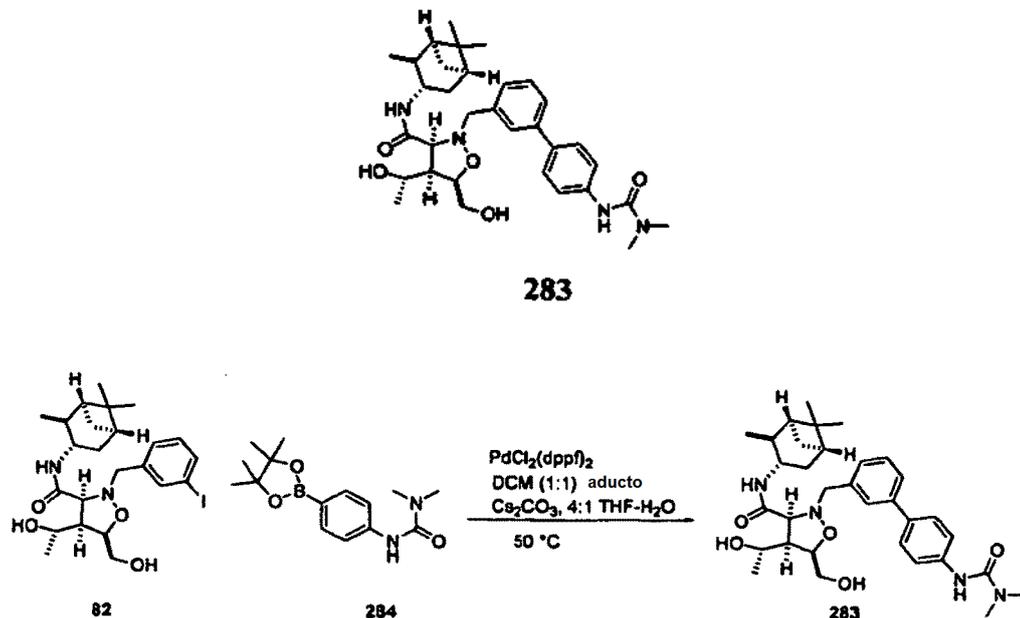
5 El compuesto **290** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando éster borónico **281** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 15 %.

## Ejemplo 188



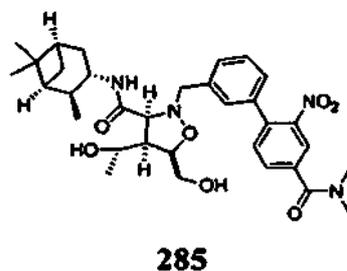
10 El compuesto **82** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando éster borónico **281** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 70 %. EM (IEN(+)) m/e 650,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 189

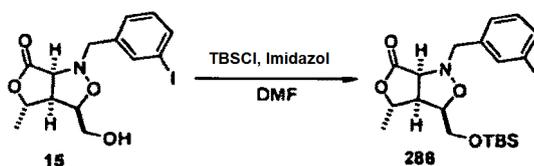


5 El compuesto **82** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 183, usando éster borónico **284** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/e 579,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 190

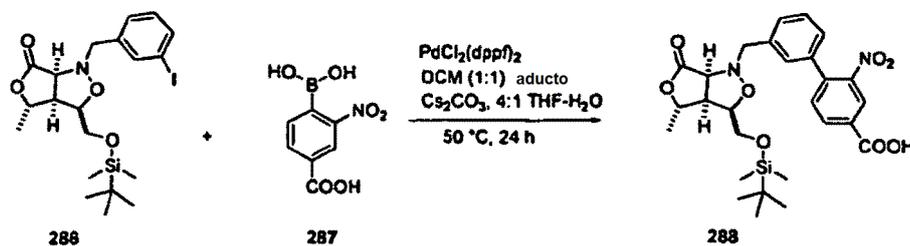


## Parte A



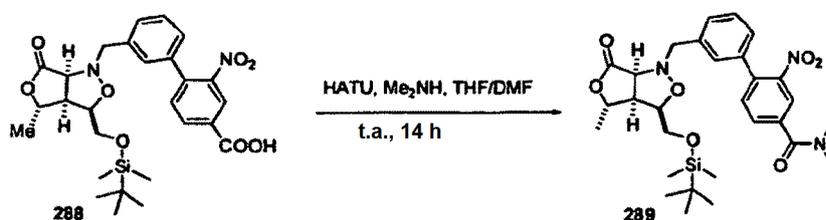
10 Se añadió **15** (1 mmol) a DMF anhidra (1 ml) seguido de TBSCl (1,6 mmol) e imidazol (2,0 mmol). Esta solución se agitó en una atmósfera de argón durante 8 h. Después, se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando **286** (98 %).

## Parte B



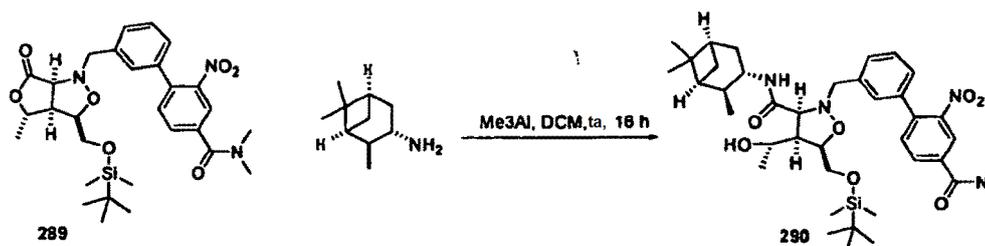
El compuesto **288** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 183, usando ácido borónico **287** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 56 %.

## 5 Parte C

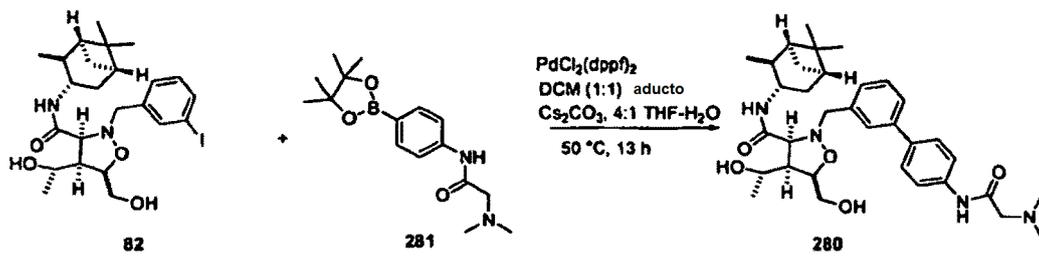


A una solución en DMF (2 ml) de **288** (0,33 g, 0,60 mmol) y HATU (0,68 g, 1,8 mmol) se le añadió dimetilamina en (2 M en THF 1 ml) a ta. Esta solución se agitó durante 14 h. Se repartió entre agua/EtOAc (1:1, 200 ml), la fase orgánica separada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM, después 2:1 de DCM/EtOAc), dando el producto deseado (Fr = 0,4, 4:1 de DCM/EtOAc, 67 mg, 20 %) en forma de un semi-sólido de color pardo.

## Parte D

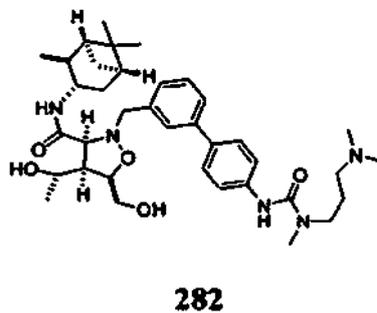


Se disolvió amina (30 mg, 0,2 mmol) en 0,3 ml de DCM; a t.a. se añadió una solución de trimetilaluminio hexanos (2,0 M, 0,1 ml); esta solución se agitó a t.a. durante 10 min; se añadió una solución en DCM (0,2 m) de la lactona **289** (56 mg, 0,1 mmol); la reacción se mantuvo a t.a. durante 16 h. Se diluyó con 15 ml; se añadió en una porción una solución ac. sat. de tartrato potásico sódico (Sal Rochelle) (15 ml). Esta mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 2 h hasta que se proporcionó una mezcla transparente bifásica. La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 15 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando SGC (1:1 de Hex-EtOAc), dando el producto deseado (40 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

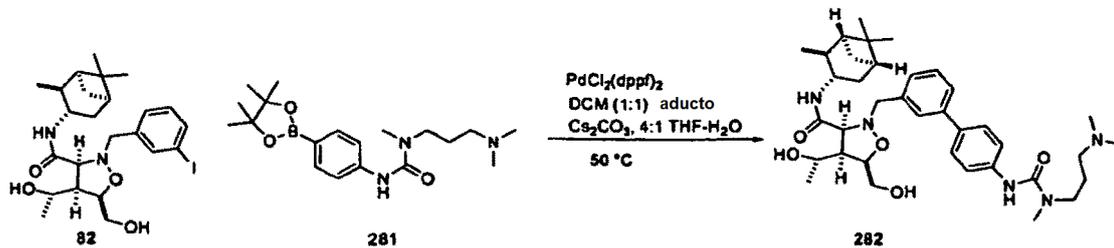


El compuesto **290** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando éster borónico **281** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 15 %.

#### Ejemplo 191

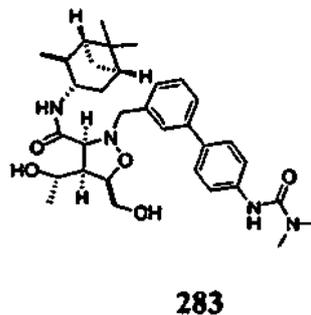


5

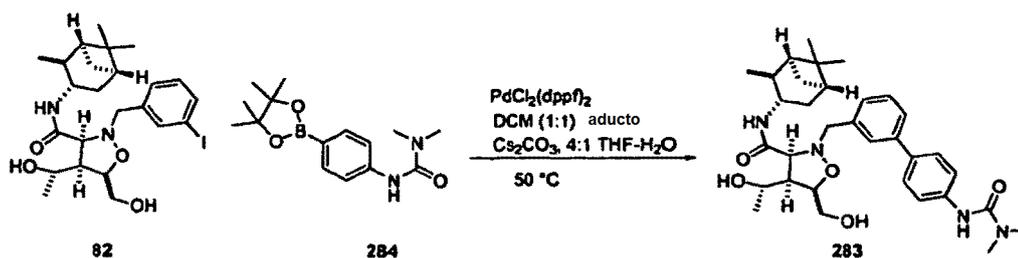


El compuesto **82** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando éster borónico **281** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 70 %. EM (IEN(+)) m/e 650,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 192

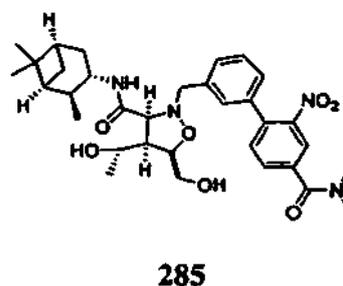


10



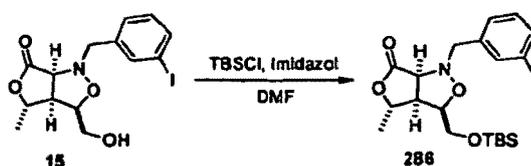
El compuesto **82** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando éster borónico **284** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 47 %. EM (IEN(+)) m/e 579,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 193



5

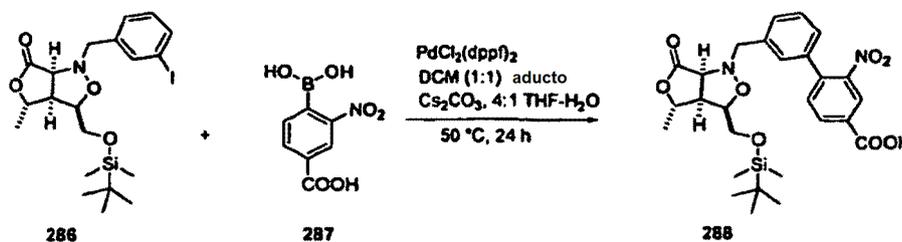
#### Parte A



Se añadió alcohol **15** (0,4 g, 1 mmol) a DMF (1 ml) seguido de TBSCl (0,24 g, 1,6 mmol) e imidazol (0,13 g, 2,0 mmol). Esta solución se agitó en una atmósfera de argón durante 8 h. Después, se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:29), proporcionando **286** (4,9 g, 98 %).

10

#### Parte B



El compuesto **288** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando ácido borónico **287** en lugar de ácido borónico **271**. Rendimiento del 56 %.

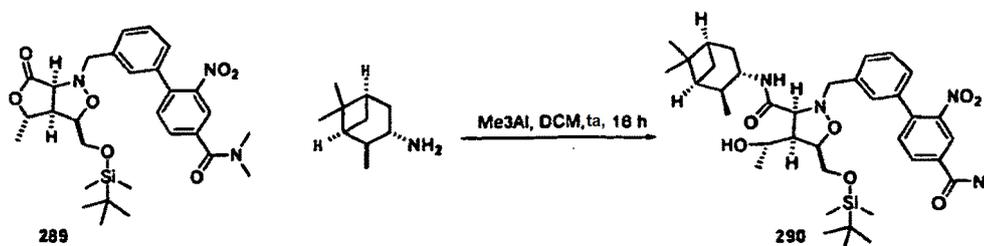
15

## Parte C



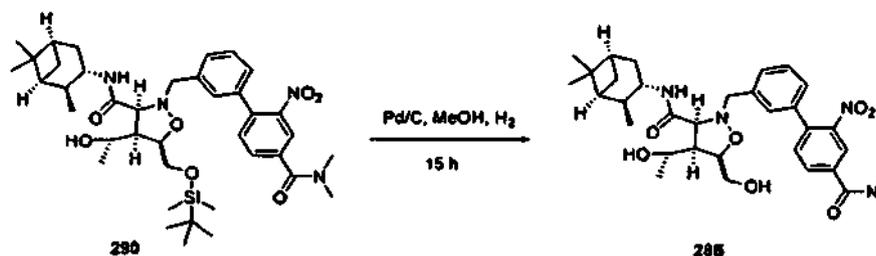
5 A una solución en DMF (2 ml) de **288** (0,33 g, 0,6 mmol) y HATU (0,68 g, 1,8 mmol) se le añadió dimetilamina en (1 ml en una solución 2 M de THF, 3,1 mmol). Esta solución se agitó a t.a. durante 14 h. Se diluyó con agua/EtOAc (1:1, 200 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ , 2:1), dando **289** (67 mg, 20 %) en forma de un semi-sólido de color pardo.

## Parte D



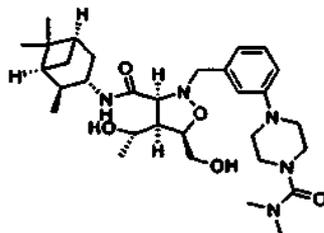
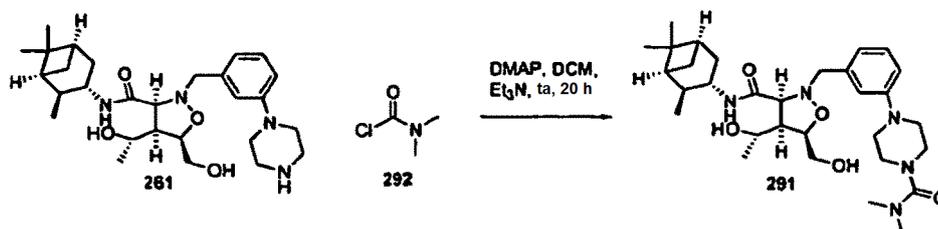
10 A una solución de (+) isopinocamefilamina (30 mg, 0,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 ml) se le añadió  $\text{AlMe}_3$  (0,1 ml de una solución 2 M en hexano, 0,2 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de la lactona **289** (56 mg, 0,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h con la reacción interrumpida con sal acuosa saturada de Rochelle (15 ml) y se agitó vigorosamente a t.a. durante 2 h hasta que apareció una mezcla bifásica transparente. La fase acuosa se separó y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 1:1), dando **290** (40 mg, 56 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

## Parte E



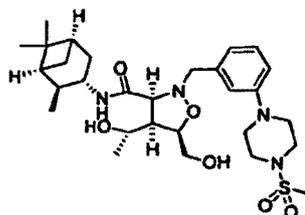
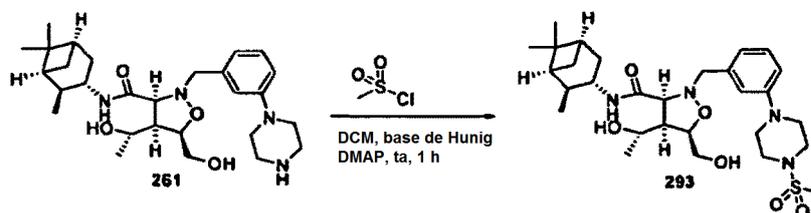
20 La muestra sólida de Pd/C (1,5 mg) se añadió en una porción en una atmósfera de argón a una solución de **290** (15 mg, 0,02 mmol) en MeOH (0,4 ml). Esta mezcla se trató con gas hidrógeno (1 atm) a t.a. durante 15 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc), dando **285** (8 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN(+)) m/e 609,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 194

**291**

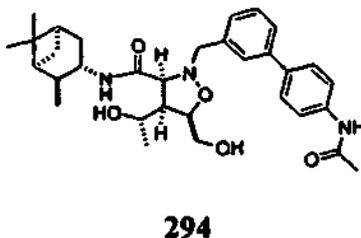
- 5 El compuesto **261** (3 mg, 0,006 mmol), cloruro de acilo **292** (1,2 ml, 0,012 mmol), DMAP (un cristal) y Et<sub>3</sub>N (0,012 mmol) se combinaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) a ta. Esta solución se agitó durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 30:1), dando **291** (2 mg, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN(+)) m/e 572,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 195

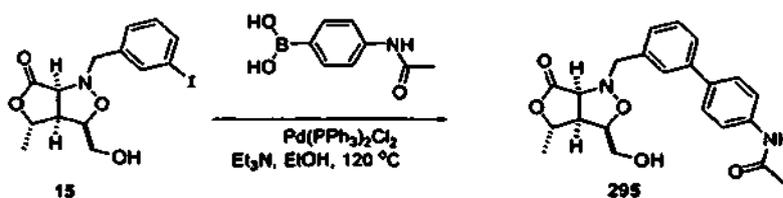
**293**

- 10 A una solución de amina **261** (3 mg, 0,006 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,6 mg, 0,012 mmol), DMAP (un cristal) y diisopropiletilamina (1,5 mg, 2 ml, 0,012 mmol). La solución se agitó durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía, proporcionando **293** (1,2 mg, 37 %). EM (IEN(+)) m/e 579,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 196

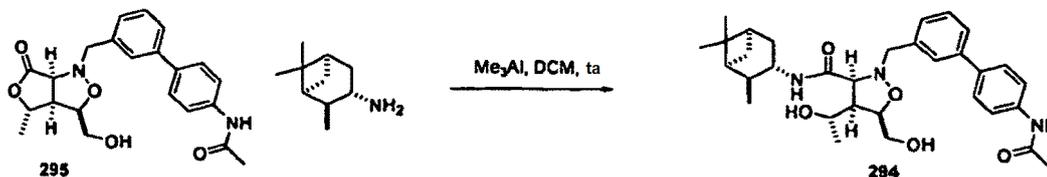


## Parte A



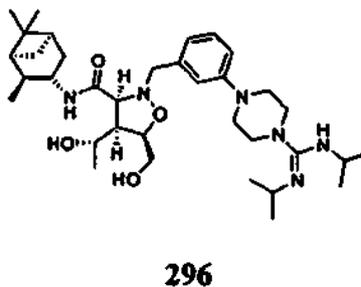
- 5 A una mezcla de yoduro de arilo **15** (100 mg, 0,26 mmol), ácido borónico (46 mg, 0,26 mmol), Et<sub>3</sub>N (77 mg, 0,11 ml, 0,77 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mg, 2 % en moles) se le añadió EtOH (1,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 10 min hasta que se volvió un producto caso homogéneo. Después, se calentó a 120 °C en un horno microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 60:1 a 10:1), proporcionando **295** (86 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10

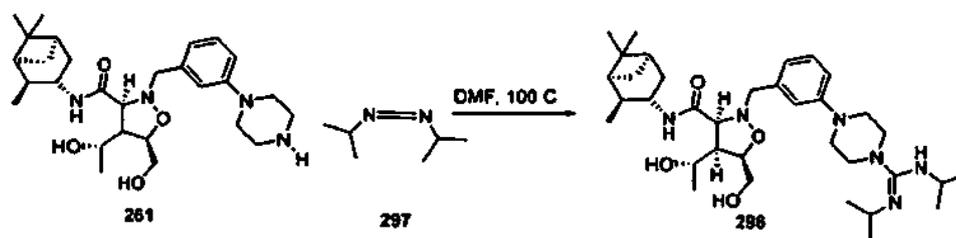
## Parte B



- 15 A una solución de (+)-isopinocamfenilamina (3 mg, 0,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml) se le añadió AlMe<sub>3</sub> (42 ml de una solución 2 M en hexano, 0,042 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de la lactona **295** (8 mg, 0,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La solución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se inactivó mediante la adición de sal acuosa saturada de Rochell (25 ml). La solución se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que dos fases se volvieron transparentes y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 40:1 a 15:1), dando **294** (3 mg, 27 %) en forma de un semi-sólido. EM (IEN(+)) m/e 550,4 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

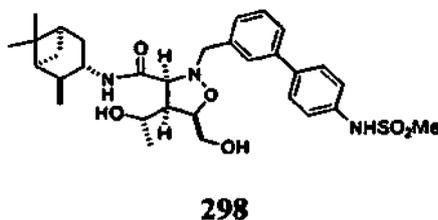
## Ejemplo 197





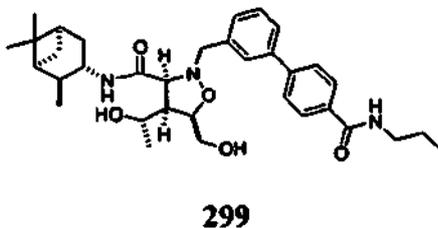
- 5 A una solución de amina **261** (7 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió diisopropilcarbodimida **297** (2 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (0,5 ml), la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (0,5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C 18 que contenía acetonitrilo al 20 %/agua que contenía bicarbonato de amonio al 0,1 %, proporcionando **296** (1,5 mg, 24 %). EM (IEN(+)) m/e 627,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 198



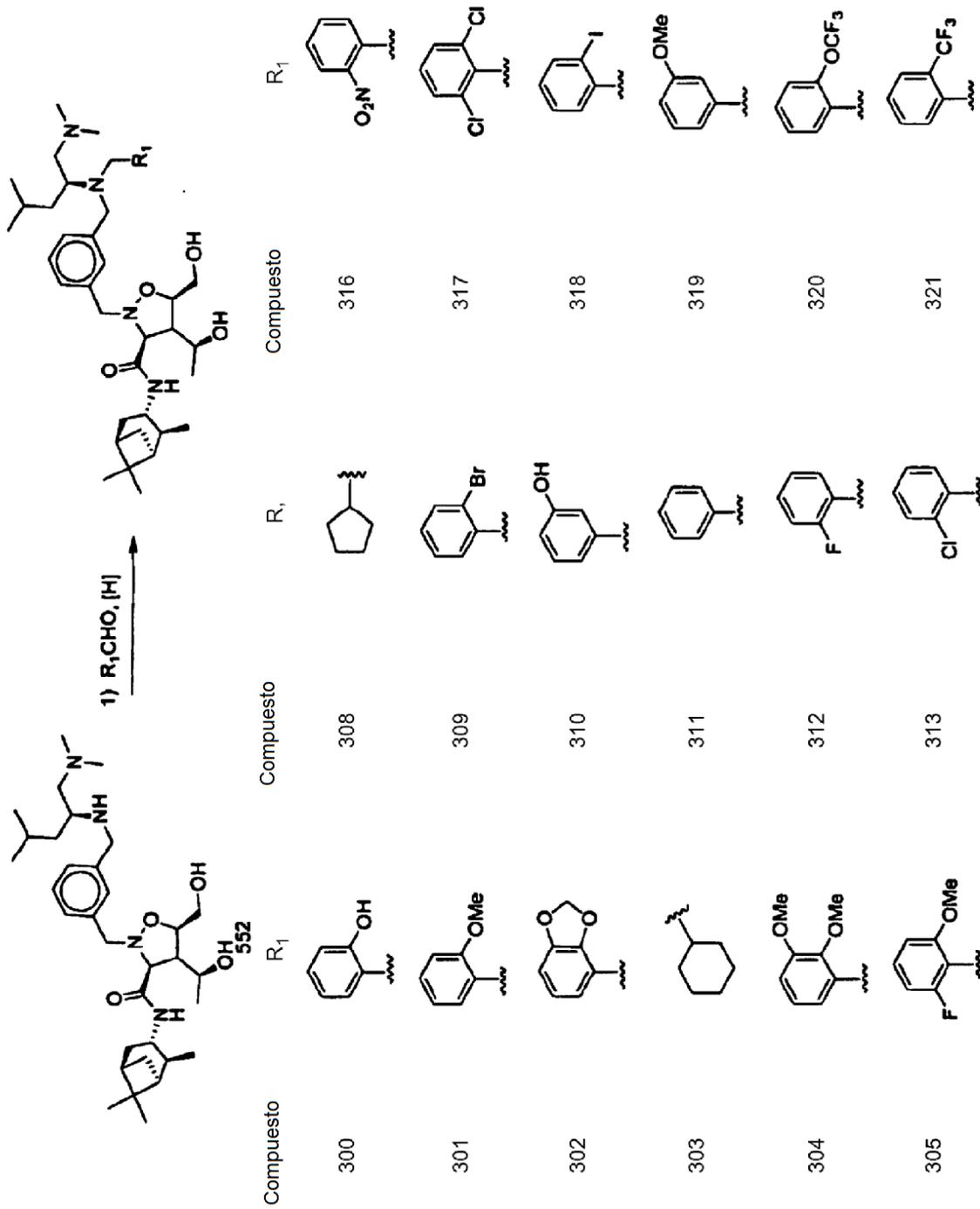
- 10 El compuesto **298** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **183**, usando ácido 4-(metilsulfonamido)fenilborónico en lugar de ácido 4-acetamidofenilborónico. Rendimiento del 78 %. EM (IEN(+)) m/e 586,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 199

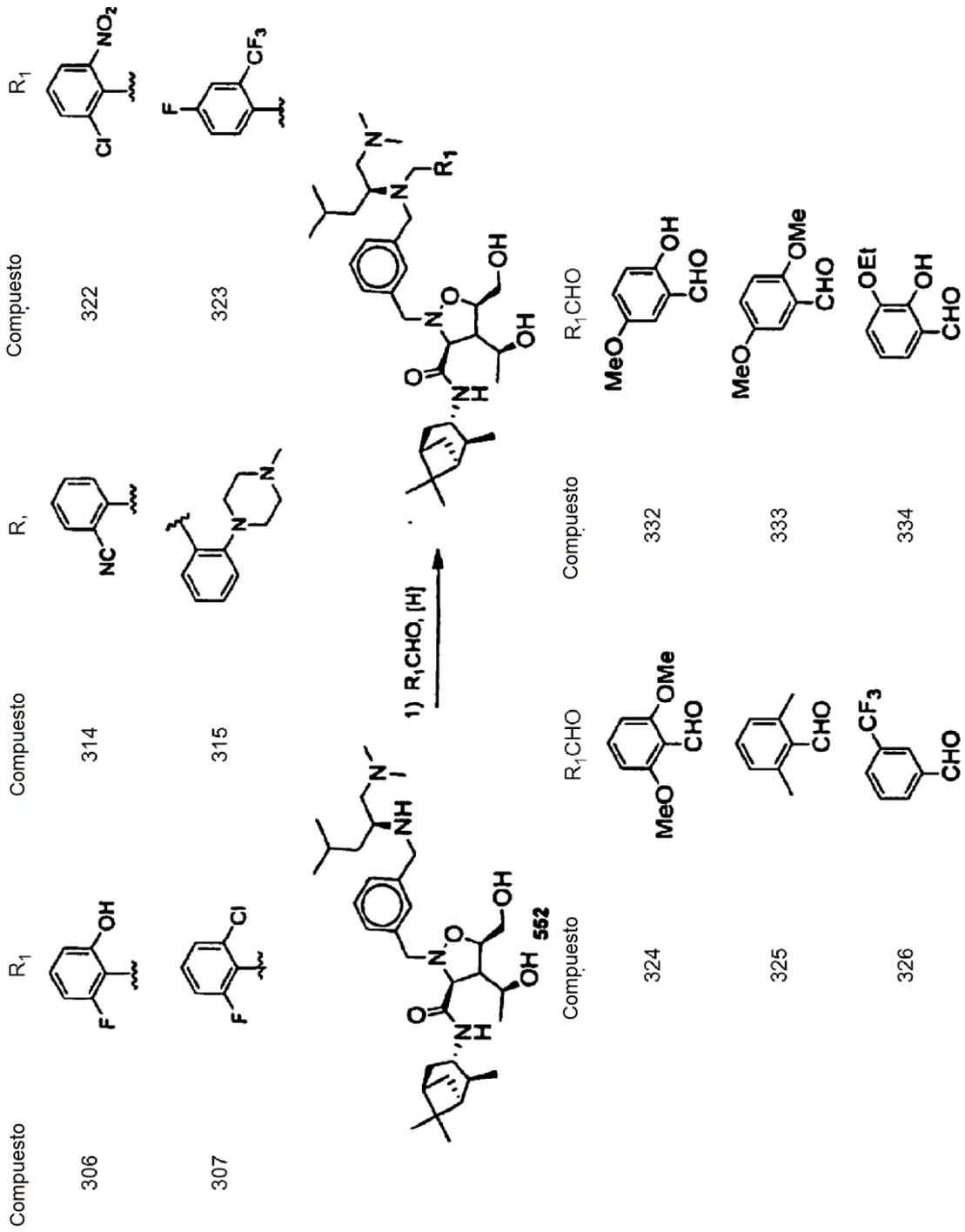


- 15 El compuesto **299** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo **148**, usando propilamina en lugar de **189**. Rendimiento del 50 %. EM (IEN(+)) m/e 578,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 200



(continuación)



(continuación)

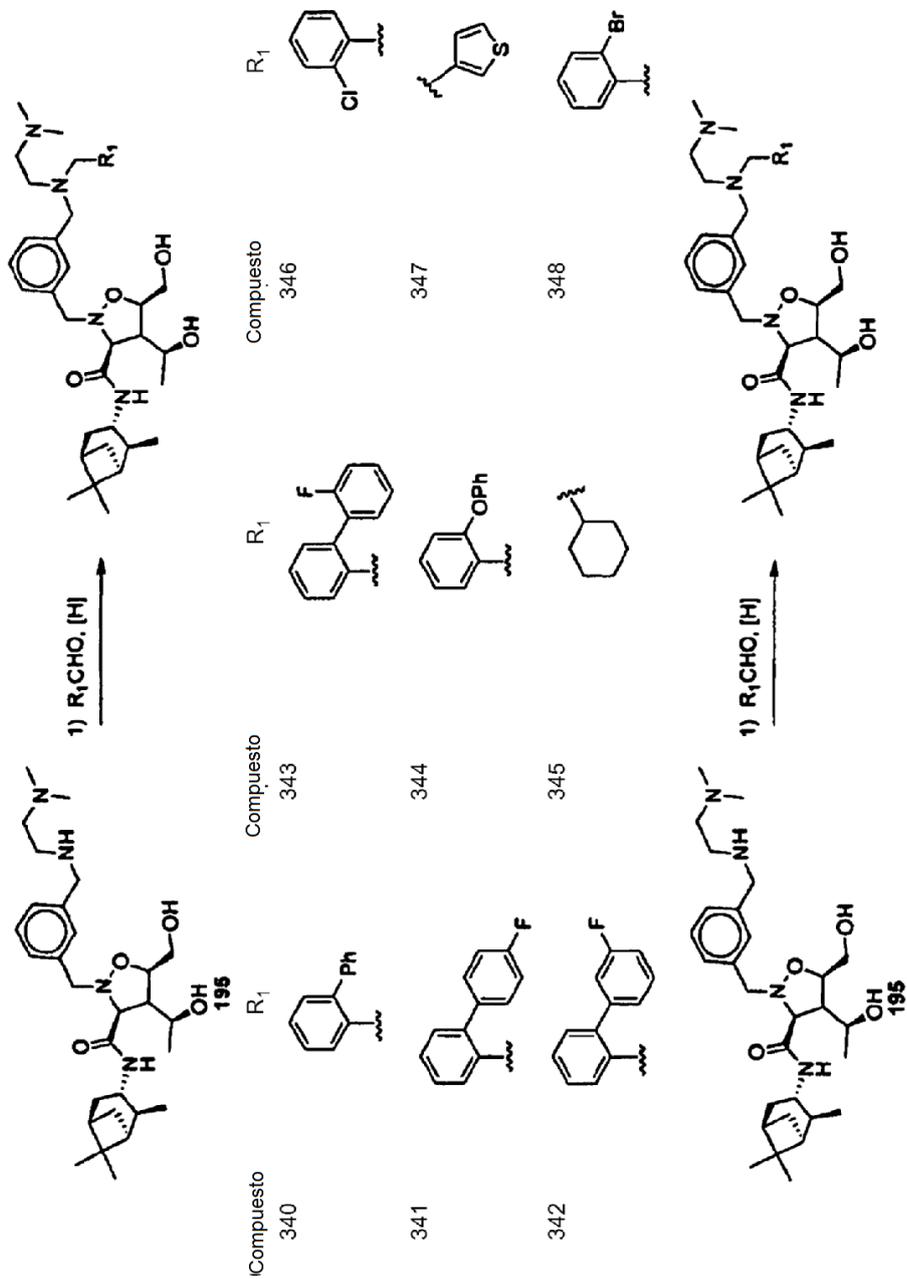
R <sub>1</sub> CHO									
Compuesto	335	Compuesto	336	Compuesto	337	Compuesto	338	Compuesto	327
R <sub>1</sub> CHO		R <sub>1</sub> CHO		R <sub>1</sub> CHO		R <sub>1</sub> CHO		R <sub>1</sub> CHO	
Compuesto	339	Compuesto	328	Compuesto	329	Compuesto	330	Compuesto	331

Los compuestos 300-339 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 300-339.

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e		Compuesto	EM (IEN(+)) m/e	
		(M+H) <sup>+</sup>			(M+H) <sup>+</sup>
300		679,75	320		747,7
301		693,5	321		731,65
302		707,29	322		743,17
303		669,56	323		749,5
304		724,23	324		723,76
305		711,52	325		691,84
306		697,84	326		731,53
307		716,95	327		731,51
308		655,76	328		740,77
309		743,27	329		697,75
310		679,75	330		710,23
311		686,08 (M+Na)	331		748,83
312		681,72	332		709,84

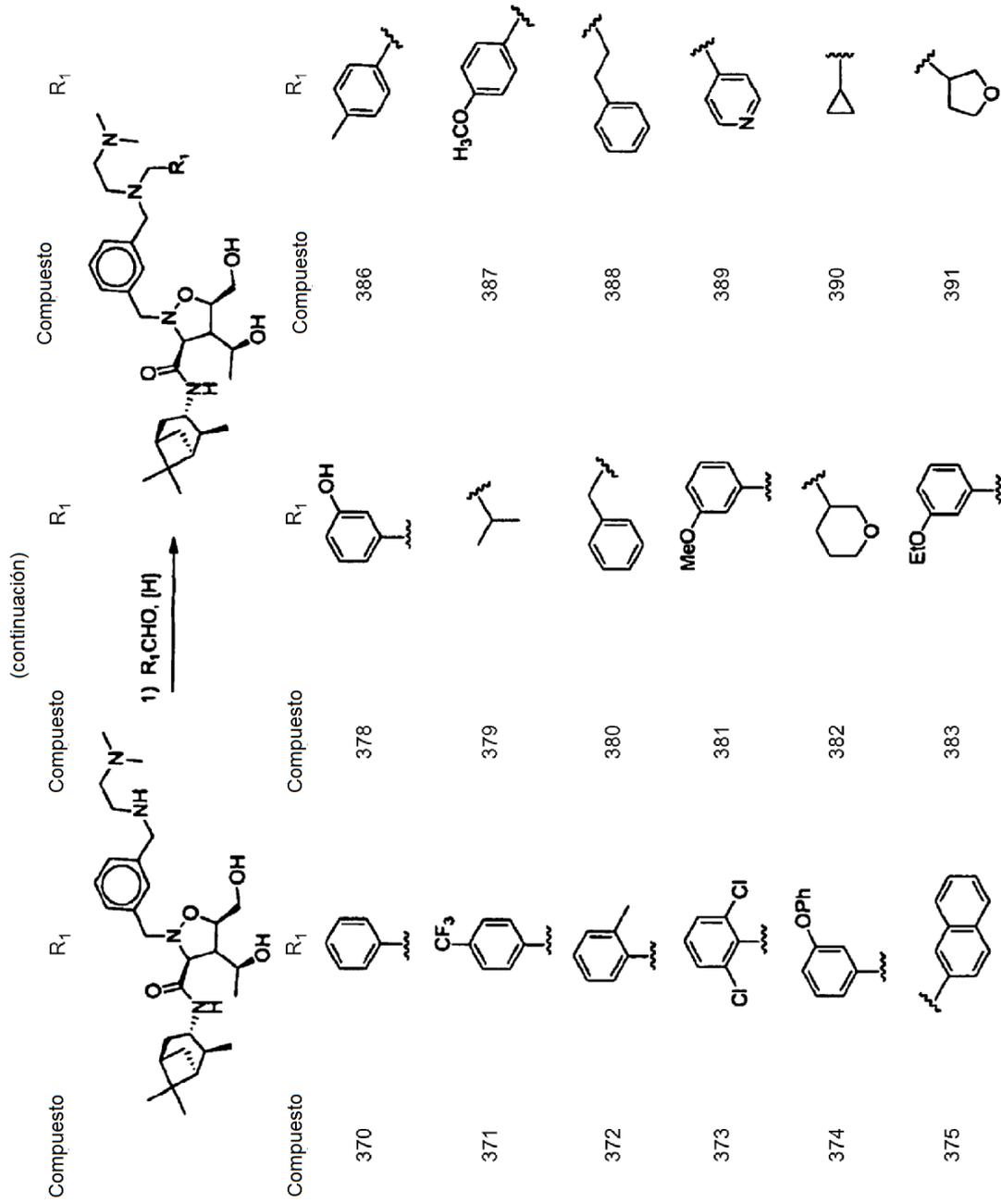
313	698,89	333	724,17
314	688,54	334	724,08
315	761,93	335	772,61
316	708,53	336	709,78
317	733,46	337	693,66
318	789,61	338	735,83
319	693,78	339	749,52

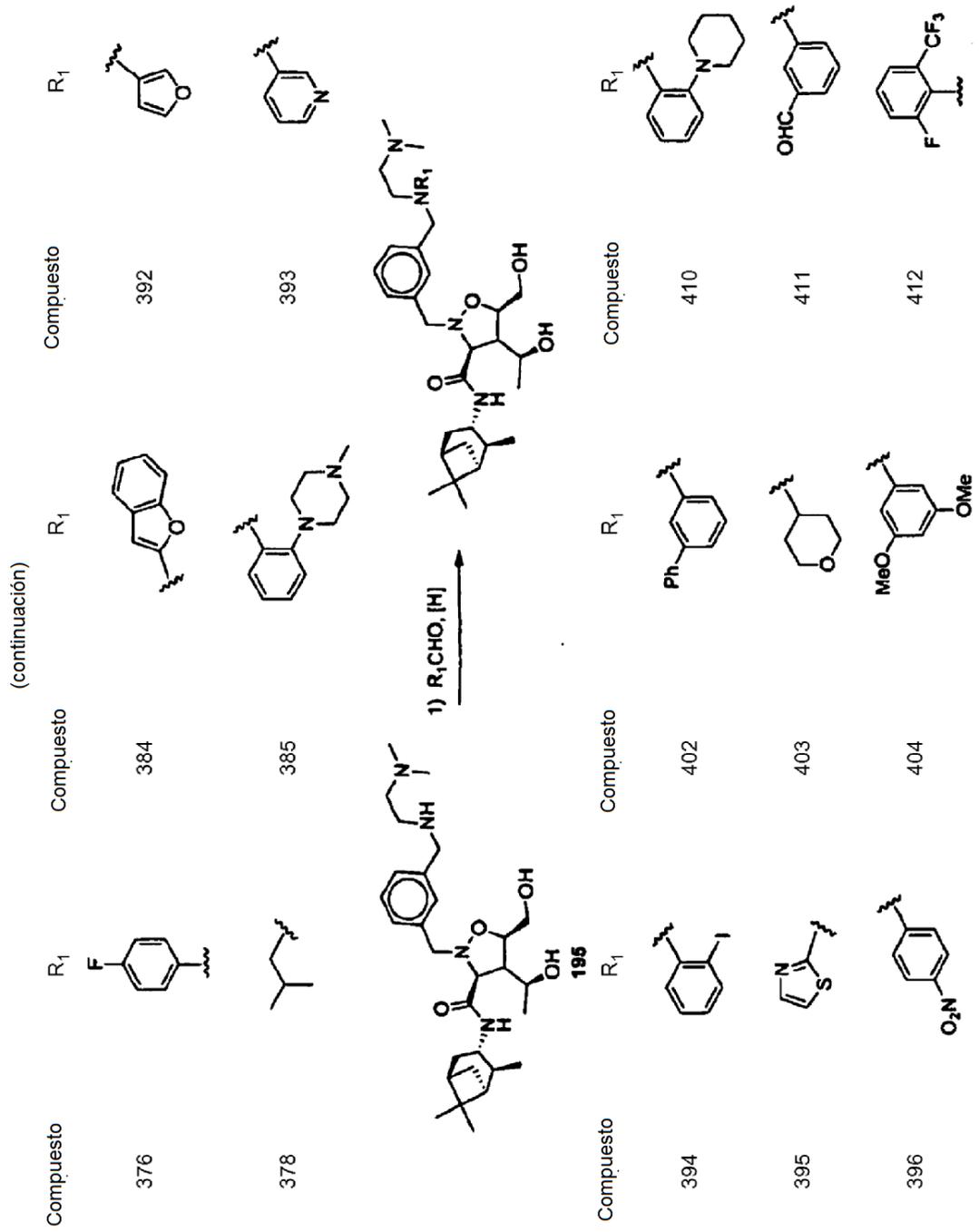
Ejemplo 201

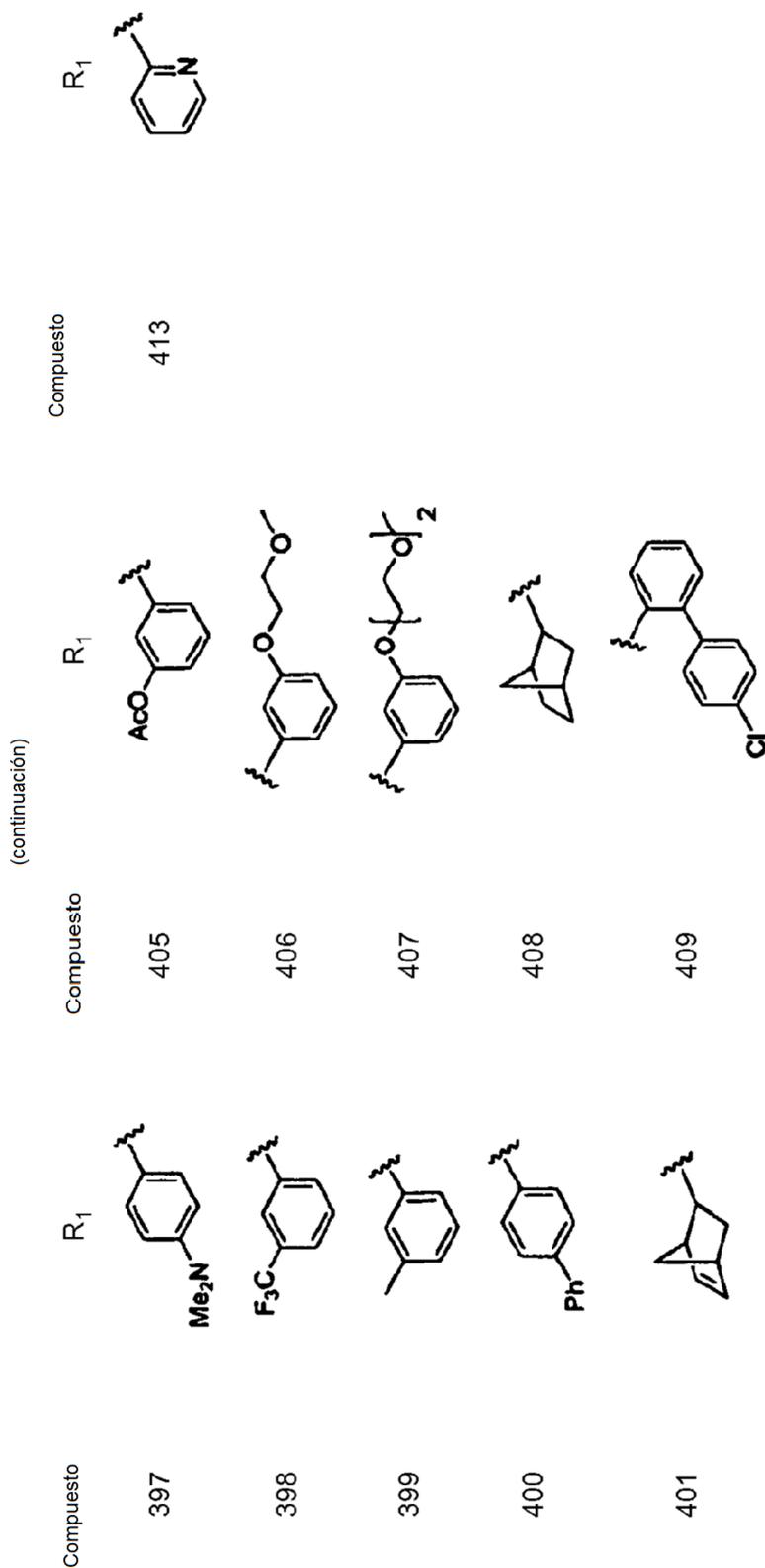


(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub>	Compuesto	R <sub>1</sub>
349		356	
350		357	
351		358	
352		359	
353		360	
354		361	
355		362	
Compuesto	R <sub>1</sub>	Compuesto	R <sub>1</sub>
363		364	
365		366	
367		368	
369			





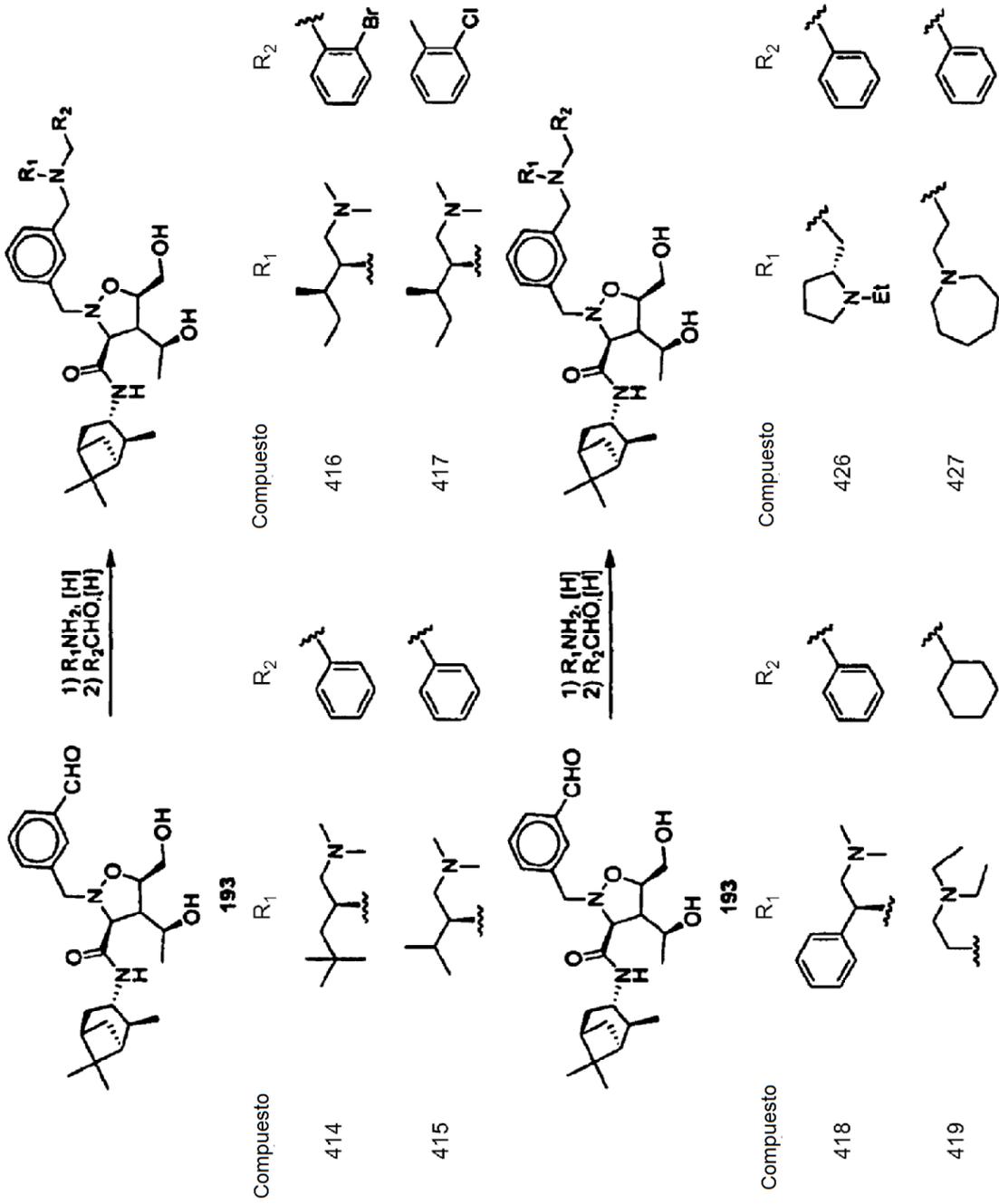


Los compuestos 340-413 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 340-413.

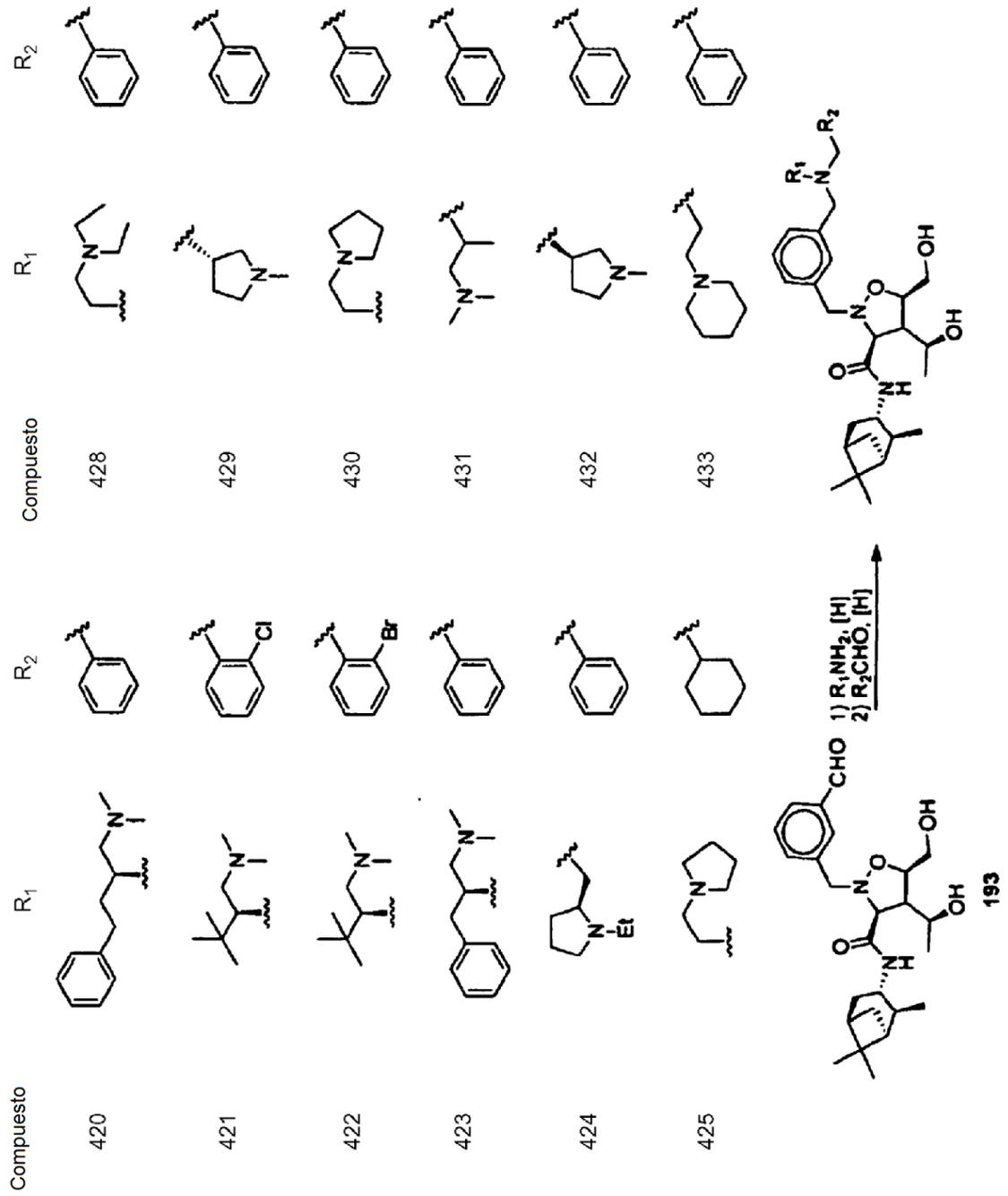
ES 2 382 383 T3

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
340	683,51	366	685,33	392	597,39
341	701,72	367	691,43	393	608,41
342	701,52	368	657,47	394	733,29
343	701,79	369	632,45	395	614,37
344	-	370	607,44	396	652,39
345	613,76	371	675,46	397	650,47
346	641,65	372	621,44	398	675,43
347	613,38	373	675,36	399	621,44
348	685,34	374	699,52	400	683,46
349	635,47	375	657,47	401	623,5
350	611,47	376	625,39	402	683,46
351	637,44	377	587,48	403	615,48
352	625,46	378	623,45	404	667,47
353	587,48	379	573,7	405	665,45
354	611,46	380	621,47	406	681,75
355	615,48	381	637,44	407	724,96962
356	625,7	382	615,48	408	625,52
357	675,42	383	651,51	409	717,73
358	613,38	384	647,42	410	690,65
359	601,48	385	705,4	411	635,71
360	685,27	386	621,47	412	693,42
361	641,67	387	637,44	413	608,41
362	643,42	388	635,5		
363	599,44	389	608,41		
364	692,47	390	571,41		
365	691,43	391	601,41		

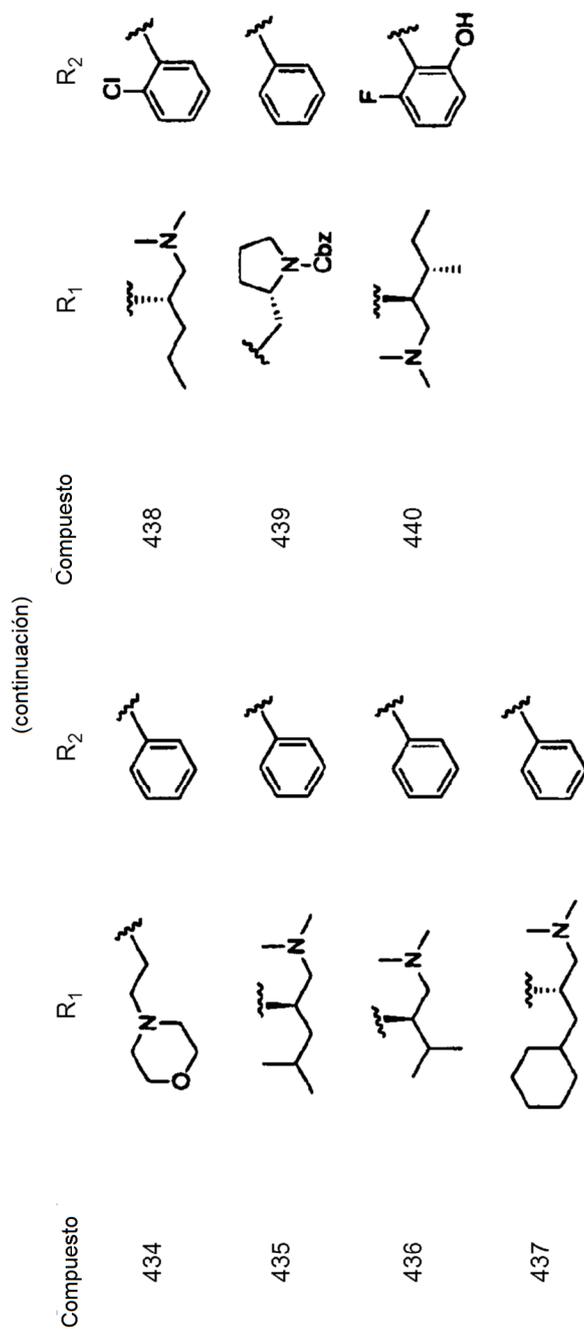
Ejemplo 202



(continuación)



193

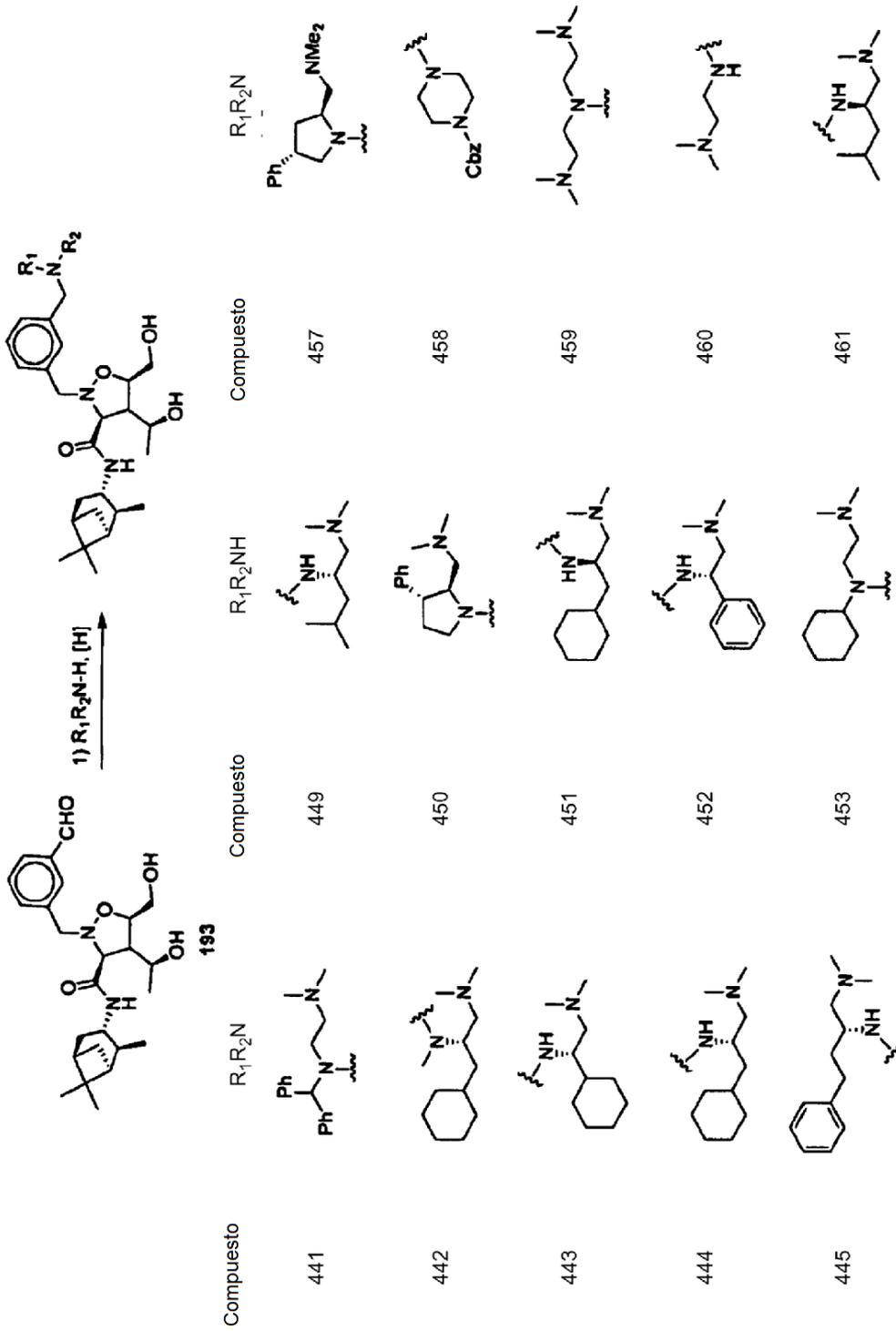


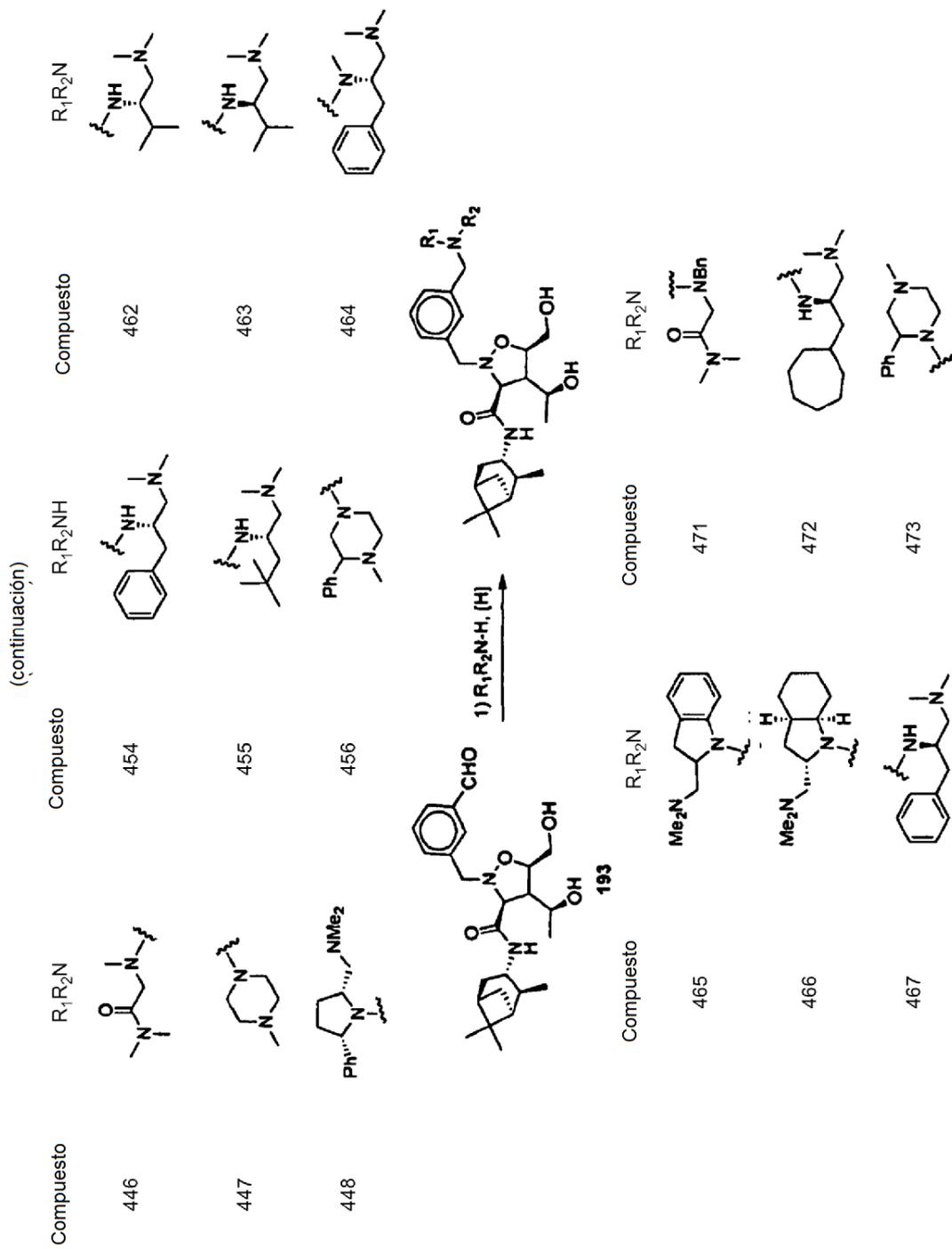
Los compuestos 414-440 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 414-440.

ES 2 382 383 T3

EM (IEN(+)) m/e		EM (IEN(+)) m/e	
Compuesto	(M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
414	677,55	428	635,44
415	----	429	619,43
416	743,2	430	633,43
417	698,05	431	621,48
418	683,46	432	619,43
419	641,46	433	647,42
420	711,52	434	649,42
421	698,95	435	-----
422	743,29	436	649,78
423	697,45	437	703,82
424	647,43	438	683,74
425	639,46	439	753,5
426	647,42	440	-----
427	661,46		

Ejemplo 203





(continuación)

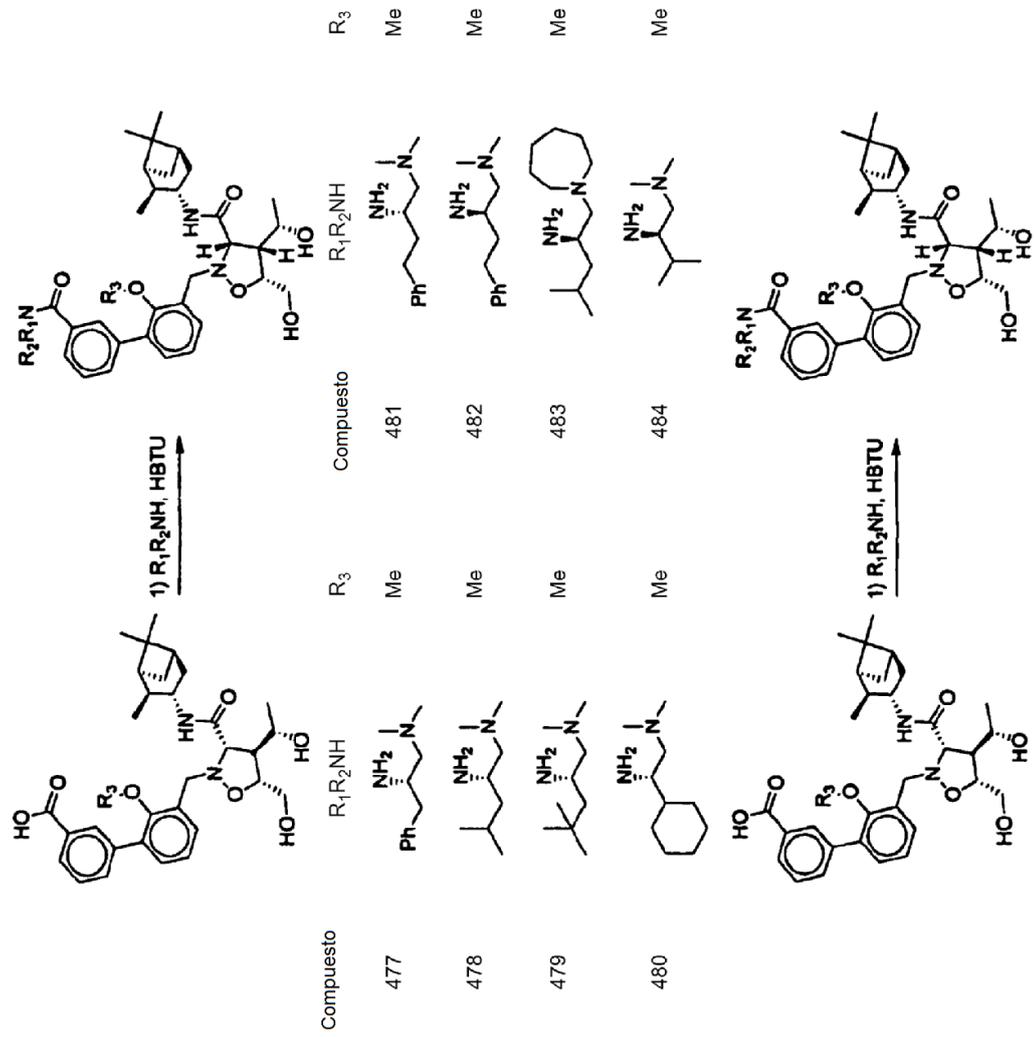
Compuesto	$R_1R_2N$	Compuesto	$R_1R_2N$
468		474	
469		475	
470		476	

Los compuestos 441-476 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 441-476.

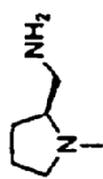
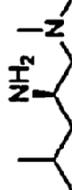
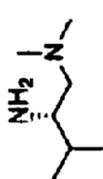
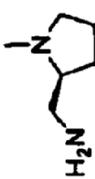
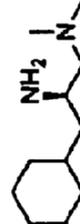
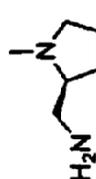
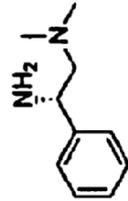
ES 2 382 383 T3

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
441	683,75	459	587,48
442	627,51	460	517,3
443	599,4	461	573,42
444	613,47	462	559,46
445	621,44	463	559,48
446	545,35	464	621,44
447	529,35	465	605,37
448	633,43	466	611,49
449	573,42	467	607,39
450	633,51	468	621,65
451	613,46	469	619,42
452	593,71	470	605,43
453	599,47	471	621,46
454	607,45	472	627,48
455	587,41	473	605,43
456	605,37	474	663,43
457	633,49	475	635,74
458	649,43	476	593,38

Ejemplo 204



(continuación)

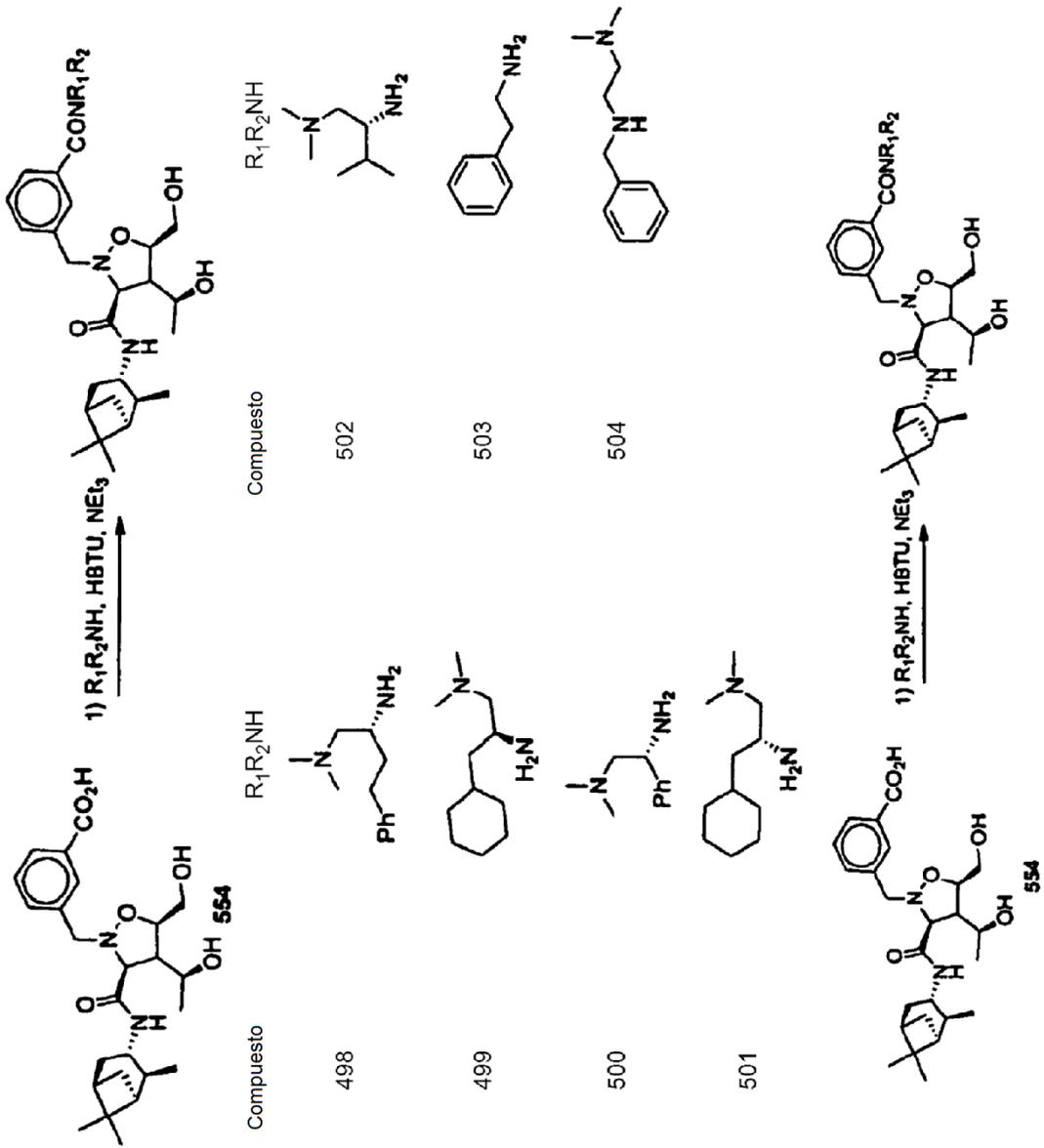
Compuesto	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH	R <sub>3</sub>	Compuesto	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH	R <sub>3</sub>
485		Me	493		Et
486		Me	494		Et
487		Me	495		Et
488		Me	496		
489		Me	497		
490		Me			
491		Me			
492		Me			

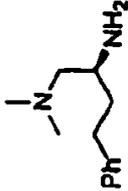
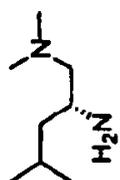
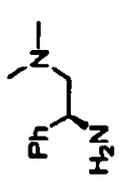
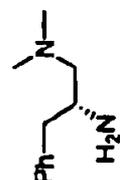
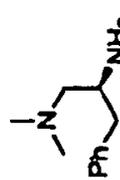
Los compuestos 477-497 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 141. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 477-497.

ES 2 382 383 T3

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
477	727,39	488	679,44
478	693,44	489	733,49
479	707,44	490	677,37
480	719,42	491	713,4
481	741,46	492	637,31
482	741,46	493	691,43
483	747,48	494	707,47
484	679,43	495	651,38
485	693,44	496	717,44
486	727,4	497	677,41
487	733,45		

Ejemplo 205



R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH	Compuesto
	509
	510
	511
(continuación)	
R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH	Compuesto
	505
	506
	507
	508

El compuesto 554 se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

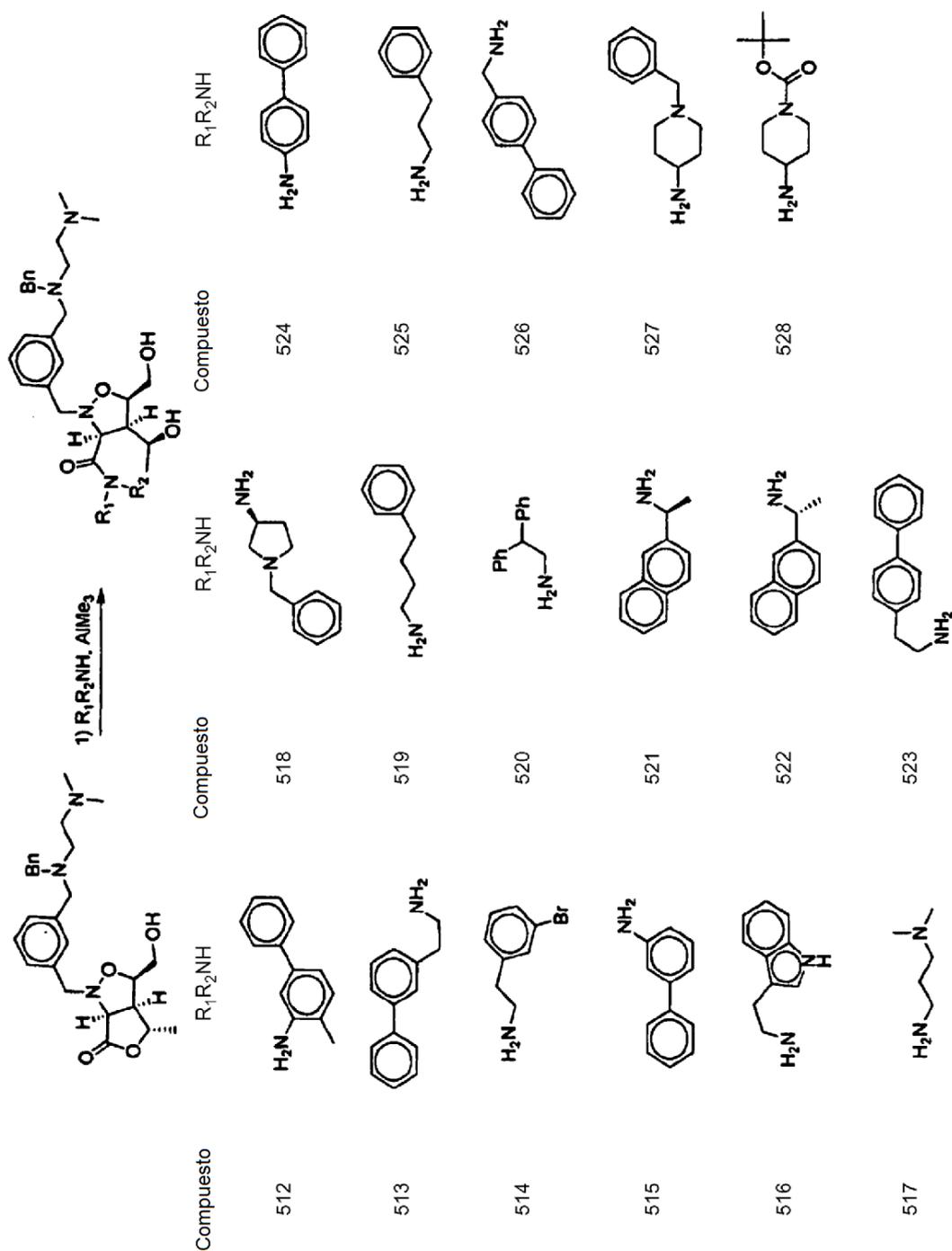
5 Una solución de aldehído 554 (60 mg, 1 equiv.) en THF (1,5 ml) se puso en un vial con una barra de agitación y se añadieron isopreno (170  $\mu$ l, 15 equiv.), tampón fosfato 2,7 M (225  $\mu$ l, 4,5 equiv.) y una solución de NaClO<sub>2</sub> (490  $\mu$ l, 3,6 equiv.). La reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. En este momento se añadió el agua (30 ml) y la solución resultante se acidificó a pH 1 con HCl 6 M. Después, la solución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, dando una espuma de color blanco, 74 mg, que se usó sin purificación adicional en las reacciones anteriores.

10 Los compuestos 498-511 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 170. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 498-511.

ES 2 382 383 T3

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
498	---	505	587,41
499	627,15	506	607,68
500	642,37 (M + HCl)	507	621,41
501	627,74	508	621,39
502	573,39	509	627,46
503	---	510	---
504	621,29	511	635,07

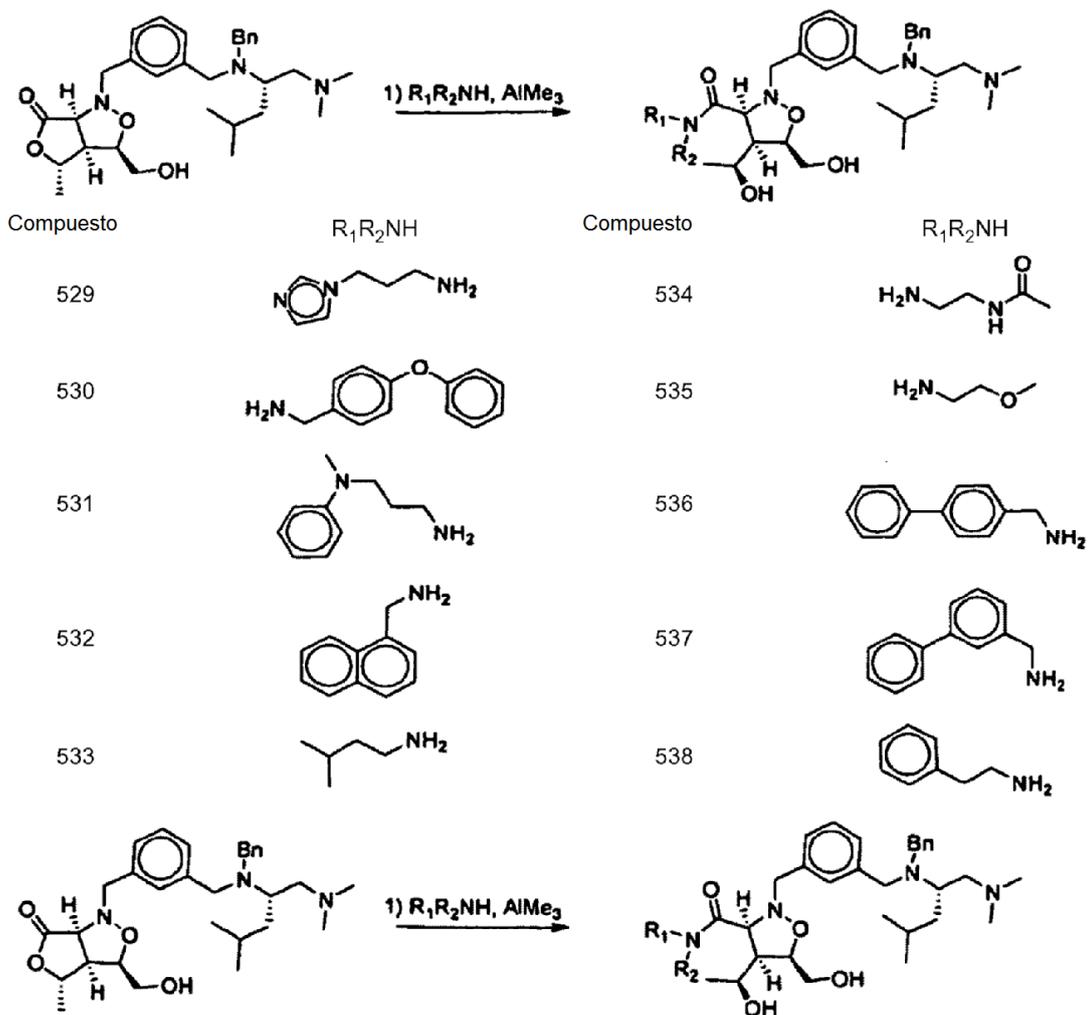
## Ejemplo 206



Los compuestos 512-528 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149 y la Parte F del Ejemplo 177. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 512-528.

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
512	637,57	521	625,51
513	651,62	522	625,67
514	653,57	523	651,68
515	623,68	524	623,68
516	614,83	525	590,14
517	556,64	526	637,65
518	630,67	527	644,66
519	603,67	528	654,68
520	651,17		

## Ejemplo 207



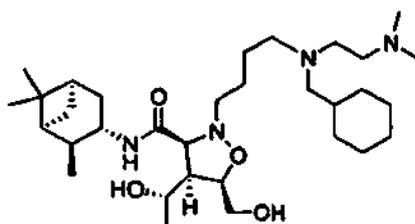
(continuación)

Compuesto	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH	Compuesto	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> NH
539		542	
540		543	
541		544	

Los compuestos 529-544 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 149 y la Parte F del Ejemplo 177. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 529-544.

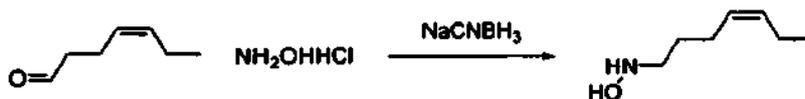
Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
529	635,74	537	693,72
530	709,72	538	631,71
531	674,75	539	569,67
532	667,71	540	583,67
533	597,74	541	603,67
534	--	542	617,71
535	585,68	543	684,74
536	693,33	544	598,65

5 **Ejemplo 208**



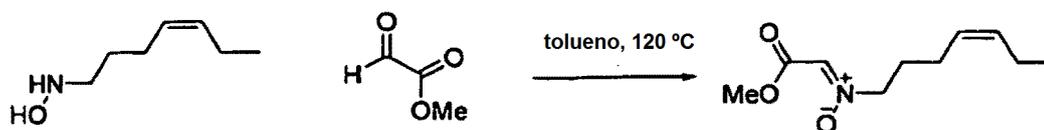
**553**

Parte A.

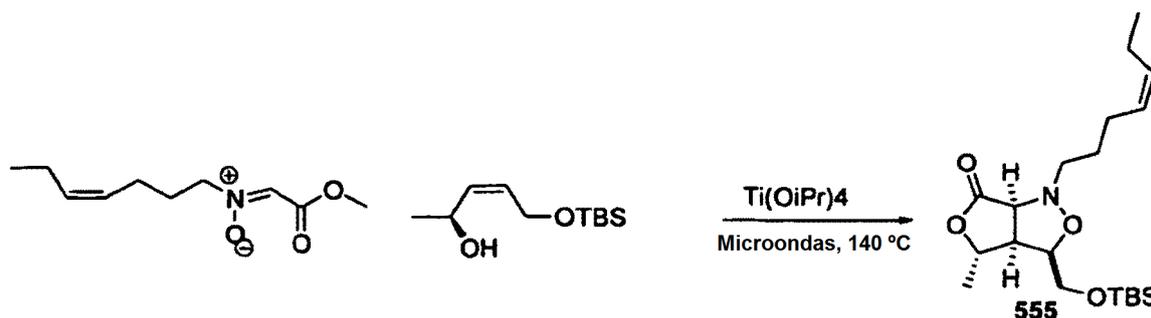


10 A una solución de 4-heptanal (3,2 g) en MeOH-THF (3:1, 16 ml) se le añadió en una porción una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (2,6 g, 4 ml). El pH se ajustó a 9 con KOH 6 N, se agitó a t.a. durante 2 h, después de lo cual se observó la desaparición del aldehído por TLC. Después de que se completara la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (3,6 g, 2 equiv.), el pH de la solución se ajustó a 2-3 usando HCl en MeOH (20 % v/v) y la solución se dejó en agitación durante una noche. Después, el pH de la solución se ajustó a 11 con KOH 2 N. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la hidroxilamina deseada en forma de un líquido de color blanco (3 g).

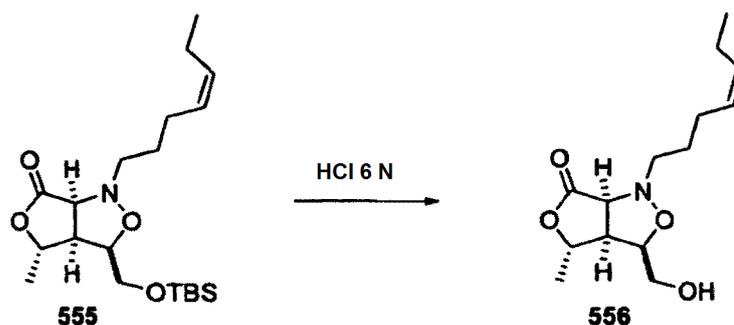
15

Parte B.

La hidroxil amina (0,9 g) y éster de glioxilato de metilo (0,6 g) se disolvieron en tolueno (10 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró, dando 6 ml para la siguiente etapa.

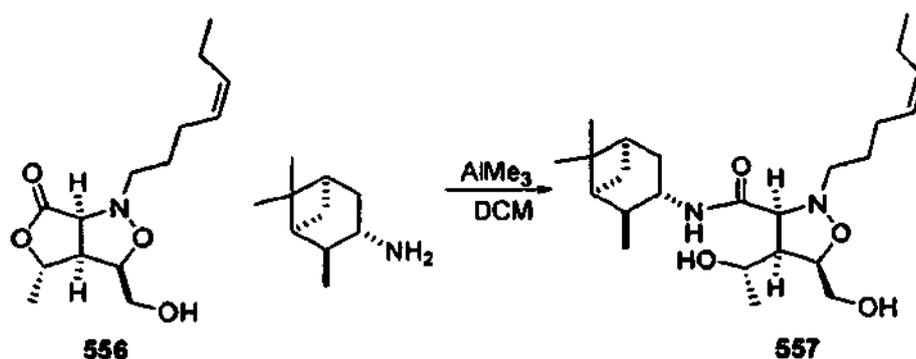
5 Parte C.

10 El nitrona éster (0,4 g, 2 mmol) y el TBS alcohol alílico (0,5 g, 2 mmol) e isopropóxido de titanio (0,9 g, 3 mmol) se pusieron en un vial de reacción para microondas. La mezcla se calentó a 140 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo. Después, la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos, EtOAc al 10 % en Hexanos) proporcionó un producto parcialmente puro de 300 mg.

Parte D.

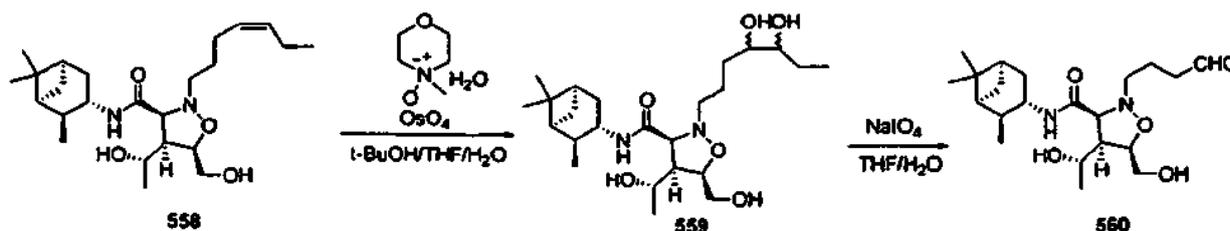
15 La isoxazolidina se disolvió en THF (14 ml). Se añadió HCl 6 N (1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado de 0,2 g.

Parte E.



Se disolvió la isopinocamfenilamina (0,6 g, 4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml) y a la solución se le añadió gota a gota  $\text{Al}(\text{Me})_3$  (2 M, 4 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 20 min. La lactona de partida (0,7 g, 3 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 ml), y la solución resultante se añadió lentamente a la solución de amina y  $\text{Al}(\text{Me})_3$ . La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h, y después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml). Se añadió una solución saturada de sal de Rochelle (5 ml) y las dos fases se agitaron a t.a. durante 2 h. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando un producto en bruto de 400 mg. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50 % en Hexanos), proporcionando 260 mg del producto deseado.

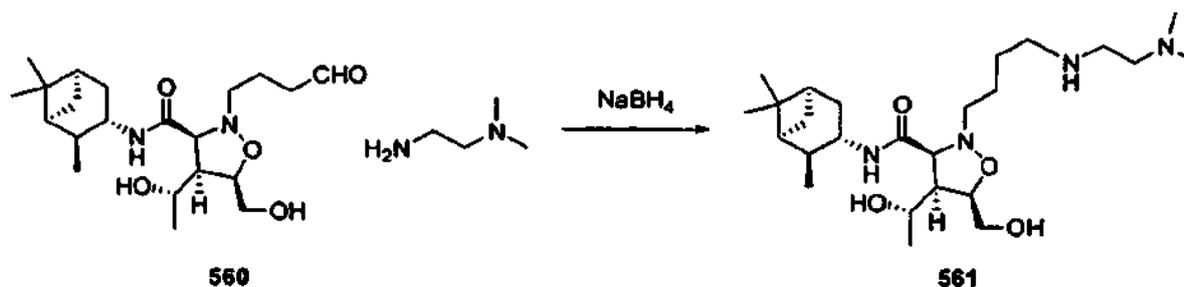
10 Parte F.



A una solución del 558 (0,25 g, 0,59 mmol) en 2-metil-2-propanol (6 ml), THF (3 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) se le añadieron gota a gota NMO (0,1 g, 1,5 equiv.) y  $\text{OsO}_4$  (0,37 ml, solución al 2,5 % en 2-metil-2-propanol). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró, dando 3 ml, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y salmuera y una solución al 10 % de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x), se secó sobre ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando una espuma de color blanquecino. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

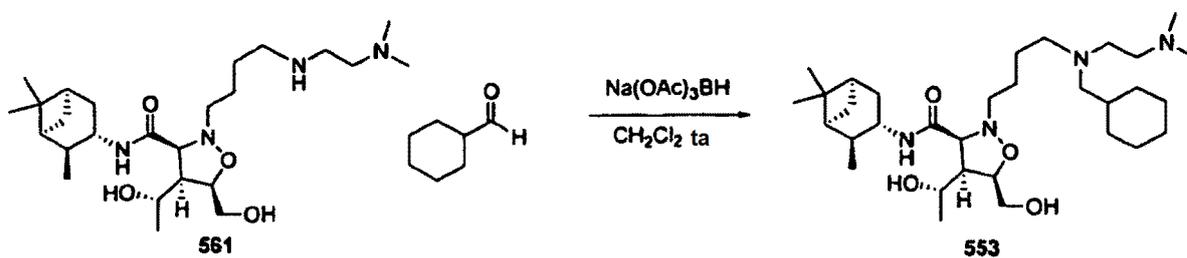
La espuma de color blanquecino anterior se disolvió en 10:1 de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml de THF, 0,6 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ ). Se añadió en una sola porción peryodato sódico (0,19 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y salmuera y una solución al 10 % de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, dando una espuma de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por columna (Sílice: 20 g de SG60, Disolvente: EtOAc al 80 %/Hexanos), dando 0,12 g de un producto sólido de color blanco.

Parte G.



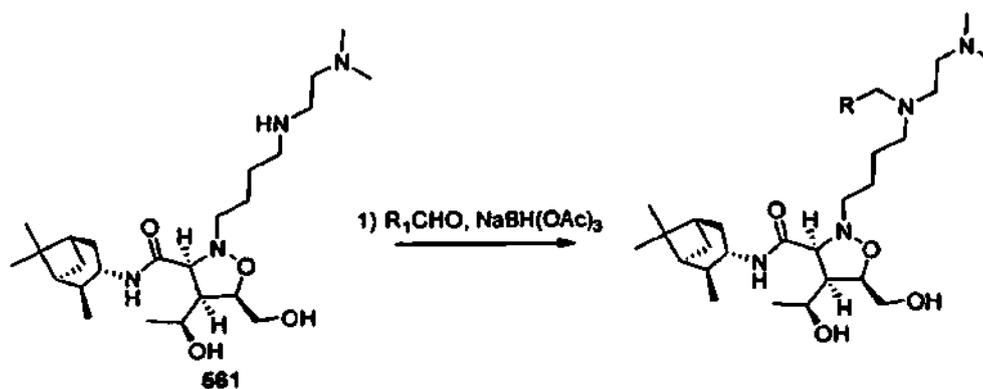
A una solución del 560 (0,1 g, 0,3 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió la  $\text{N}^1, \text{N}^1$ -dimetiletano-1,2-diamina (0,030 g, 0,36 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 3,5 h. Se añadió en una porción  $\text{NaBH}_4$  (0,01 g, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más. Después, se añadió ácido acético (10  $\mu\text{l}$ ) para interrumpir la reacción y la solución de reacción se concentró, dando 0,5 ml. Después, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado, la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, produciendo el producto deseado (100 mg).

## Parte H.



Se disolvió **561** (15 mg) en DCM anhidro (1 ml) y se añadió ciclohexanocarbaldehído (7 mg). Esta solución se agitó durante 15 minutos, momento en el que a la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (17 mg). Después de 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió metanol (0,5 ml) y esta solución se purificó directamente sobre HPLC, usando un gradiente básico (amonio bicarbonato-acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron, se congelaron y se liofilizaron, proporcionando 7 mg del producto deseado. EM (IEN(+)) m/e 565,75 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 209



(continuación)

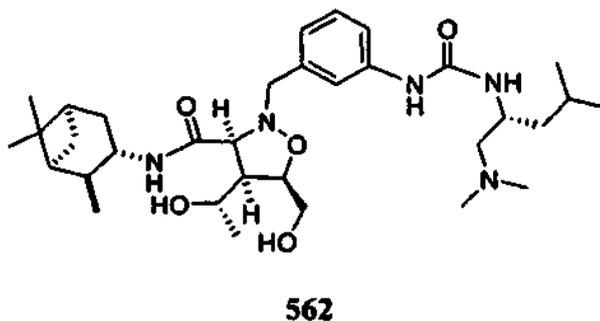
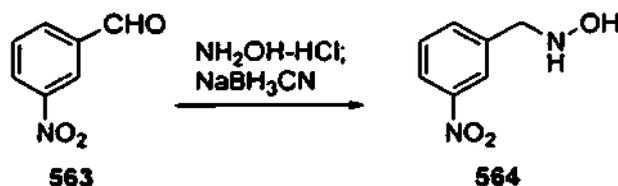
Compuesto	$\text{R}_1\text{CHO}$	Compuesto	$\text{R}_1\text{CHO}$
545		549	
546		550	
547		551	
548			

10

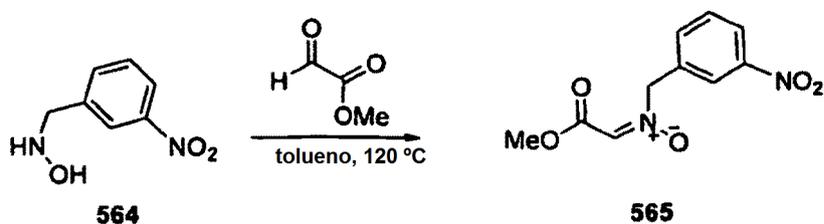
Los compuestos **545-551** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 207. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos **545-551**.

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
545	587,74	549	---
546	573,71	550	---
547	559,67	551	---
548	565,76		

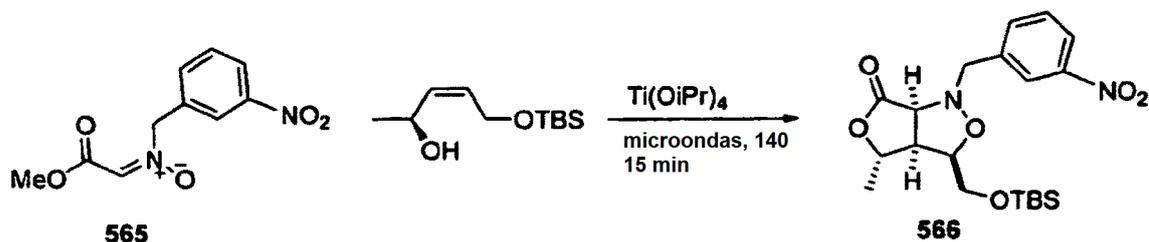
## Ejemplo 210

5 Parte A.

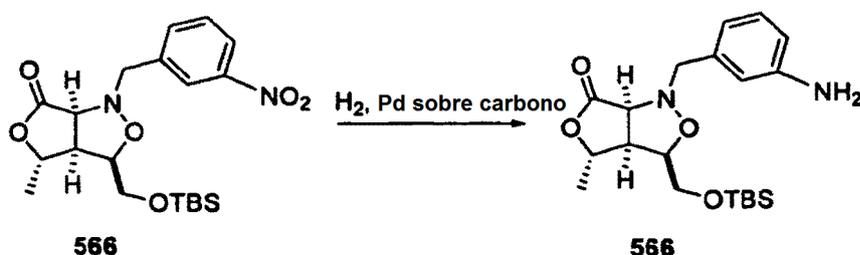
A una solución de 3-nitrobenzaldehído (20 g) en MeOH-THF (3:1, 400 ml) se le añadió en una porción una solución acuosa de hidroxilamina (13 g en 60 ml de agua). El pH se ajustó a 11 con KOH (6 N), se agitó a t.a. durante 2 h, después se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (17 g, 2 equiv.) y la solución se acidificó a pH 2-3 usando HCl en MeOH (20 V/V). El pH de la solución de reacción se mantuvo a pH 3 durante el transcurso de la reacción mediante la adición de pequeñas cantidades de la solución de HCl metanólica. La mezcla se dejó en agitación durante 12 h. La solución de HCl metanólico se añadió para mantener el pH a 3. Después de 8 h más, la solución se basificó con una solución acuosa de KOH (2 N) a un pH de 11, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío, proporcionando **564** (20 g, 91 %).

15 Parte B.

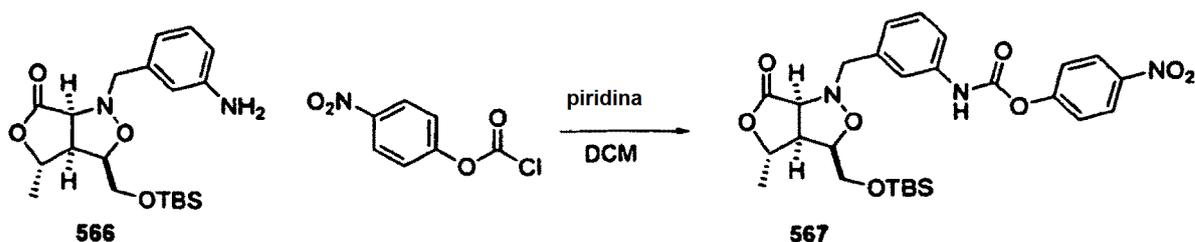
Se disolvieron **564** (7 g) y glioxilato éster (4 g) en 100 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 120 °C con agitación. Después de 3 h, el disolvente se evaporó, dando 15 ml. Esta solución se usó directamente en la Parte C.

Parte C.

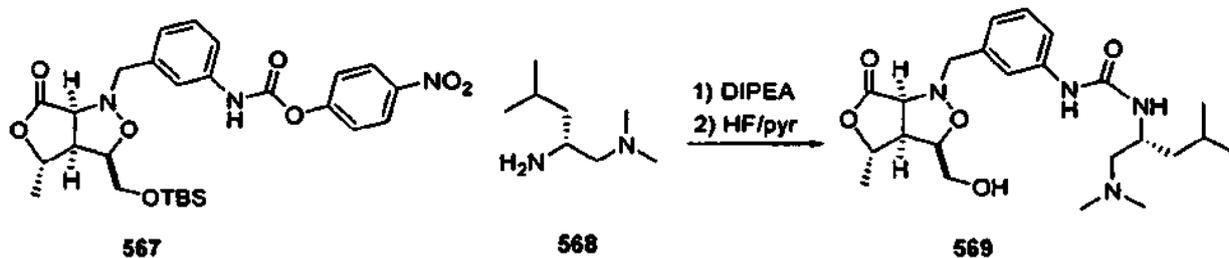
- 5 Una solución de **565** (5 ml de la Parte A.) se añadió a un tubo de microondas. Se añadieron el alcohol alílico (1 g) y  $\text{Ti(OiPr)}_4$  (2 g). Después, el tubo de microondas se calentó a 140 °C durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar a t.a. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0 % en Hexanos), proporcionando 0,8 g de **566**.

Parte D.

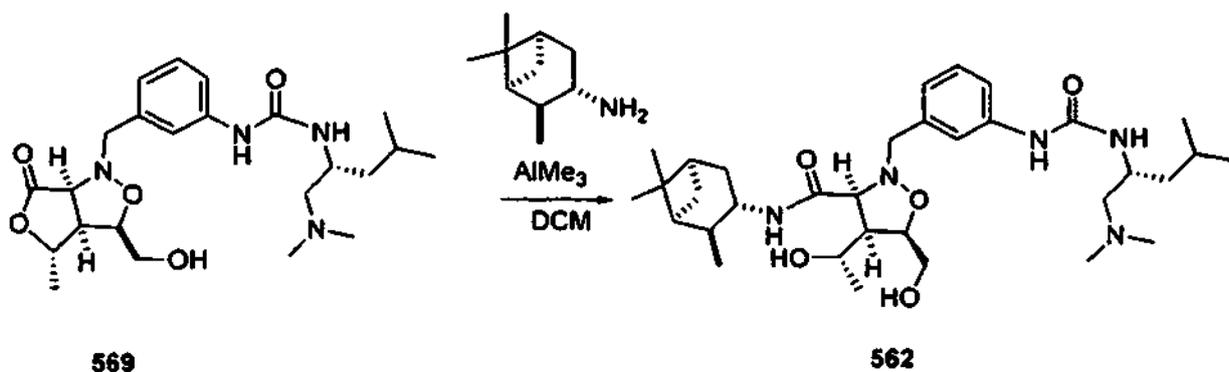
- 10 Se disolvió **566** (1 g) en MeOH (10 ml). La solución de reacción se purgó con  $\text{N}_2$ , se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,7 g) y se fijó un globo completo de  $\text{H}_2$  al matraz de reacción. La reacción se agitó a t.a. durante 45 min y después la mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite. El lecho de celite se lavó con 2 porciones de EtOAc. Las soluciones orgánicas se combinaron y se concentraron, dando el producto en bruto de 0,9 g. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, Hexano, EtOAc al 30 % en Hexano) proporcionó 0,8 g de **566**.

15 Parte E.

- 20 Se disolvió cloroformiato de p-nitrofenilo (300 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). A la solución de reacción se le añadió piridina (0,1 ml). La suspensión de color blanco resultante se enfrió a 0 °C y se añadió en una porción una solución de **566** (450 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró, proporcionando **567** en bruto (0,65 g). Este material se usó sin purificación adicional en la Parte E.

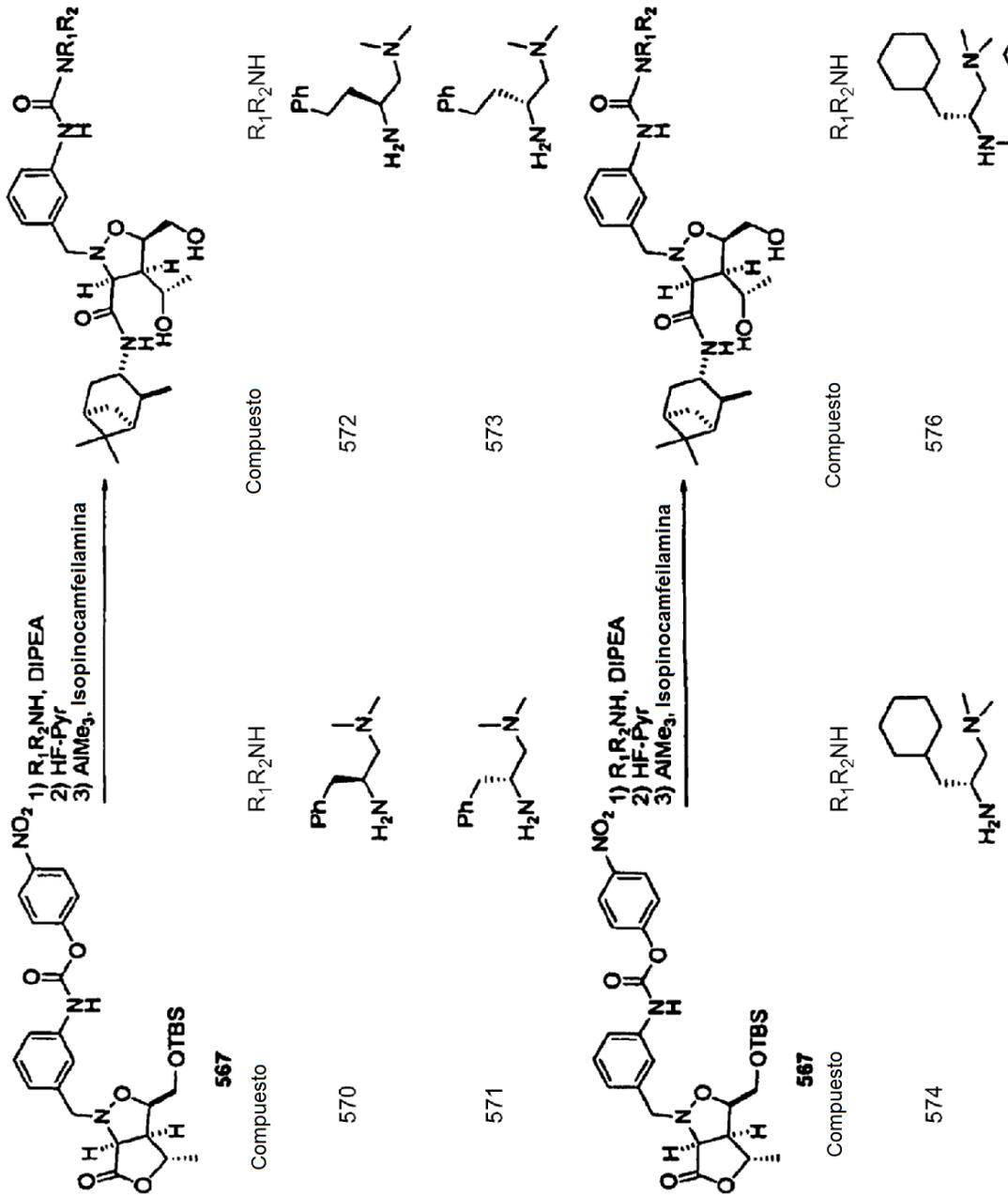
**Parte E.**

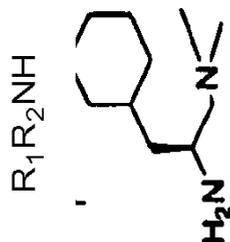
Se disolvió **567** (20 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). A la solución de reacción se le añadieron **568** (10 mg) y DIPEA (10 ml). La solución se agitó a t.a. durante 12 h. Después, la solución se concentró y se disolvió de nuevo en 1 ml de THF seco. Se añadió HF/pyr (150  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se añadió TMSOMe (1,5 ml) para interrumpir la reacción y la mezcla se concentró. El material en bruto se purificó usando HPLC, proporcionando **569** (15 mg).

**Parte F.**

Se disolvió isopinocamfenilamina (5 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 ml). A la solución de reacción se le añadió gota a gota  $\text{AlMe}_3$  (2 M, 20 ml). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. A la solución de reacción se le añadió lentamente una solución de **569** (7 mg, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 ml)). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h y después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, dando el producto en bruto (10 mg). El material en bruto se purificó por HPLC, proporcionando **562** (3 mg). EM (IEN(+)) m/e 602,45 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 211

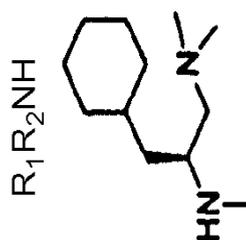




Compuesto

577

(continuación)



Compuesto

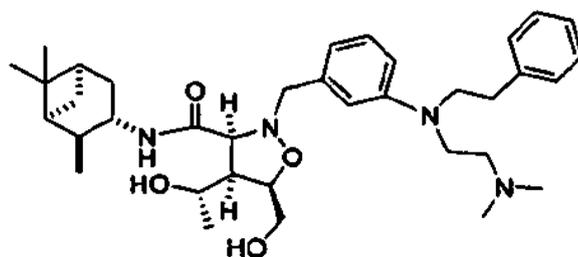
275

Los compuestos 570-577 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 208. Los datos de EM se presentan en la siguiente tabla para los compuestos 570-577.

Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
570	636,73	574	642,49
571	636,41	575	656,5

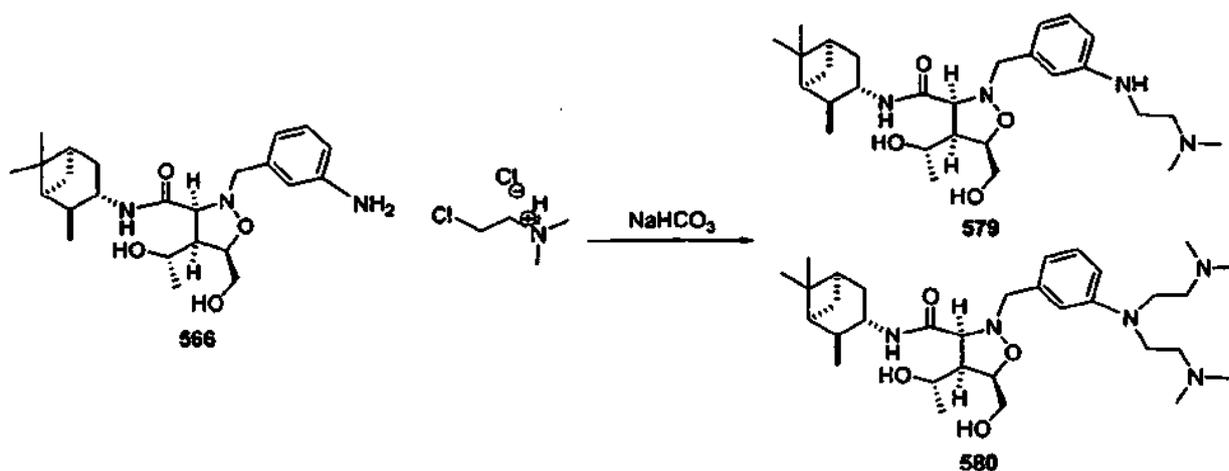
572	650,42	576	656,5
573	650,44	577	642,7

## Ejemplo 212



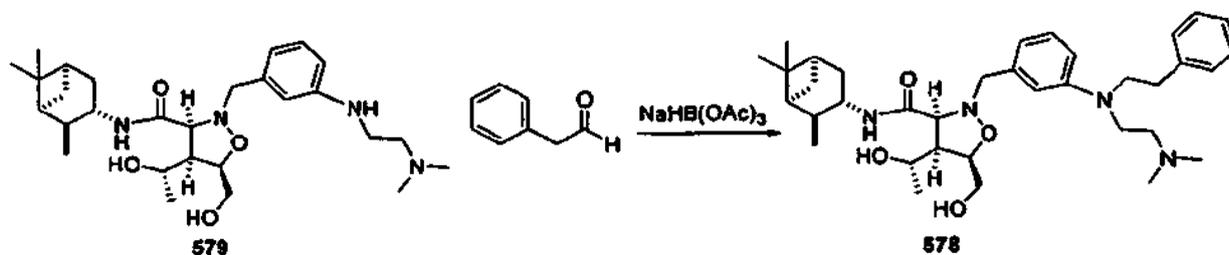
578

## Parte A.



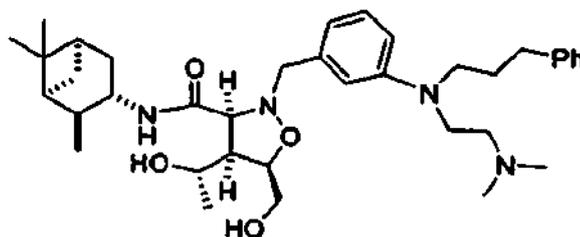
5 Se añadieron bicarbonato sódico (200 mg), 2-cloro-N, N-dimetiletanamina (200 mg) a una solución de **566** (200 mg) en EtOH (1 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando el producto en bruto 300 mg. El producto en bruto se purificó usando HPLC, proporcionando **568** (20 mg) y **567** (90 mg).

## Parte B.



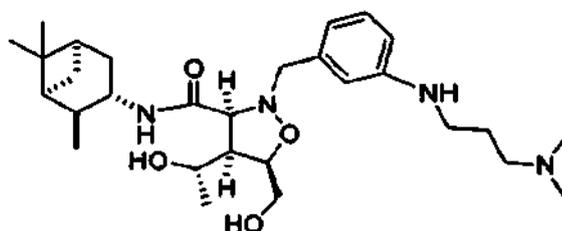
15 Se disolvieron **579** (15 mg), fenilo acetaldehído (11 mg) y NaHB(OAc)<sub>3</sub> (20 mg) en THF anhidro en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. Después, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC, proporcionando **578** (4 mg). EM (IEN(+)) 607,74 m/e (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 213

**581**

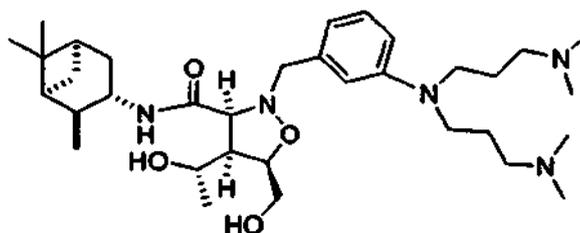
El compuesto 581 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 210, usando 3-fenilpropanal en lugar de fenilo acetaldehído. EM (IEN(+)) m/e 621,44 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 214

**582**

El compuesto 582 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 210, usando 3-cloro-N, N-dimetilpropanamina en lugar de 2-cloro-N, N-dimetiletanamina. EM (IEN(+)) m/e 517,3 (M+H)<sup>+</sup>.

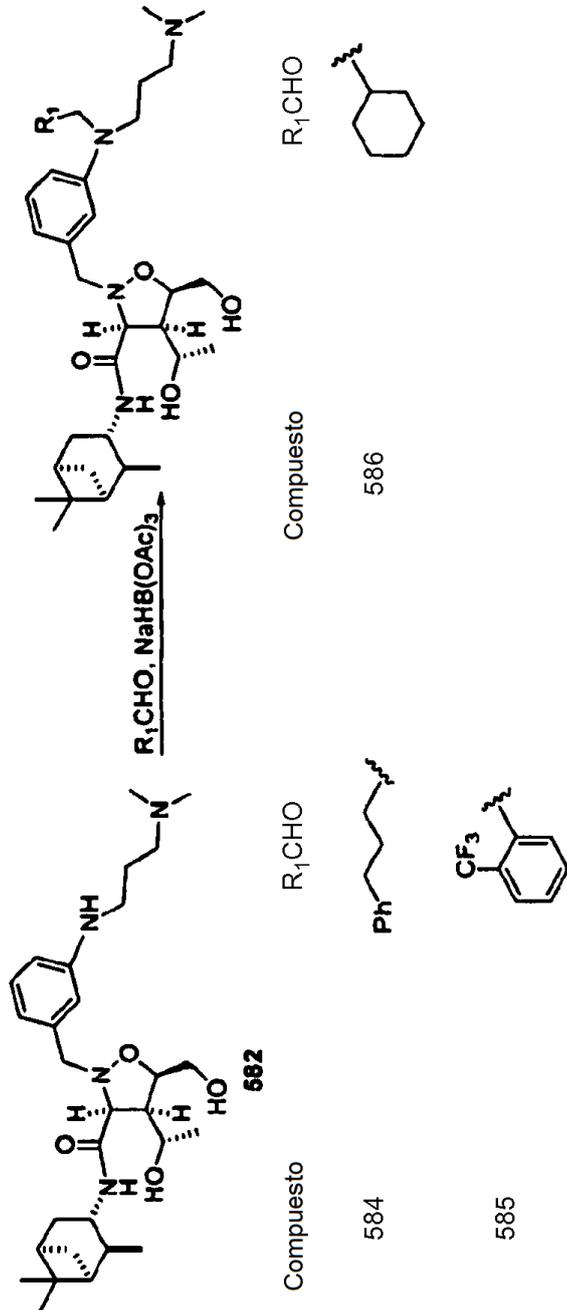
## Ejemplo 215

**583**

10

El compuesto **583** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 210, usando 3-cloro-N, N-dimetilpropanamina en lugar de 2-cloro-N, N-dimetiletanamina. EM (IEN(+)) m/e 602,43 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 216



Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>	Compuesto	EM (IEN(+)) m/e (M+H) <sup>+</sup>
584	635,74	586	613,77
585	675,69		

Ejemplo 217

5 A continuación se presentan los datos del análisis de afinidad de unión de Bcl-2 y Bcl-xL para diversos compuestos de la invención. Debe indicarse que "\*\*\*\*\*" indica que la  $K_i$  es  $< 0,8 \mu M$ , "\*\*\*\*" indica que la  $K_i$  es de  $0,8-6 \mu M$ , "\*\*\*"

ES 2 382 383 T3

indica que la Ki es 6-50  $\mu\text{M}$ , “\*\*\*” indica que la Ki es de  $>50 \mu\text{M}$ . Debe indicarse que “†” indica que la Ki es  $>100 \mu\text{M}$  y “††” indica que la Ki es  $>200 \mu\text{M}$ . Obsérvese que “ND” indica que el valor no se determinó.

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
28	**	†	72	**	ND
29	***	†	73	***	ND
30	***	††	74	***	ND
31	***	†	75	***	ND
32	***	†	76	***	ND
33	***	††	77	***	ND
34	*	†	78	***	ND
35	*	†	79	***	ND
36	***	††	80	***	ND
37	**	†	97	***	††
38	*	††	99	***	††
39	***	††	100	****	†
40	*	†	101	****	†
41	*	†	102	****	†
42	***	††	103	****	†
43	***	††	104	****	†
44	**	†	105	****	†
45	**	†	106	****	†
46	*	†	107	****	†
47	*	††	108	****	†
48	***	†	109	****	†
49	***	†	110	****	†
50	***	†	111	****	†
51	***	†	112	****	†
52	***	†	113	****	†
55	*	††	114	****	†
56	***	††	115	****	†
57	***	†	116	****	†
58	***	†	117	****	††
59	**	†	118	****	†
60	*	††	119	****	††
61	**	†	120	****	††
62	**	††	121	****	††

ES 2 382 383 T3

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
63	***	†	122	****	††
64	***	†	123	****	†
66	***	ND	124	****	†
68	***	ND	125	***	††
69	***	ND	126	****	†
71	**	ND	127	****	††
128	****	†	211	****	†
129	****	††	213	****	†
130	****	††	215	****	†
131	****	†	216	****	†
132	****	††	217	****	†
133	****	†	218	****	†
134	****	†	219	****	†
135	****	†	220	****	†
136	****	†	221	****	†
137	****	†	223	****	†
138	****	†	225	ND	ND
145	****	††	227	ND	ND
146	****	†	229	ND	ND
147	****	†	231	****	†
148	****	†	233	ND	ND
149	****	†	235	****	††
150	****	††	245	****	†
151	****	††	247	****	†
152	****	††	252	****	†
153	****	†	253	****	†
154	****	††	260	****	†
155	****	††	263	****	†
156	****	†	264	****	†
165	****	†	266	****	†
166	****	†	268	****	†
174	****	†	270	****	†
181	****	††	272	****	†
183	****	††	276	****	†
185	****	†	278	****	†

ES 2 382 383 T3

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
188	****	†	280	ND	ND
190	****	†	282	****	††
197	****	†	283	****	††
200	****	†	285	****	†
201	****	†	291	****	†
202	****	†	293	****	†
203	****	†	294	****	†
205	****	†	296	****	†
207	****	†	298	****	††
209	****	†	299	****	†
300	****	†	339	****	†
301	****	†	340	****	†
302	****	†	341	****	†
303	****	†	342	****	†
304	****	†	343	****	†
305	****	†	345	****	†
306	****	†	346	****	†
307	****	†	347	****	†
308	****	†	348	****	†
309	****	†	349	****	†
310	****	†	350	****	†
311	****	†	351	****	†
312	****	†	352	****	†
313	****	†	353	****	†
314	****	†	354	****	†
315	****	†	355	****	†
316	****	†	356	****	†
317	****	†	357	****	†
318	****	†	358	****	†
319	****	†	359	****	†
320	****	†	360	****	†
321	****	†	361	****	†
322	****	†	362	****	†
323	****	†	363	****	†
324	****	†	364	****	†

ES 2 382 383 T3

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
325	****	†	365	****	†
326	****	†	366	****	†
327	****	†	367	****	†
328	****	†	368	****	†
329	****	†	369	****	†
330	****	†	370	****	†
331	****	†	371	****	†
332	****	†	372	****	†
333	****	†	373	****	†
334	****	†	374	****	†
335	****	†	375	****	†
336	****	†	376	****	†
337	****	†	377	****	†
338	****	†	378	****	†
379	****	†	418	****	†
380	****	†	419	****	†
381	****	†	420	****	†
382	****	†	421	****	†
383	****	†	422	****	†
384	****	†	423	****	†
385	****	†	424	****	†
386	****	†	425	****	†
387	****	†	426	****	†
388	****	†	427	****	†
389	****	†	428	****	†
390	****	†	429	****	†
391	****	†	430	****	†
392	****	†	431	****	†
393	****	†	432	****	†
394	****	†	433	****	†
395	****	†	434	****	†
396	****	†	435	****	†
397	****	†	436	****	†
398	****	†	437	****	†
399	****	†	438	****	†

ES 2 382 383 T3

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
400	****	†	439	****	†
401	****	†	440	****	†
402	****	†	441	****	†
403	****	†	442	****	†
404	****	†	443	****	†
405	****	†	444	****	†
406	****	†	445	****	†
407	****	†	446	****	†
408	****	†	447	****	†
409	****	†	448	****	†
410	****	†	449	****	†
411	****	†	450	****	†
412	****	†	451	****	†
413	****	†	452	****	†
414	****	†	453	****	†
415	****	†	454	****	†
416	****	†	455	****	†
417	****	†	456	****	†
457	****	t	496	****	†
458	****	†	497	****	†
459	****	†	498	****	†
460	****	†	499	****	†
461	****	†	500	****	†
462	****	†	501	****	†
463	****	†	502	****	†
464	****	†	503	****	†
465	****	†	504	****	†
466	****	†	505	****	†
467	****	†	506	****	†
468	****	†	507	****	†
469	****	†	508	****	†
470	****	†	509	****	†
471	****	†	510	****	†
472	****	†	511	****	†
473	****	†	513	***	†

ES 2 382 383 T3

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
474	****	†	514	***	†
475	****	†	515	****	†
476	****	†	516	**	†
477	****	†	517	**	†
478	****	†	518	**	†
479	****	†	519	***	†
480	****	†	520	***	†
481	****	†	521	***	†
482	****	†	522	***	†
483	****	†	525	**	†
484	****	†	526	****	†
485	****	†	527	**	†
486	****	†	528	**	†
487	****	†	529	**	†
488	****	†	530	***	†
489	****	†	531	***	†
490	****	†	532	***	†
491	****	†	533	***	†
492	****	†	535	**	†
493	****	†	536	***	†
494	****	†	537	***	†
495	****	†	539	**	†
540	**	†	571	****	†
542	***	†	572	****	†
543	**	†	573	****	†
545	***	†	574	****	†
546	***	†	575	****	†
547	***	†	576	****	†
548	***	†	577	****	†
549	***	†	578	****	†
550	***	†	582	****	†
551	****	†	583	****	†

Compuesto	Bcl-2	Bcl- XL	Compuesto	Bcl-2	Bcl-XL
552	***	†	584	****	†
553	***	†	585	****	†
562	****	†	586	****	†
570	****	†			

**Ejemplo 218**

**Datos de citotoxicidad para la línea celular de linfoma folicular humano RL**

- 1) Usando placas de 96 pocillos, los compuestos se diluyeron en serie en DMSO desde 9 mM a 4 uM
  - 2) Se prepararon placas de ensayo diluyendo muestras 310 veces en 150 ul de medio que contenía 30.000 células/pocillo dando como resultado una concentración final de DMSO del 0,3 % y un intervalo de concentraciones de 29 uM a 0,013 uM para cada compuesto.
  - 3) Las placas se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 72 h
  - 4) Después de 72 h, se añadió reactivo azul de Alamar a cada pocillo y las placas se leyeron de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 10 A continuación se presentan los datos de citotoxicidad *in vitro* para células RL para diversos compuestos de la invención. Debe indicarse que “\*\*\*\*” indica que el valor de CI50 es < 2 µM, “\*\*\*” indica que el valor de CI50 es 2-5 µM y “\*” indica que el valor de CI50 es >5. Debe indicarse que “nd” indica que el valor no se determinó.

Ejemplo	CI50 Bcl RL	Azul de Alamar	Ejemplo	CI50 Bcl RL	Azul Alamar
149	**		371	**	
166	**		373	**	
173	*		374	**	
300	***		375	*	
301	***		378	**	
309	***		379	*	
311	**		380	**	
312	***		383	**	
313	***		384	**	
314	***		386	**	
316	*		390	*	
320	***		391	*	
321	***		392	*	
322	**		393	*	
323	*		394	***	
324	***		395	*	
325	***		396	*	
326	**		397	*	
327	***		398	*	
339	***		399	**	

ES 2 382 383 T3

Ejemplo	CI50 Bcl RL Azul de Alamar	Ejemplo	CI50 Bcl RL Azul Alamar
340	**	400	***
346	**	402	***
348	*	404	**
349	***	405	**
351	**	408	**
352	**	412	***
354	***	413	*
355	**	414	**
356	*	415	**
357	**	418	**
360	*	420	***
361	**	424	***
362	**	425	***
363	*	428	*
365	***	429	*
366	**	431	*
367	**	432	****
368	*	435	**
369	**	436	*
436	*	486	**
437	*	487	**
442	**	488	**
444	**	491	**
447	*	498	*
448	**	502	*
456	*	505	*
465	*	507	*
466	*	562	*
470	*	570	*
471	*	571	*
472	**	572	**
473	*	573	**
474	**	574	**
477	***	575	**
480	**	576	**

Ejemplo	CI50 Bcl RL Azul de Alamar	Ejemplo	CI50 Bcl RL Azul Alamar
481	**	577	**
482	***	584	**
483	**	585	**
484	**	586	**
485	**		

**Ejemplo 219**

**Ensayo de muerte celular con la línea celular de cáncer pancreático humano Panc1**

- 5 1) Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO desde una solución de reserva 9 mM hasta una concentración final de 0,004 mM en una placa de 96 pocillos.
- 2) Las placas de ensayo se prepararon diluyendo los compuestos 310 veces en 150 ul de medio que contenía 10.000 células/pocillo, con o sin camptotecina 3 uM, dando como resultado una concentración final de DMSO del 0,3 % y un intervalo de concentraciones de compuesto de 29 uM a 0,13 uM para cada compuesto.
- 10 3) Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 72 h
- 4) Después de 72 h, se añadieron yoduro de propidio y colorante Hoechst a cada pocillo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 5) Se tomaron imágenes de las placas en un microscopio de fluorescencia a longitudes de onda Ex560/Em650 (Yoduro de propidio) y Ex360/Em465 (Hoechst)
- 15 6) Se usó el software de formación de imágenes MetaMorph para determinar el porcentaje de muerte celular dividiendo el número de células teñidas con yoduro de propidio (células muertas) por el número de células teñidas con Hoechst (todas las células), multiplicado por 100, en cada campo.

20 A continuación se presentan los datos celulares *in vitro* de Panc1 para diversos compuestos de la invención. Debe indicarse que “\*\*\*\*” indica que el valor de CI50 es <1,3 mM, “\*\*\*” indica que el valor de CI50 es 1,3-1,8 μM, “\*\*” indica que el valor de CI50 es 1,8-2,5 μM, “\*” indica que el valor de CI50 es >2,5 μM. Debe indicarse que “nd” indica que el valor no se determinó.

Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt	Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt
89	**	***	387	*	*
90	*	***	389	**	***
91	*	**	390	*	*
96	*	*	391	*	*
149	*	**	392	*	*
160	*	*	393	*	*
166	*	****	394	*	*
300	*	**	395	*	*
301	*	*	396	*	*
303	*	*	399	*	*
305	***	****	402	*	*
306	*	***	412	*	***
307	*	*	413	*	*

ES 2 382 383 T3

Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt	Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt
309	*	***	414	*	**
310	*	**	415	*	*
311	*	**	416	*	*
312	*	*	417	*	*
313	***	***	418	**	**
314	*	*	421	*	*
316	*	*	422	*	***
317	*	*	423	*	*
318	*	*	424	*	**
319	**	***	425	*	*
320	*	**	426	*	*
321	****	****	427	*	*
325	****	****	428	*	*
339	*	*	430	*	*
346	*	*	431	*	*
347	*	*	433	*	*
348	*	*	434	*	*
354	**	***	435	*	*
357	*	*	436	*	*
358	*	*	442	*	*
360	*	*	443	*	*
363	*	*	444	*	*
366	**	**	451	*	*
375	*	*	452	*	*
376	**	***	454	*	*
380	**	***	455	*	*
462	*	*			
463	*	*	488	*	*
464	*	*	489	*	**
470	*	*	493	*	*
471	*	*	494	*	*
472	*	*	495	*	*
478	*	*	496	*	*
479	**	***	497	*	*
480	*	***	498	*	*

Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt	Compuesto	CI50 Panc1 -Cpt	CI50 Panc1 +Cpt
483	*	**	501	**	***
484	*	*	505	*	*
485	**	***	508	*	*
486	*	*	578	*	**
487	*	*	584	*	*

### Ejemplo 217

#### Análisis *in vivo*

5 Los efectos del compuesto **221** en el Ejemplo 166 se estudiaron en un xenoinjerto de línea celular de linfoma folicular humano RL en ratones SCID/NOD hembra. En este estudio, en ratones SCID/NOD hembra se implantaron por vía subcutánea células RL ( $2 \times 10^6$  células en una matrigel 1:1). Cuando el tamaño medio del tumor alcanzó 150  $\text{mm}^3$ , los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento (N=8/grupo) para recibir vehículo o el compuesto de ensayo usando el régimen de dosificación mencionado más adelante. El artículo de ensayo o el vehículo se administró por vía intravenosa (IV) a través de la vena de la cola en un volumen de 0,1 ml durante aproximadamente 10 segundos (seg.). Los animales se sacrificaron después de 38 días y se compararon los volúmenes de los tumores.

10 **Ratones:** ratones SCID/NOD hembra n=8/grupo

#### **Grupos de dosificación:**

1. Compuesto **221**, 50 mg/kg i.v. (3 Días Consecutivos LMX)
2. Compuesto **221**, 50 mg/kg i.v. (Un día sí y otro no LXV)
- 15 3. Compuesto **221**, 50 mg/kg i.p. (Diariamente 7 veces/semana LMXJVSD)
4. Vehículo i.v. (3 Días Consecutivos LMX)

**Vehículo:** ciclodextrina al 10 % en NaPhO3 0,1 M pH 6,0

#### **Programa de dosificación:**

- L - Lunes
- 20 M - Martes
- X - Miércoles
- J - Jueves
- V - Viernes
- S - Sábado
- 25 D - Domingo

**Administración del fármaco:** El compuesto **221** (pH 6,8) se administró a través de la vena de la cola i.v. o por vía intraperitoneal i.p. a (5 ml/kg o 125  $\mu\text{l}$  por 25 g de ratón) durante aproximadamente 20 seg.

30 **Observación de los animales:** En los ratones se inoculó por vía subcutánea (SC) la línea celular de linfoma folicular humano RL ( $2 \times 10^6$  células matrigel 1:1) en el lado dorsal de la pata trasera derecha usando una aguja de calibre 25. Cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de  $\sim 150 \text{ mm}^3$ , los animales se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento. Los animales se dividieron en 4 grupos (n=8 ratones por grupo). Los animales se supervisaron cuidadosamente durante 30 minutos después de la dosificación y se observaron diariamente para detectar los signos clínicos. Se midieron los tumores y los pesos corporales y se registraron 2 veces por semana. Las dimensiones de los tumores se midieron dos veces por semana con calibres digitales y los volúmenes de los tumores se calcularon con la fórmula  $(\text{anchura}^2 \times \text{longitud})/2$ . Los ratones se sometieron a un seguimiento hasta que los volúmenes de los tumores en el grupo de vehículo alcanzaron las directrices IACUC.

**Duración del estudio:** Se administraron dosis a los animales durante 4 semanas o hasta que el vehículo alcanzó  $3500 \text{ mm}^3$ . En este punto, se sacrificó el 50 % de los animales supervivientes y se retiraron los tumores, se congelaron inmediatamente y se almacenaron a  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ . El 50 % restante se usó para evaluar el rebrote y la duración

de la respuesta antitumoral.

Desmantelamiento

Después de 4 horas de dosificación:

Se sacrificaron 4 ratones por grupo

5 Se recogieron sangre y tumores

Grupos: Vehículo, (LXV) iv, todos los días i.p

Después de 24 horas de dosificación:

Se sacrificaron 4 ratones por grupo

Se recogieron sangre y tumores

10 Grupos: Vehículo, (LXV) iv, todos los días i.p

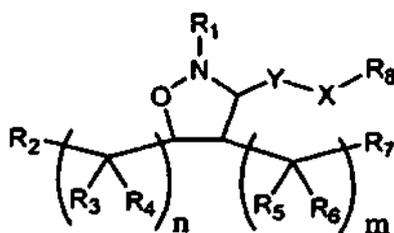
Los resultados del análisis de la actividad biológica de los compuestos de la invención se presentan en la Figura 1.

***Equivalentes***

15 Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar sin usar más que la experimentación rutinaria, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que dichos equivalentes se incluyan en las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

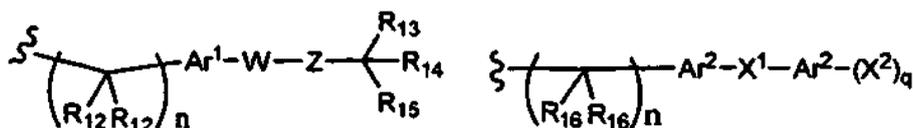
1. Un compuesto de fórmula 1:



**1**

o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 5 Y es -C(O)-;  
 X es -N(R<sub>11</sub>)-;  
 X' representa independientemente para cada caso O, N(R<sub>10</sub>), o S;  
 tanto m como n son 1;  
 R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula **1a** o **1b**:



**1a**

**1b**

10

en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

- 15 Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenoilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o -X'(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

- 20 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenoilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 25 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenoilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 30 R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

- Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 35 X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenoilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(X')N(R<sub>10</sub>)-;

X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino,

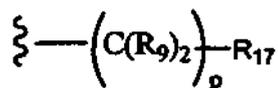
arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, acilitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo,  $-\text{COR}_{10}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{X}')\text{N}(\text{R}_{10})_2$ , o  $-\text{CH}_2\text{O}$ -heterociclilo; y

q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

tanto  $\text{R}_2$  como  $\text{R}_7$  son hidroxilo;

5  $\text{R}_6$  es metilo, etilo o propilo; y  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ , y  $\text{R}_5$  son H

$\text{R}_8$  es H, un alquilo o alquenilo ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un enlace a  $\text{R}_7$ , heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula 1c:



**1c**

en la que

10 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

$\text{R}_{17}$  es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alcoxilo, heteroarilo,  $-\text{OR}_{18}$ ,  $-\text{SR}_{18}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{18})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2$ -alquilo,  $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})$ arilo, o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; en la que  $\text{R}_{18}$  es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo,  $-\text{A}^1$ - $\text{A}^2$ - $\text{A}^3$ , o  $-\text{CR}_9=\text{CR}_9(\text{C}(\text{R}_9)_2)_n\text{CR}_9=\text{C}(\text{R}_9)_2$ ; o dos  $\text{R}_{18}$  tomados juntos forman un anillo;

15  $\text{R}^9$  representa independientemente para cada caso H o alquilo;

$\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  representan independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

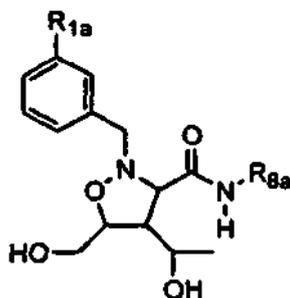
$\text{R}_{19}$  representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o  $-\text{A}^1$ - $\text{A}^2$ - $\text{A}^3$ ;

20 cada uno de  $\text{A}^1$  y  $\text{A}^3$  representa independientemente para cada caso alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

$\text{A}^2$  representa independientemente para cada caso O,  $\text{N}(\text{R}_{10})$ , S o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **1** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

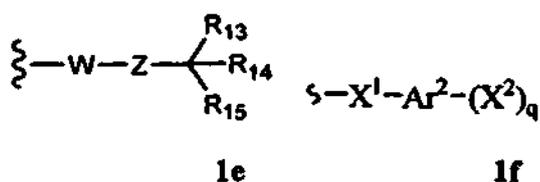
25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula **1d**:



**1d**

en la que

$\text{R}_{1a}$  tiene la fórmula **1e** 1f:



en las que

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace,  $-(C(R_{12})_2)_n$  o  $-O(C(R_{12})_2)_n$ ;

- 5  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o  $-A^1-A^2-A^3$ ; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados junto con  $R_{15}$  forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 10  $R_{15}$  es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi,  $-N(R_{10})_2$ , acilamino, aralquilo, nitro, acitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo,  $-COR_{10}$ ,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ ,  $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ ,  $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ ,  $-N(R_{10})(C(R_9)_2)_n-A^1-A^2-A^3$ ,  $-(C(R_9)_2)_n$ -halógeno, o  $-CH_2O$ -heterociclilo; o  $R_{15}$  tomado junto con  $R_{13}$  y  $R_{14}$  forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

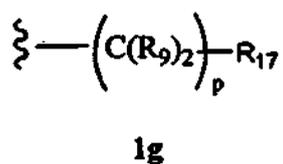
$Ar^2$  representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 15  $X^1$  es un enlace, O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $S(O)_3$ , amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ , o  $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ ;

$X^2$  representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, acitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo,  $-COR_{10}$ ,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ ,  $-OC(O)N(R_{10})_2$ ,  $-N(R_{10})SO_2R_{10}$ ,  $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$  o  $-CH_2O$ -heterociclilo; y

- 20 q es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

$R_{8a}$  es H, un alquilo o alquenilo ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un enlace a  $R_7$ , heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula 1g:



en la que

- 25 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

$R_{17}$  es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alcoxilo, heteroarilo,  $-OR_{18}$ ,  $-SR_{18}$ ,  $-N(R_{18})_2$ ,  $-N(R_{10})CO_2$ -alquilo,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-C(O)N(R_{10})$ arilo, o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; donde  $R_{18}$  es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo,  $-A^1-A^2-A^3$ , o  $-CR_9=CR_9(C(R_9)_2)_nCR_9=C(R_9)_2$ ; o dos  $R_{18}$  tomados juntos forman un anillo.

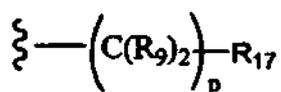
- 30 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

$R_{13}$  y  $R_{14}$  son independientemente H, alquilo, arilo, o  $-A^1-A^2-A^3$ ; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados junto con  $R_{15}$  forman un anillo cicloalquenilo o un anillo heteroaromático;

- 35  $R_{15}$  es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi,  $-N(R_{10})_2$ , acilamino, aralquilo,  $-N(R_{10})SO_2R_{19}$ , o  $-N(R_{10})C(O)N(R_{19})_2$ .

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

$R_{8a}$  es bicicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula **1g**:



**1g**

en la que

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

5  $R_{17}$  es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, alcoxilo, heteroarilo,  $-OR_{18}$ ,  $-SR_{18}$ ,  $-N(R_{18})_2$ , o un anillo policíclico que contiene 8-14 átomos de carbono; en la que  $R_{18}$  es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo o  $-A^1-A^2-A^3$ .

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que W es una cadena alquínica y Z es un enlace.

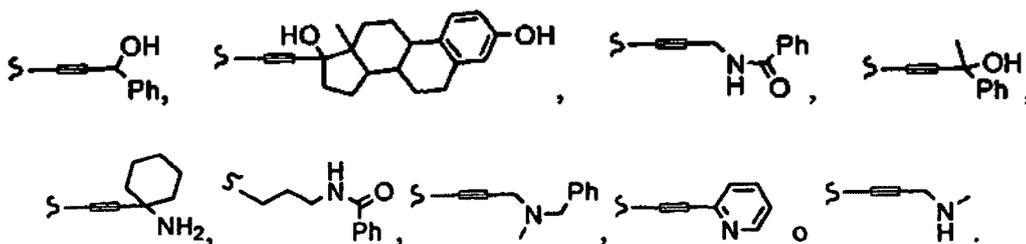
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son H y  $R_{15}$  es acilamino.

10 7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tomados juntos forman un anillo ciclohexilo y  $R_{15}$  es un grupo amino.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{8a}$  es un bicicloalquilo.

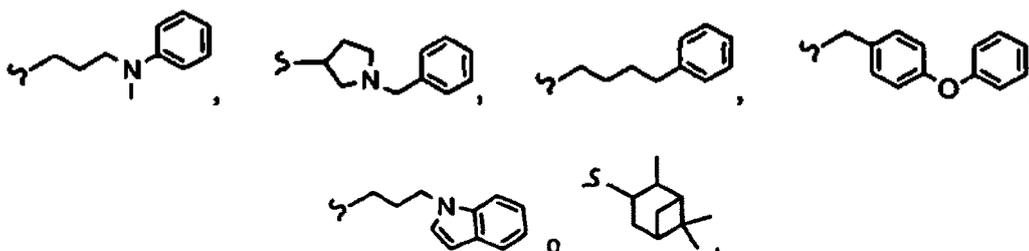
9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{8a}$  tiene la fórmula **1g** y  $R_{17}$  es  $N(CH_3)Ph$ .

10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{1a}$  es:

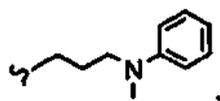


15

11. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{8a}$  es:

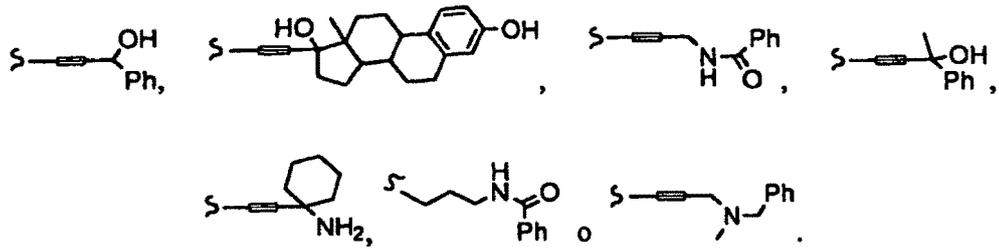


12. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R_{8a}$  es



20

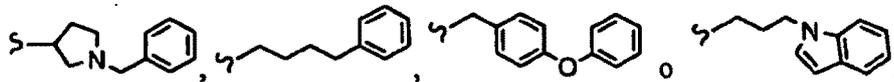
y  $R_{1a}$  es:



13. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sub>1a</sub> es

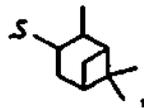


y R<sub>8a</sub> es:

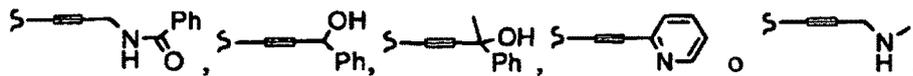
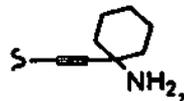


5

14. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sub>8a</sub> es

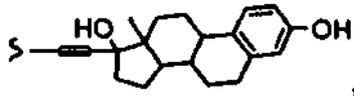


y R<sub>1a</sub> es:

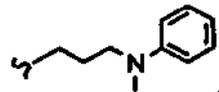


10

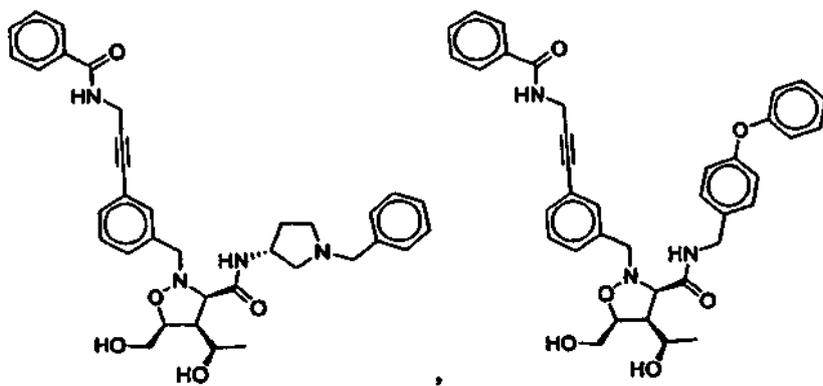
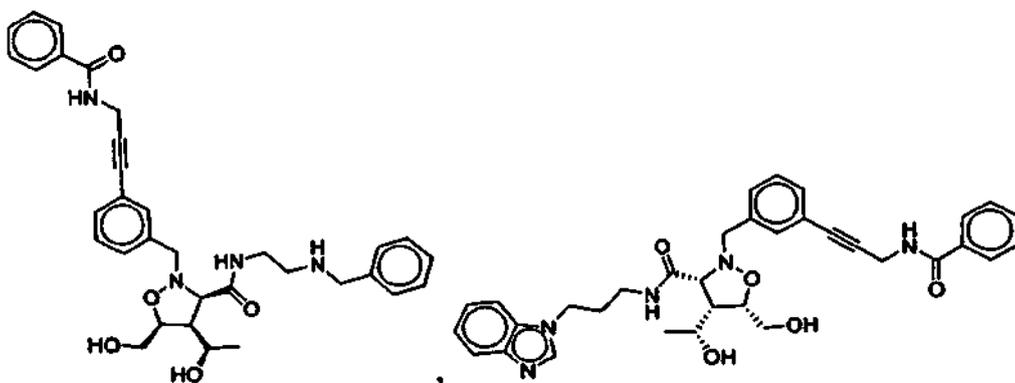
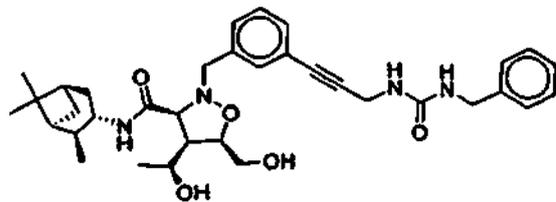
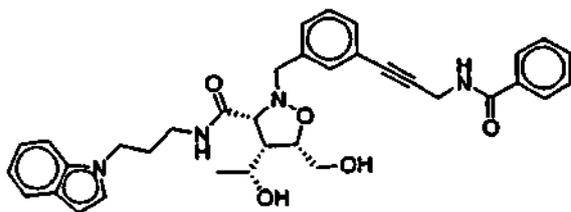
15. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sub>1a</sub> es

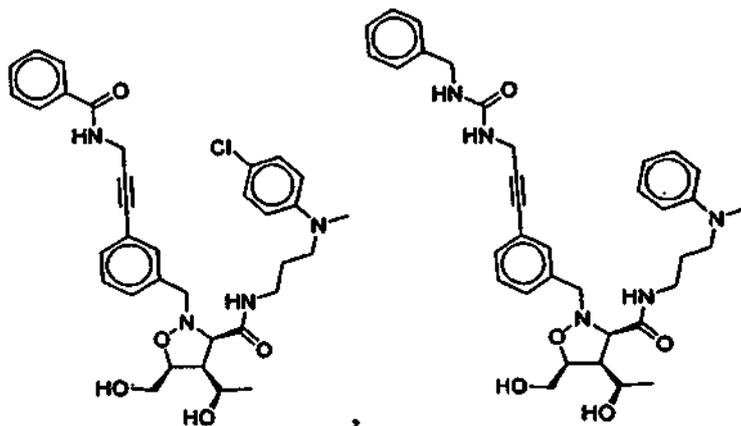
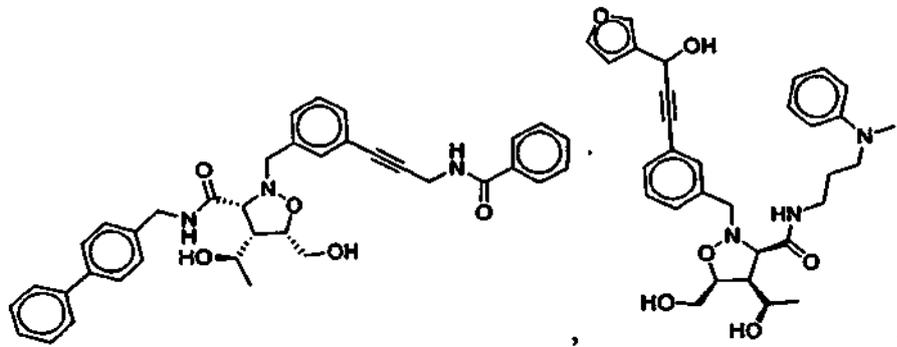
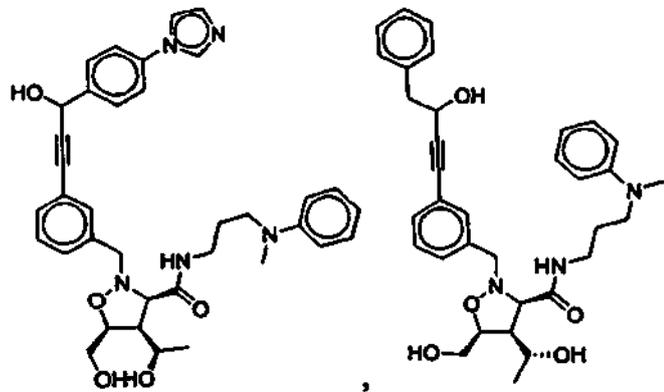
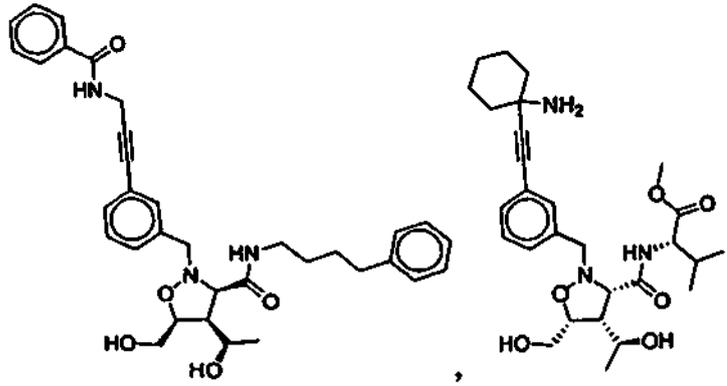


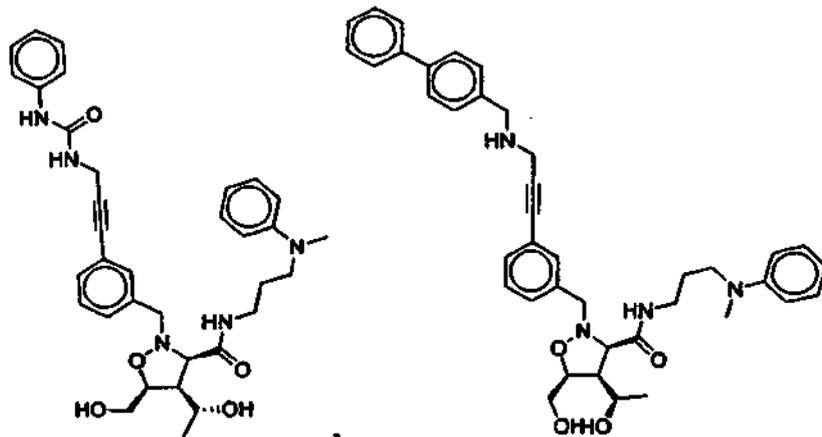
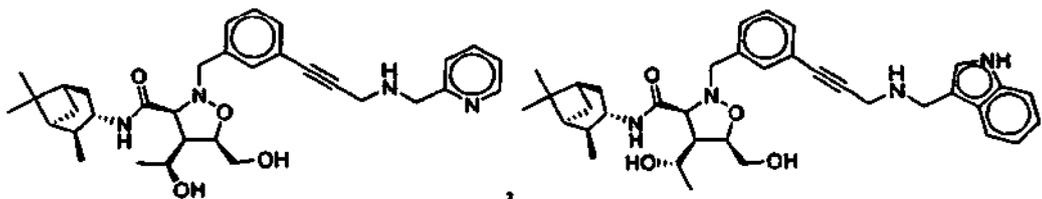
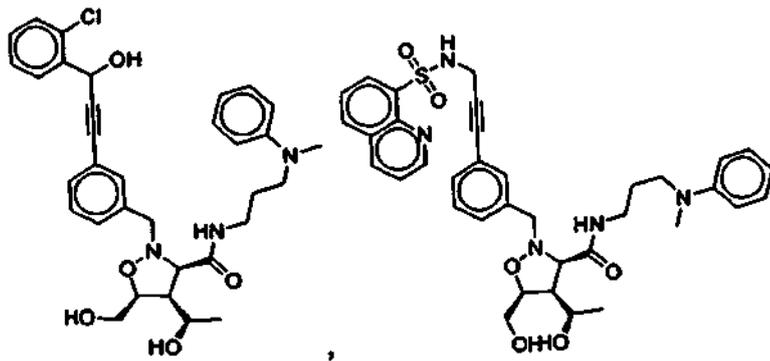
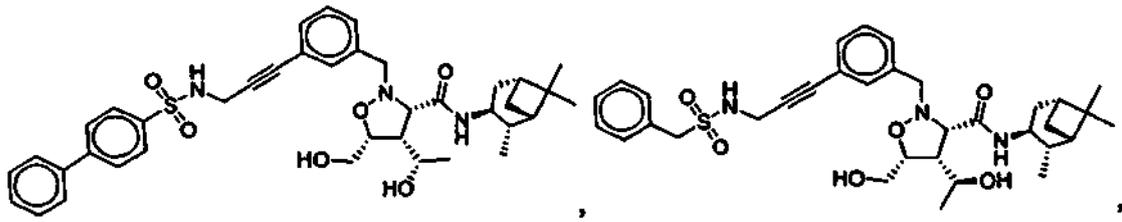
y R<sub>8a</sub> es

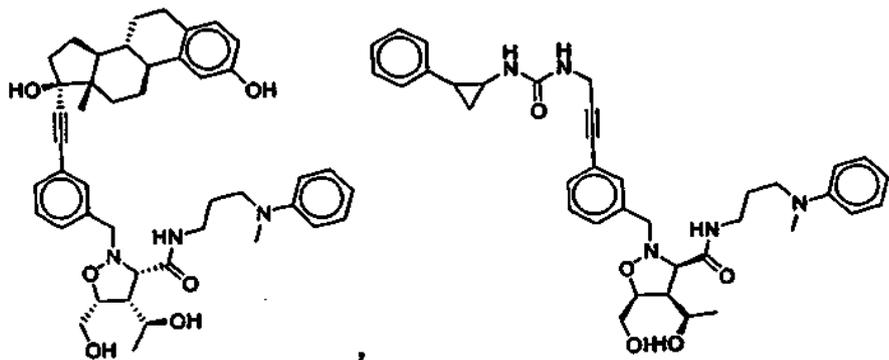
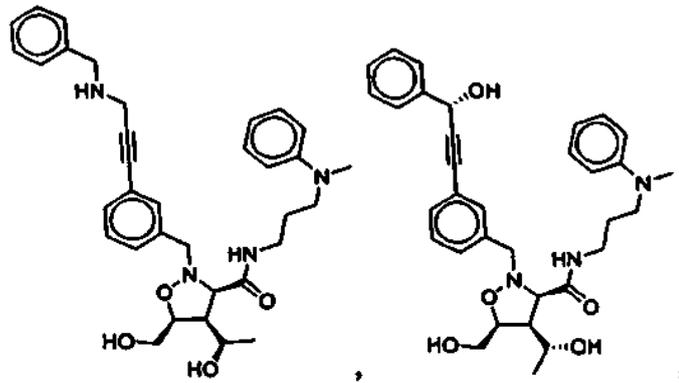
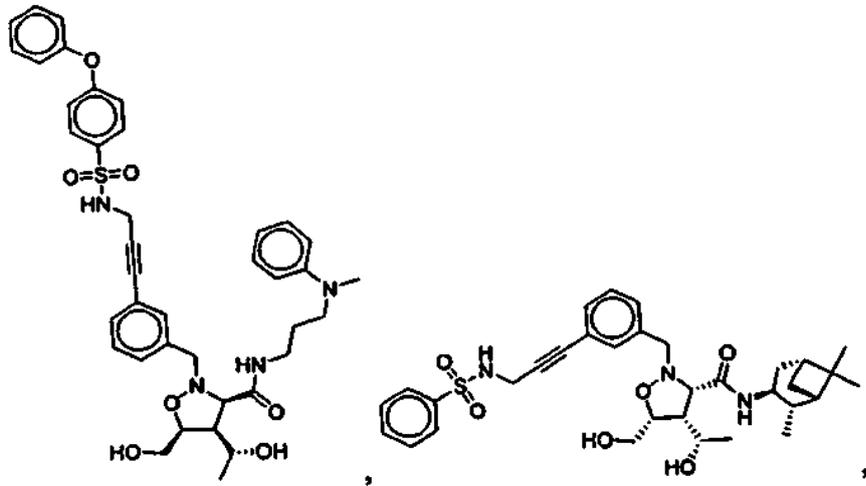


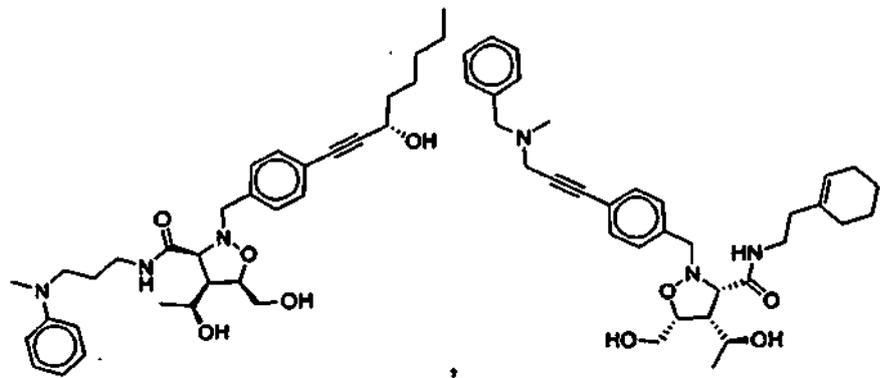
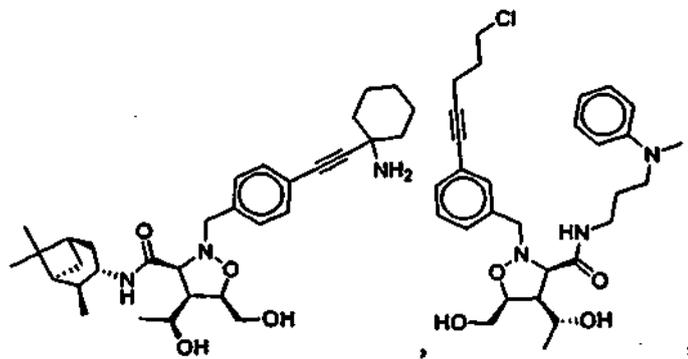
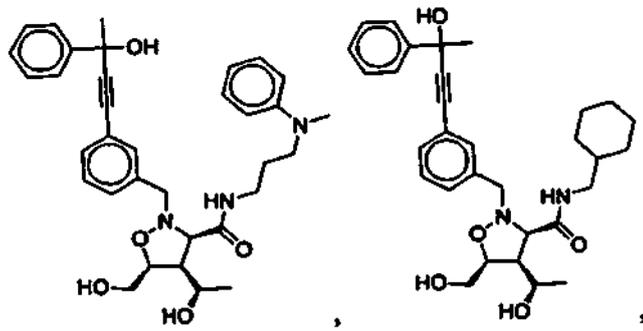
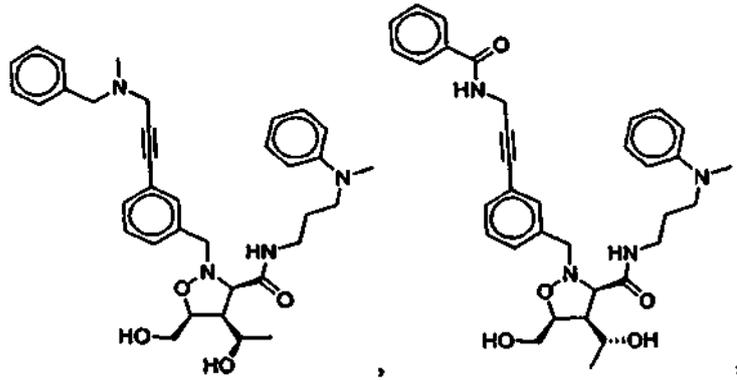
15 16. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

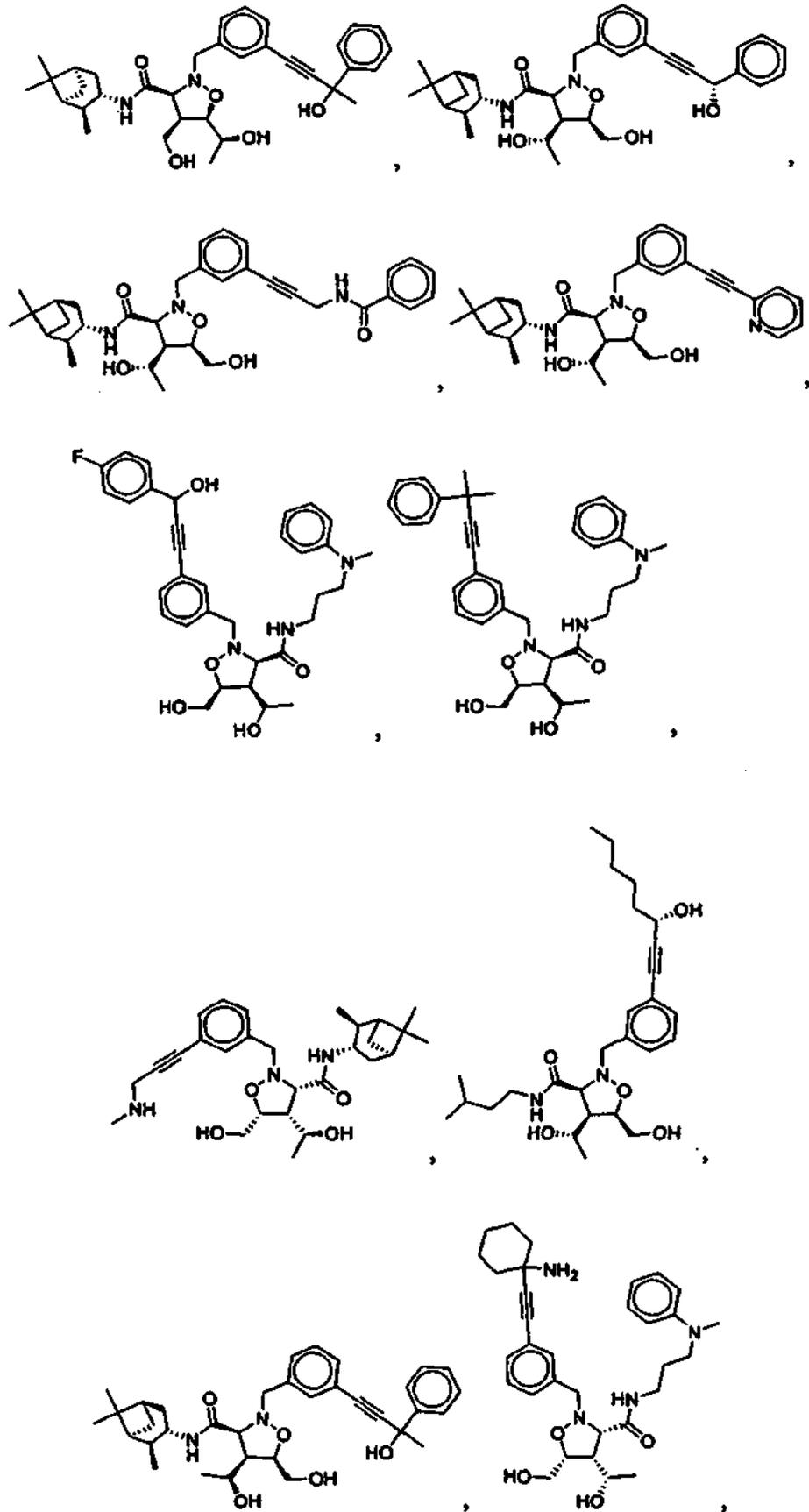


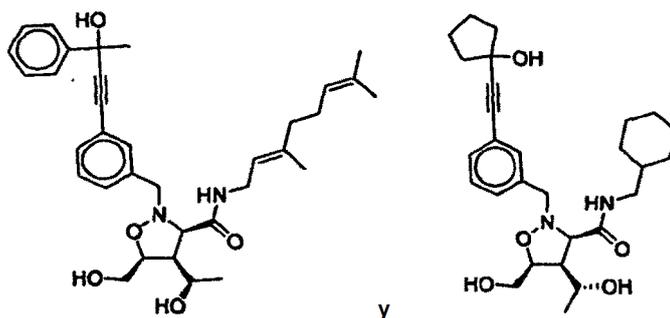






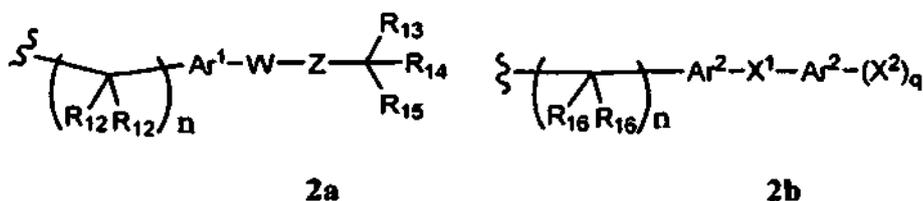






17. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R<sub>1</sub> tiene la fórmula 2a o 2b:



5

en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera de dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

10 Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenoilo o alquinoilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -O(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

15 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenoilo o un anillo heteroaromático;

20 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, nitro, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>) (C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenoilo o un anillo heteroaromático;

R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo;

Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

25 X<sup>1</sup> es un enlace u O;

X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino o arilamino; y

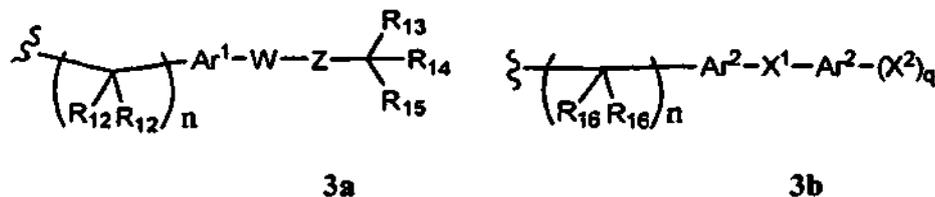
q es 1 ó 2;

A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

30 la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por 2 es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

18. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula 3a o 3b:



en las que

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

- 5 R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

- 10 Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -O(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 15 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, g. -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>19</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 20 R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

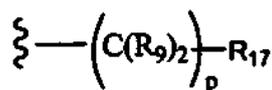
Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 25 X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)-;

- 30 X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, aciltio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; y

q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

R<sub>8</sub> es un alquilo ramificado o no ramificado, bicicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo, o tiene la fórmula 3c:



**3c**

- 35 en la que

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

R<sub>17</sub> es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heteroarilo, -N(R<sub>18</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>18</sub>, o -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; en la que R<sub>18</sub> es independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, o -CR<sub>9</sub>=CR<sub>9</sub>(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>9</sub>=C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; o dos R<sub>18</sub>

tomados juntos forman un anillo;

R<sup>9</sup> representa independientemente para cada caso H o alquilo;

cada uno de R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representan independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

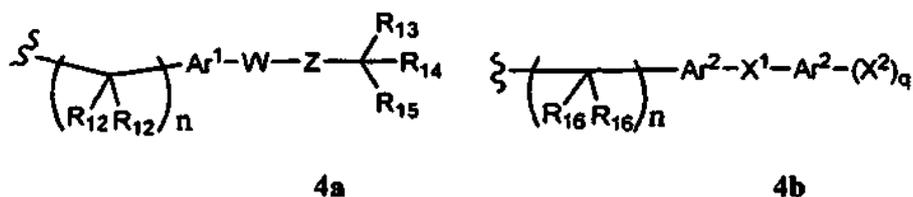
- 5 R<sub>19</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>;

A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **3** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

- 10 19. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, tiene la fórmula 4a o 4b:



en las que

- 15 n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

- 20 W es un enlace; o una cadena alquilo, alquenilo o alquinilo bivalente;

Z es un enlace, -(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -O(C(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados juntos forman un anillo monocíclico o policíclico; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> tomados junto con R<sub>15</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 25 R<sub>15</sub> es haluro, hidroxilo, alcoxilo, arilo, ariloxi, aciloxi, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, acilamino, aralquilo, nitro, acitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup>, -(C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-halógeno, -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; o R<sub>15</sub> tomado junto con R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> forman un anillo cicloalquenilo, un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 30 R<sub>16</sub> representa independientemente para cada caso H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, aralquilo, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, acitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>16</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente para formar un anillo;

- 35 Ar<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N;

X<sup>1</sup> representa independientemente para cada caso un enlace, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>3</sub>, amino, di-radical alquilamino, di-radical alcoxilo, di-radical alquilo, di-radical alquenilo, di-radical alquinilo, amido, carbonilo, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>-, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)- o -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)-;

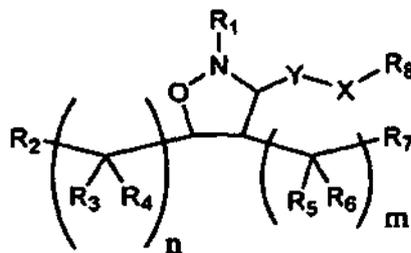
- 40 X<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso H, haluro, hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, aciloxi, amino, alquilamino, arilamino, acilamino, aralquilamino, nitro, acitio, carboxamida, carboxilo, nitrilo, -COR<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -OC(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)C(O)N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>O-heterociclilo; y

q representa independientemente para cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5;

A<sup>2</sup> representa independientemente para cada caso O o un enlace; y

la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por 4 es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

20. Un compuesto representado por la fórmula 5:



5

5

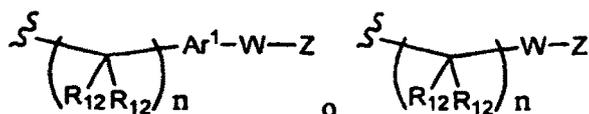
o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Y es -C(O)-;

X es -N(R<sub>11</sub>)-;

tanto m como n son 1;

10 R<sub>1</sub> es alquilo, aralquilo, heteroalquilo, o tiene la fórmula 5a o 5b:



5a

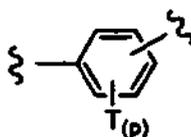
5b

en las que:

n' representa independientemente para cada caso 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

15 R<sub>12</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo; en las que cualesquiera dos casos de R<sub>12</sub> pueden estar conectados por un enlace covalente;

Ar<sup>1</sup> es un arilo monocíclico o bicíclico con 6-14 átomos en el anillo; o es un heteroarilo monocíclico o bicíclico con 5-14 átomos en el anillo, de los cuales uno, dos o tres átomos en el anillo son independientemente S, O o N; o Ar<sup>1</sup> se representa por la fórmula 5c:



5c

20 en la que,

T independientemente para cada caso es H, haluro, alquilo ramificado o no ramificado, alqueno, alilo, alcoxi, arilo, aralquilo, hidroxilo, amino, aminoalquilo, amido, carboxamida, cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, cicloalcalquilo, heteroaromático, heteroaralquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, haloalquilo, éster; carboxílico, bis arilo, bis aril éter, arilo heterocíclico sustituido, o dos T tomados juntos forman un anillo aromático o no aromático; y

25

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

W es un enlace; o un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo bivalente;

Z es un enlace; H -SR; -S(O)<sub>2</sub>R; -NRSO<sub>2</sub>R; -S(O)R; -N(R)<sub>2</sub>; -C(O)R; -CO<sub>2</sub>R; -C(O)N(R)<sub>2</sub>; -C(S)N(R)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>C(O)heterociclilo; -NRC(O)R; -NRCO<sub>2</sub>R; -OC(O)N(R)<sub>2</sub>; -NRC(O)(C(R)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R)<sub>2</sub>; -NC(O)CH(R)<sub>2</sub>; -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>; -C(=NR)R; hidroxialquilo; o arilo mono o bicíclico, heteroarilo o heterociclilo; en la que:

- 5 R independientemente para cada caso es H, alquilo ramificado o no ramificado, alqueno, alilo, alcoxi, haloalquilo, acilo, mesilato, tosilato, aralquilo, éster, -(C(R)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>T, -CH((C(R)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>T)<sub>2</sub>, o dos R tomados juntos forman un anillo aromático o no aromático;

tanto R<sub>2</sub> como R<sub>7</sub> son hidroxilo;

cada uno de R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> representa independientemente para cada caso H, hidroxilo, alquilo o perhaloalquilo;

- 10 cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representa independientemente para cada caso H o alquilo; y

R<sub>8</sub> es H, un alquilo o alqueno ramificado o no ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, un aminoalquilo ramificado o no ramificado, o heterocicloalquilo sustituido con un grupo aralquilo;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> representan independientemente para cada caso H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalcalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

- 15 con la condición de que Ar<sup>1</sup>, W y Z puedan estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre los siguientes:

haluro, arilo, alcamino, amido, alcoxi, éter, -NO<sub>2</sub>, hidroxilo, -NR<sub>2</sub>, o -CN;

de que cuando Ar<sup>1</sup>, W y Z sean aplicables, puedan estar unidos entre sí en las posiciones orto, meta o para; y

- 20 la configuración estereoquímica en cualquier estereocentro de un compuesto representado por **5** es R, S, o una mezcla de estas configuraciones.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>6</sub> es metilo o etilo.

22. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>8</sub> es bicicloalquilo.

23. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5a**.

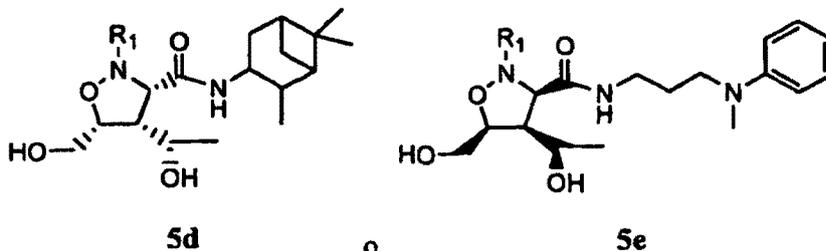
24. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5a**, en la que R<sub>12</sub> es H o metilo o en la que Ar<sup>1</sup> es un anillo benceno.

25. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5b**, en la que R<sub>12</sub> es H o metilo.

26. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5b**, en la que n es 4.

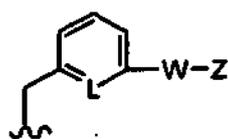
27. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5b** y Z es N(R)<sub>2</sub>.

28. El compuesto de la reivindicación 20, en el que el compuesto tiene la fórmula **5d** o **5e**:



- 30 en las que:

R<sub>1</sub> tiene la fórmula **5f**:

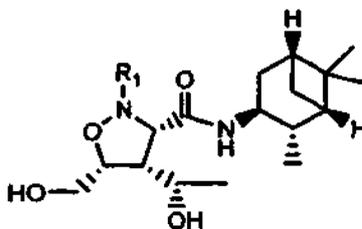


**5f**

en la que:

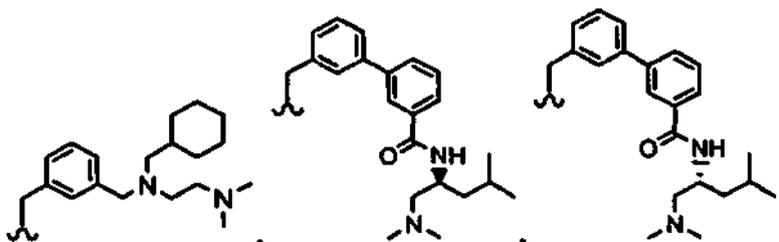
L es N o CR.

29. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es H, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .
- 5 30. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es alcoxi, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .
31. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es OMe, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .
32. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es OEt, W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .
33. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es  $OCH_2$ (ciclopropilo), W es un anillo benceno y Z es  $-C(O)N(R)_2$ .
- 10 34. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es H, W es un anillo benceno y Z es H.
35. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es H, W es  $-CH_2-$  y Z es  $-N(R)_2$ .
36. El compuesto de la reivindicación 28, en el que L es CR, R es OMe, W es  $-CH_2-$  y Z es  $-N(R)_2$ .
37. El compuesto de la reivindicación 8, en el que L es CR, R es H, W es un anillo piperazina y Z es  $-C(S)N(R)_2$  o  $C(O)N(R)_2$ .
- 15 38. El compuesto de la reivindicación 8, en el que L es CR, R es H, W es un enlace y Z es  $N(R)_2$ ;  $-NRCO_2R$ ;  $-OC(O)N(R)_2$ ; o  $NRC(O)(C(R_9)_2)_nN(R)_2$ .
39. Un compuesto de fórmula **5g**:

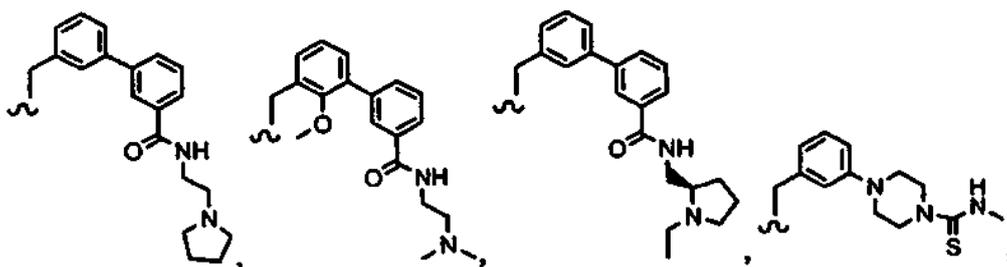
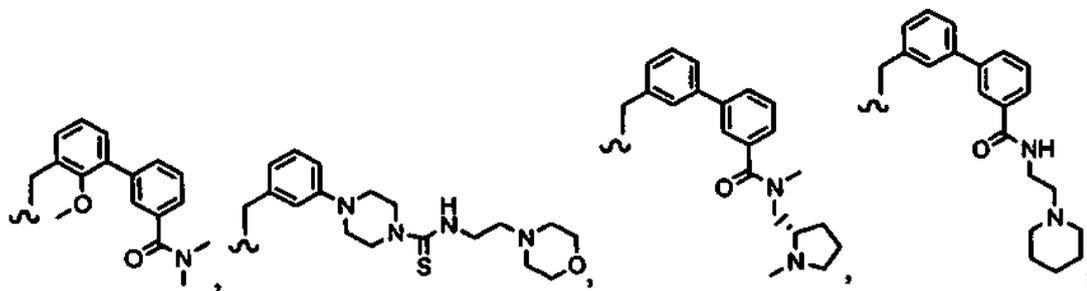
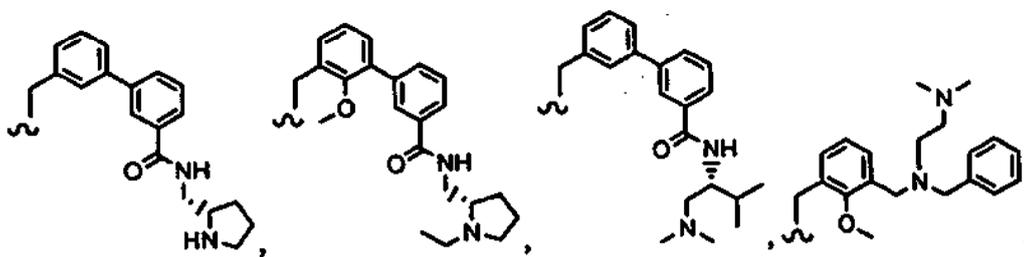
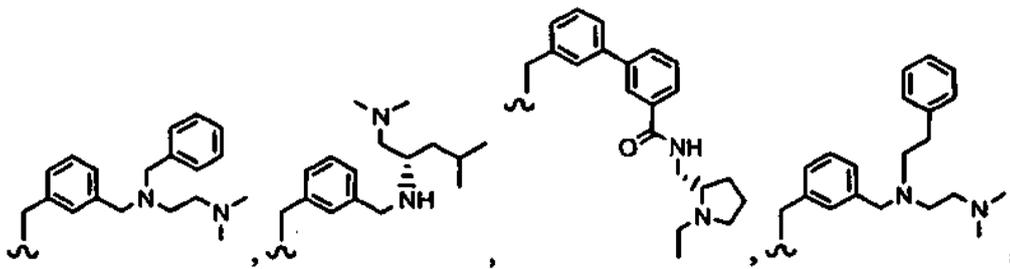
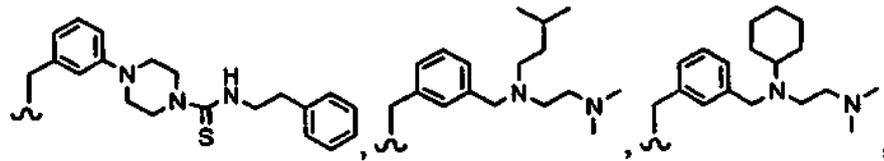
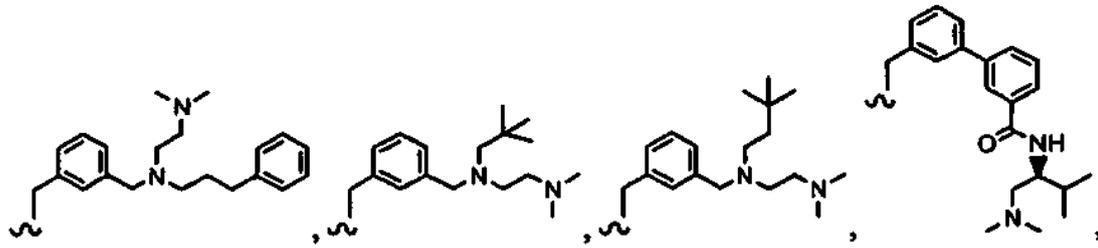


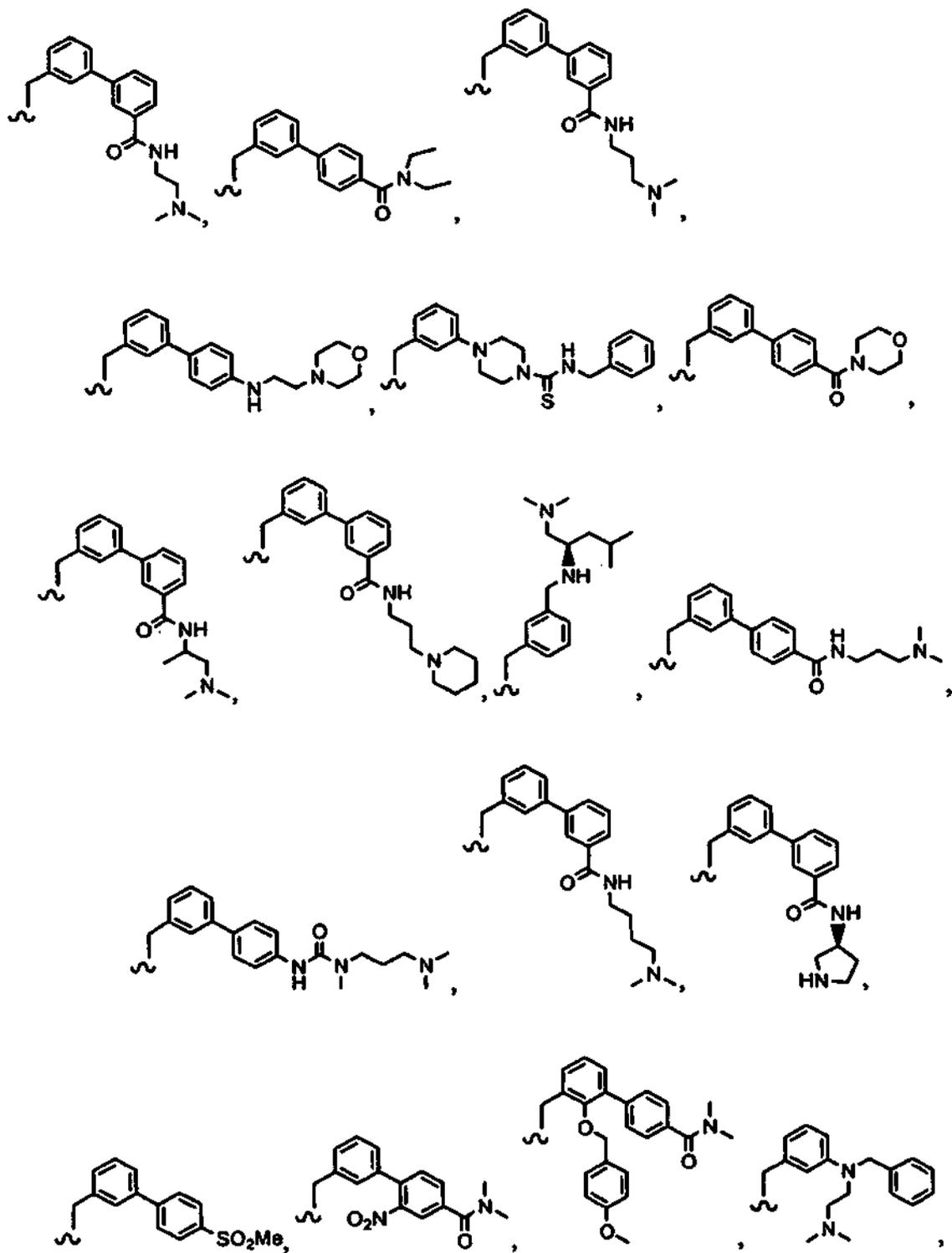
**5g**

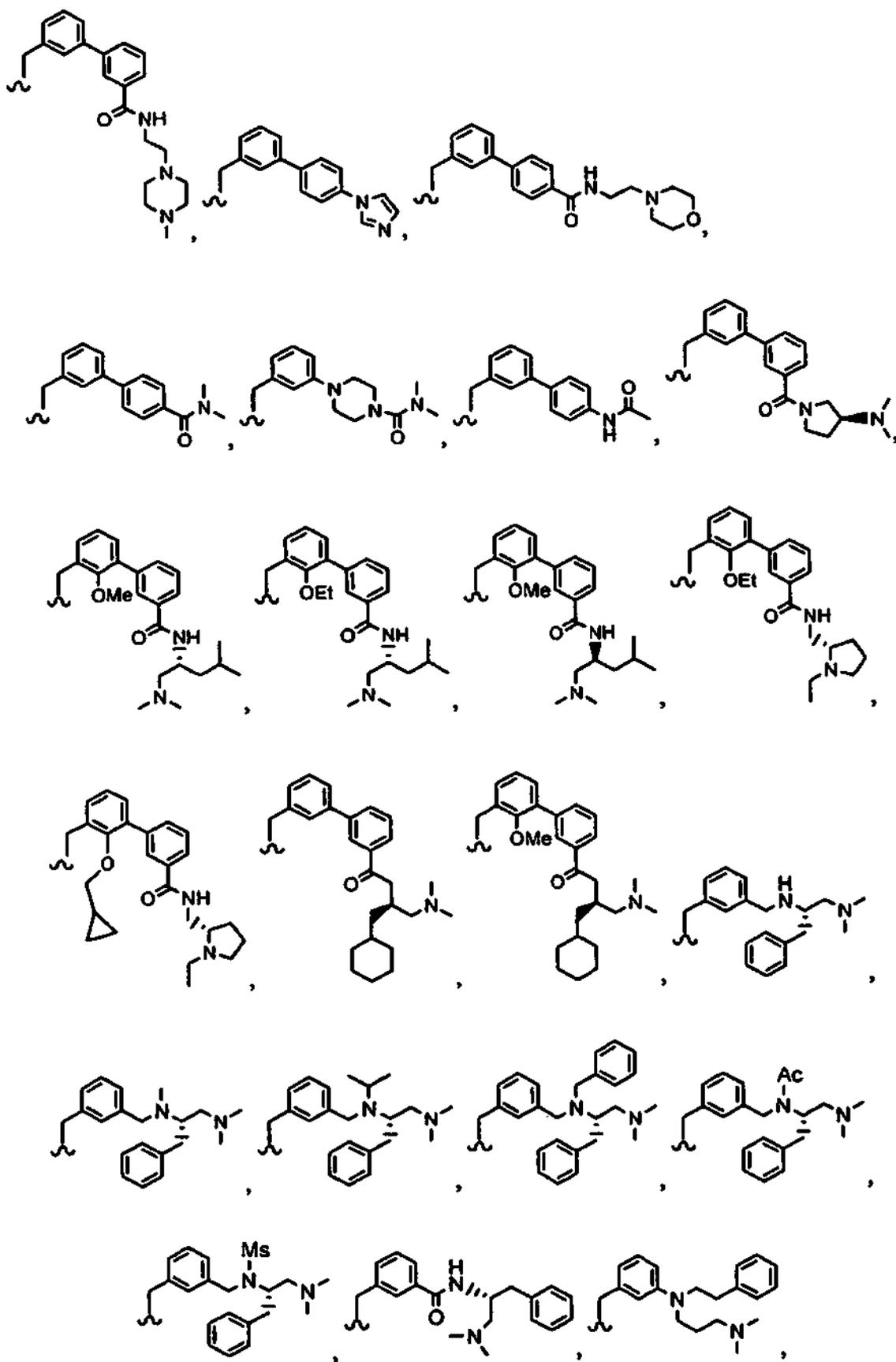
en la que R<sub>1</sub> es

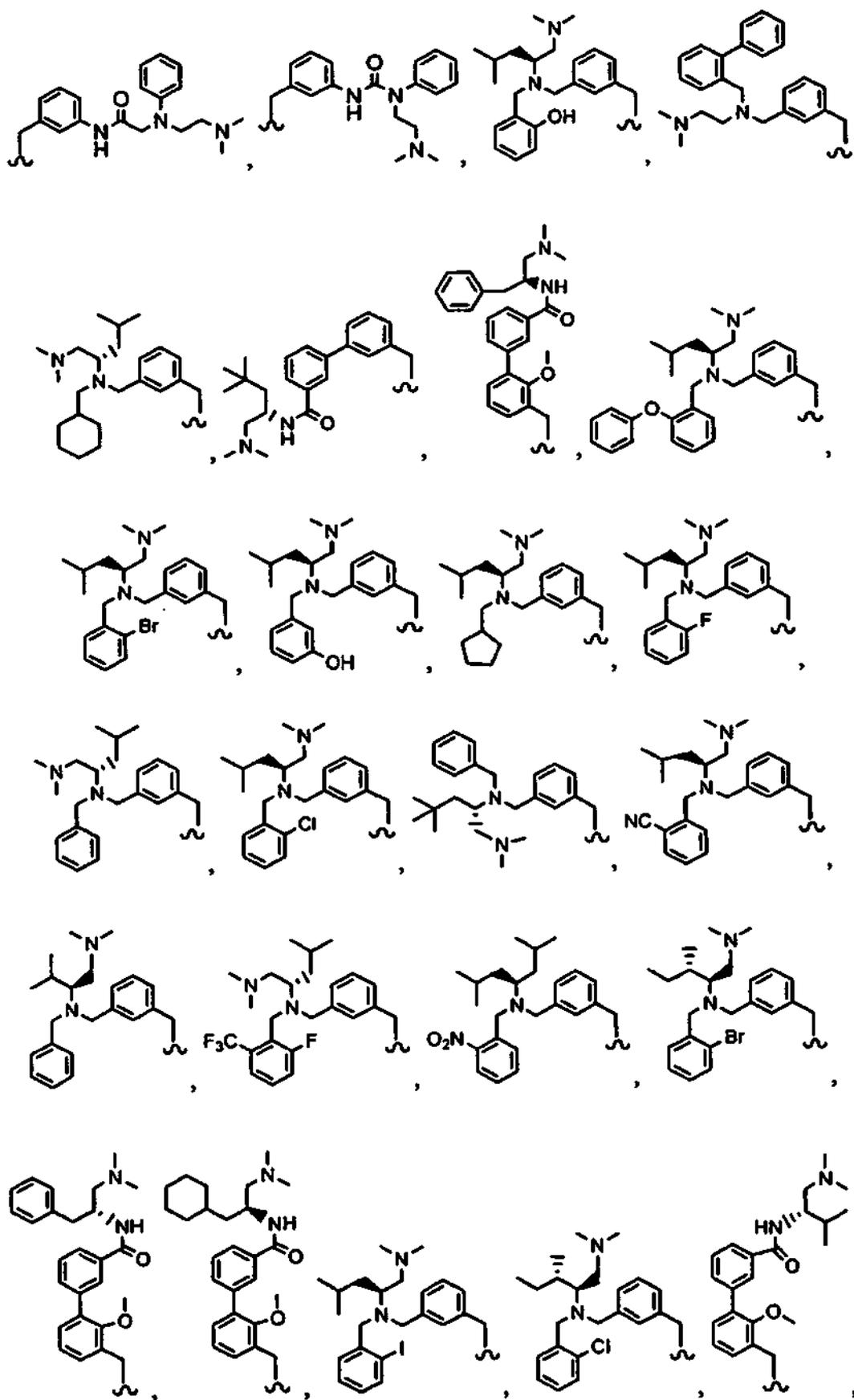


20

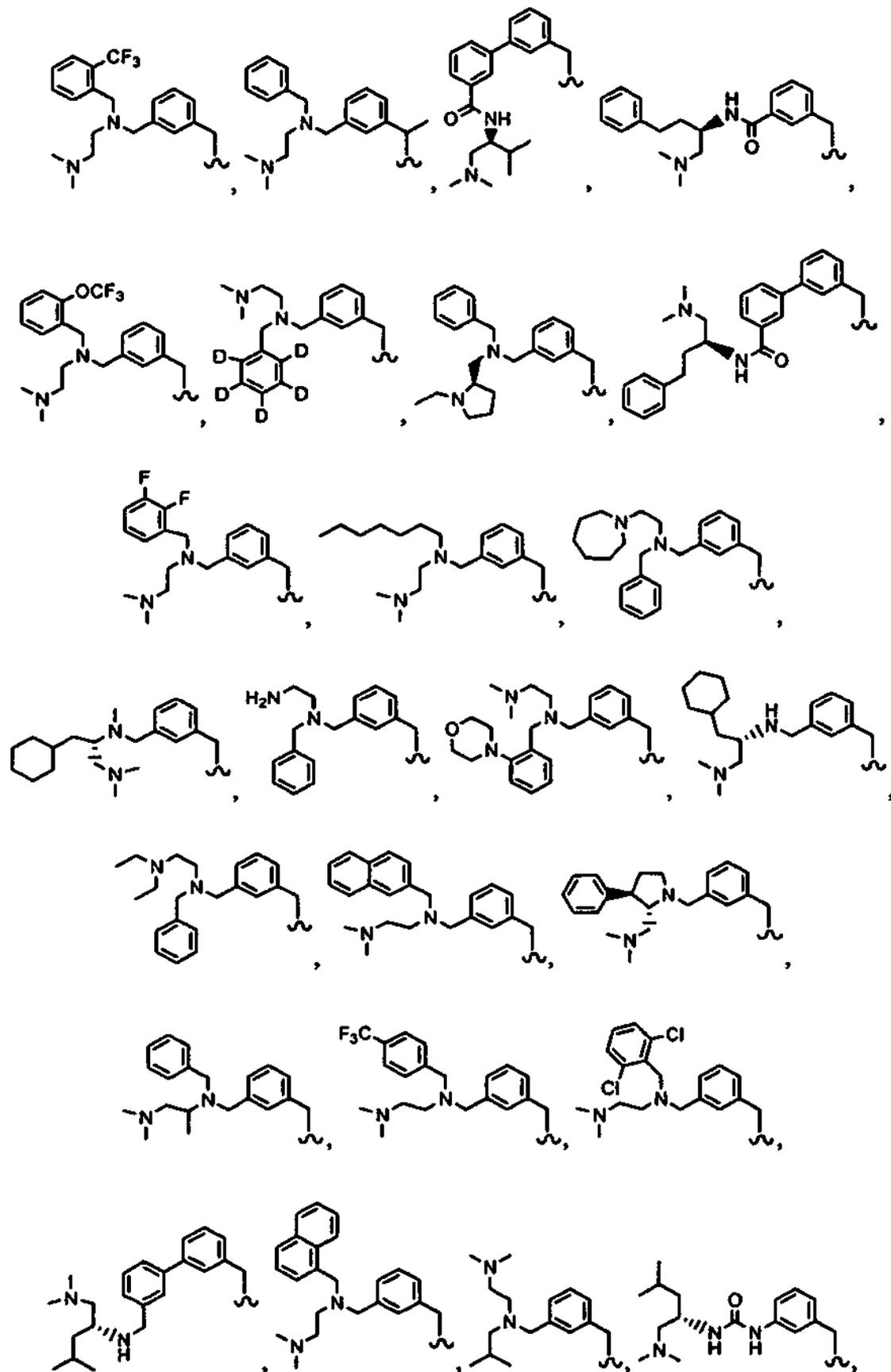


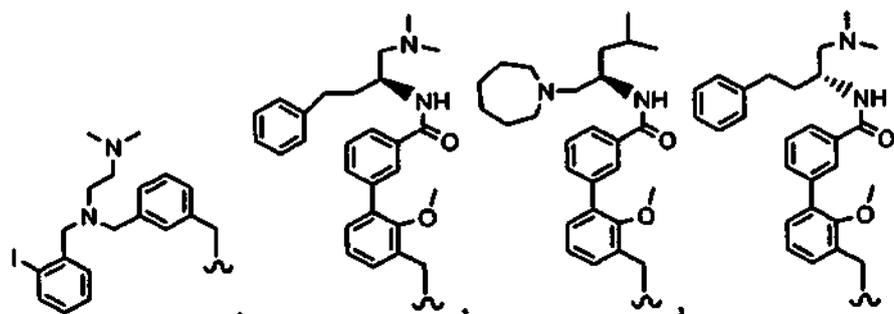
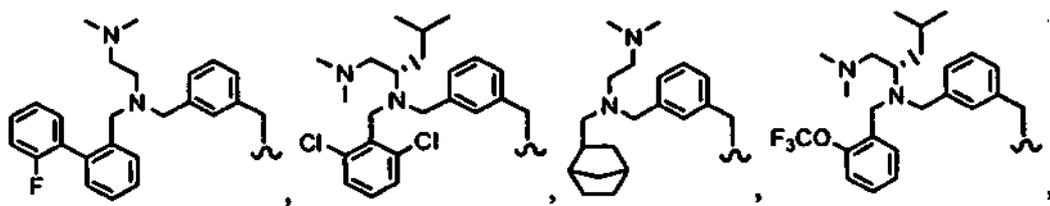
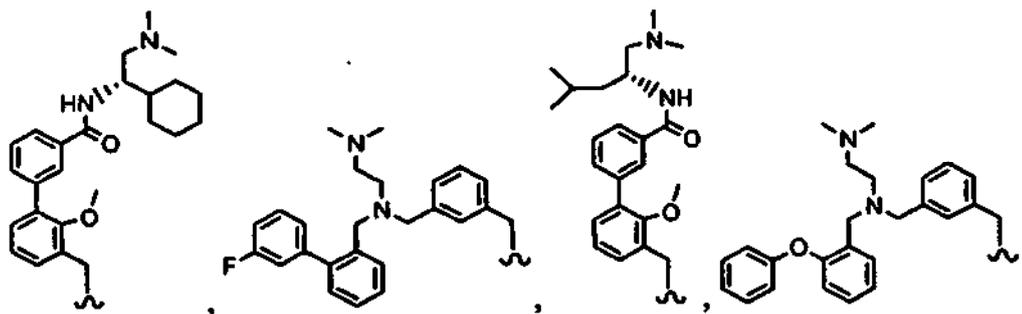
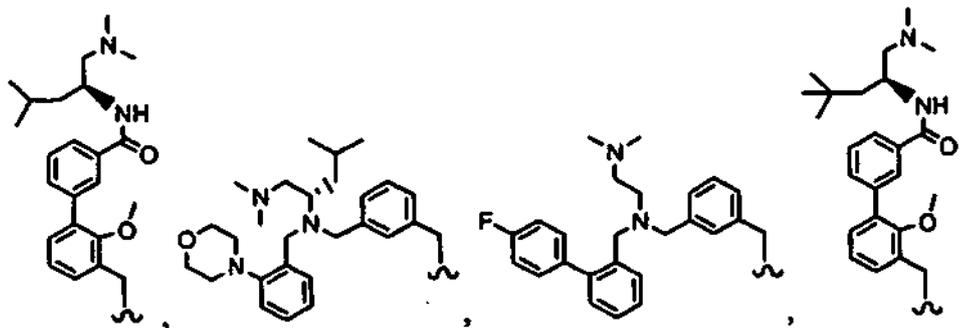
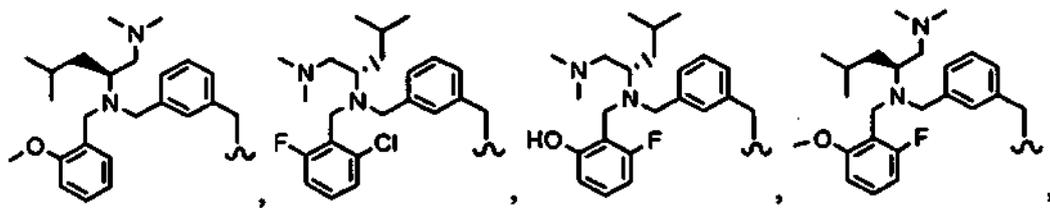


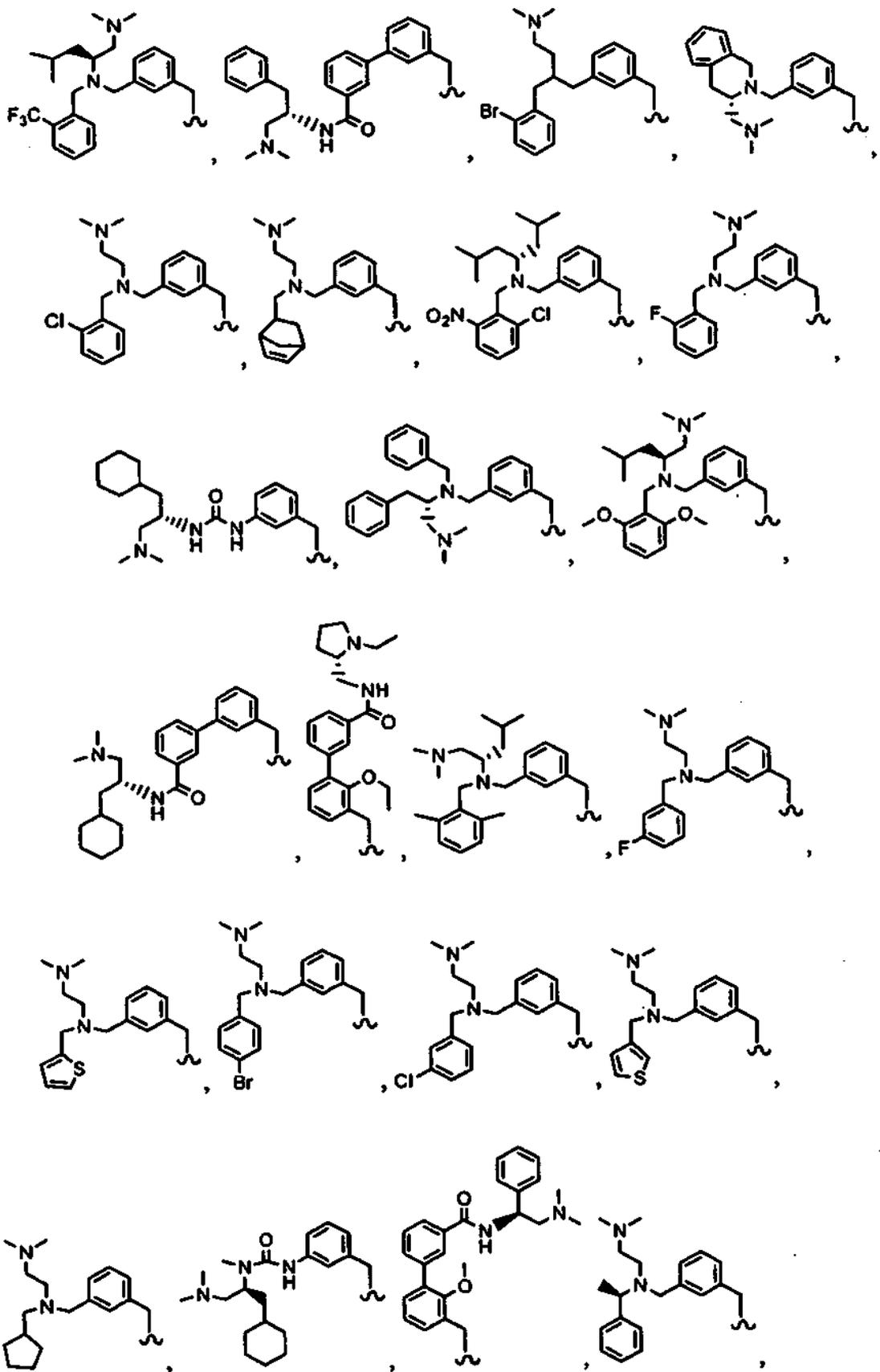


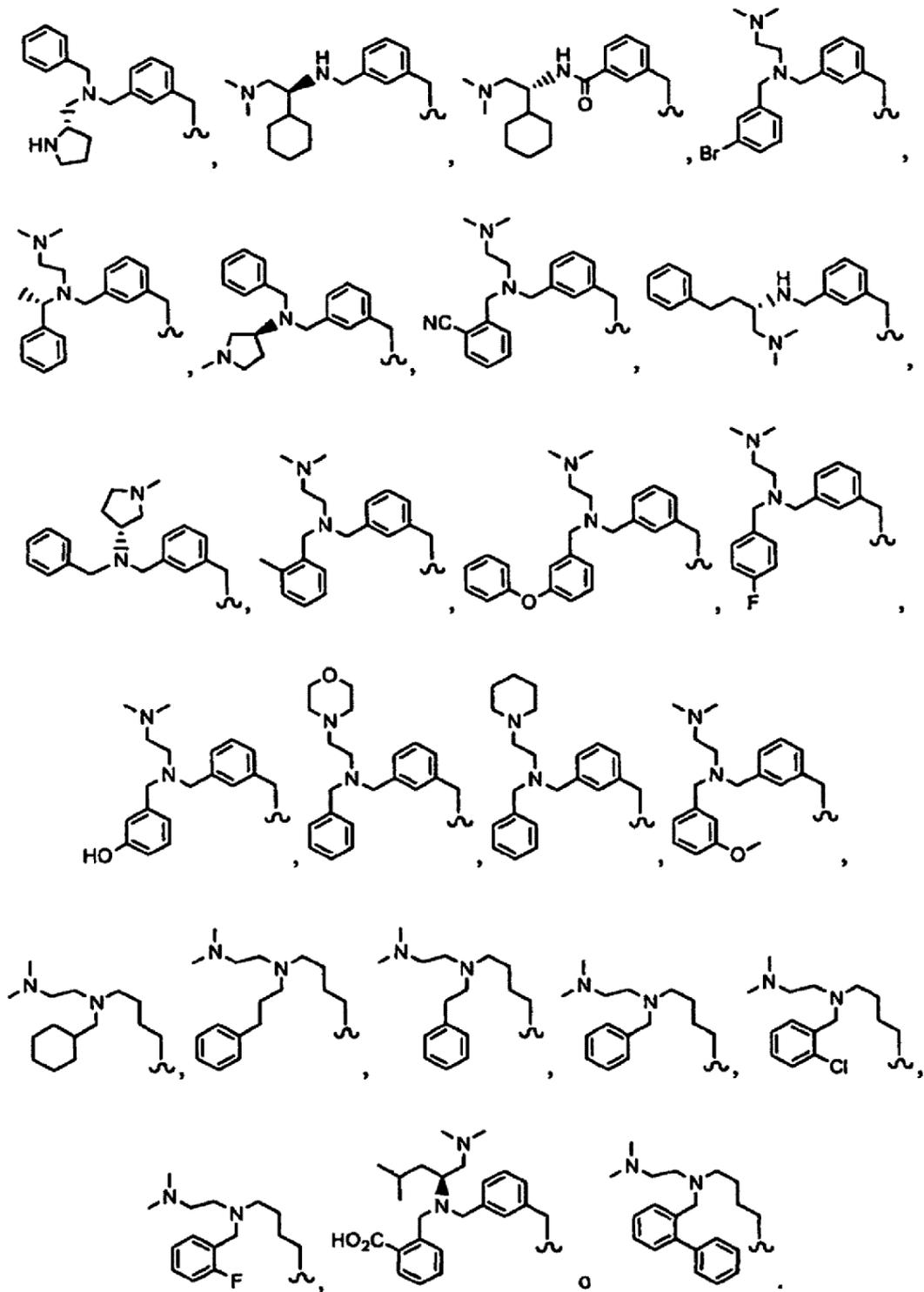




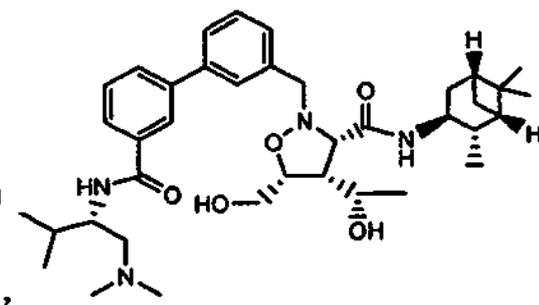
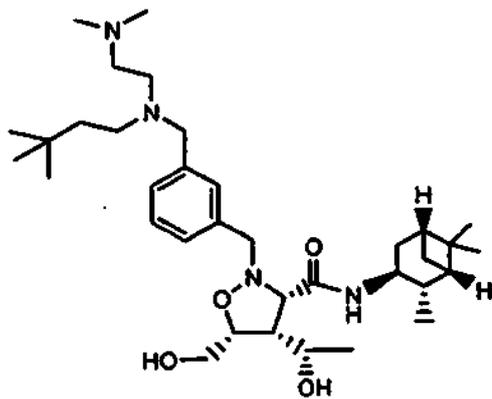
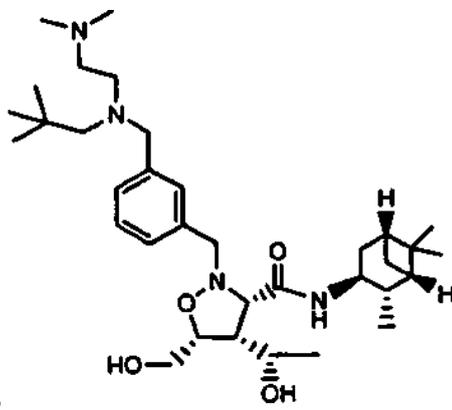
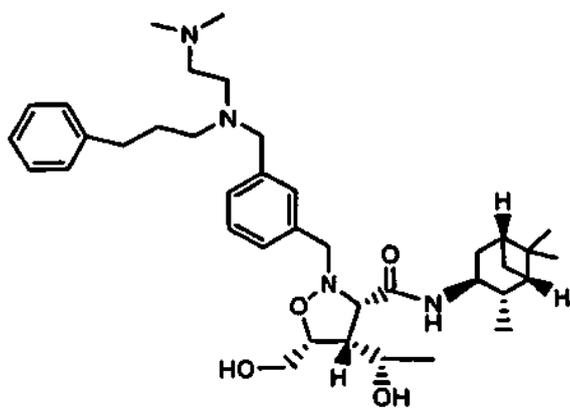
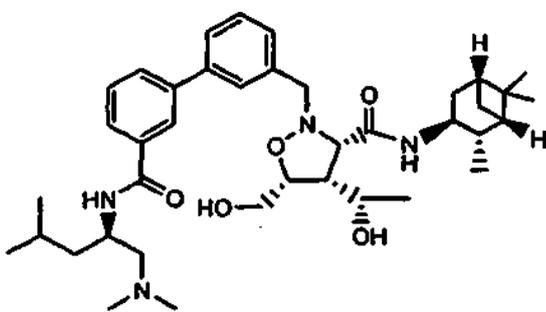
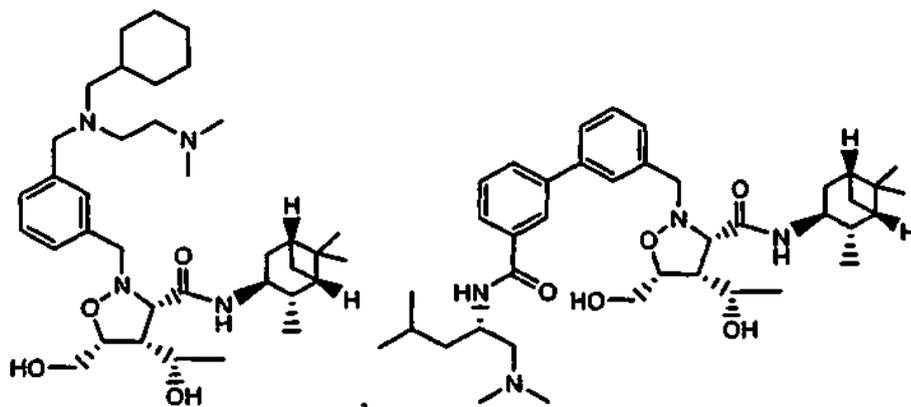


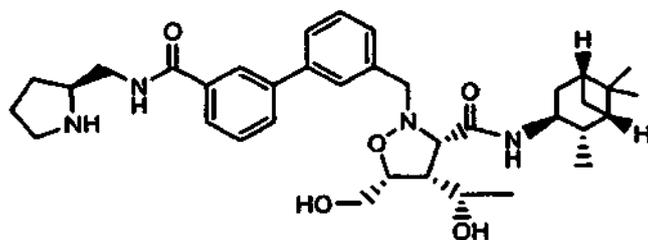
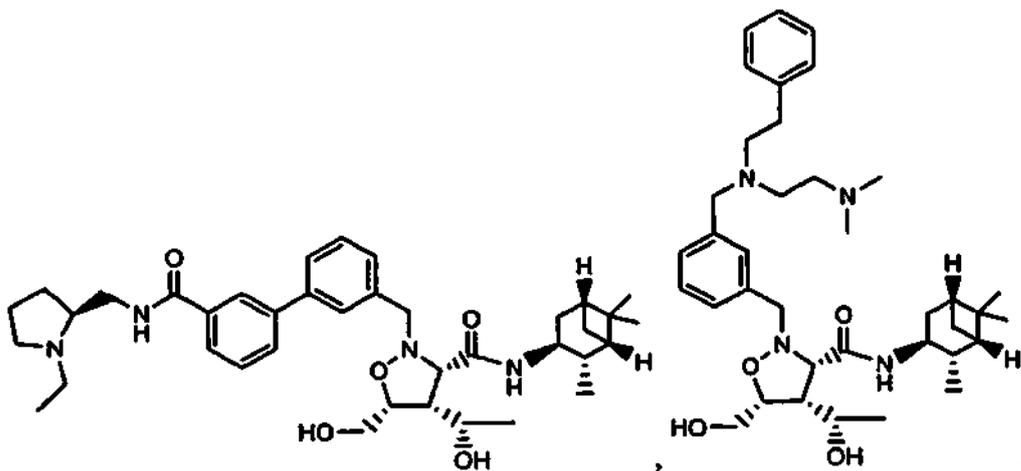
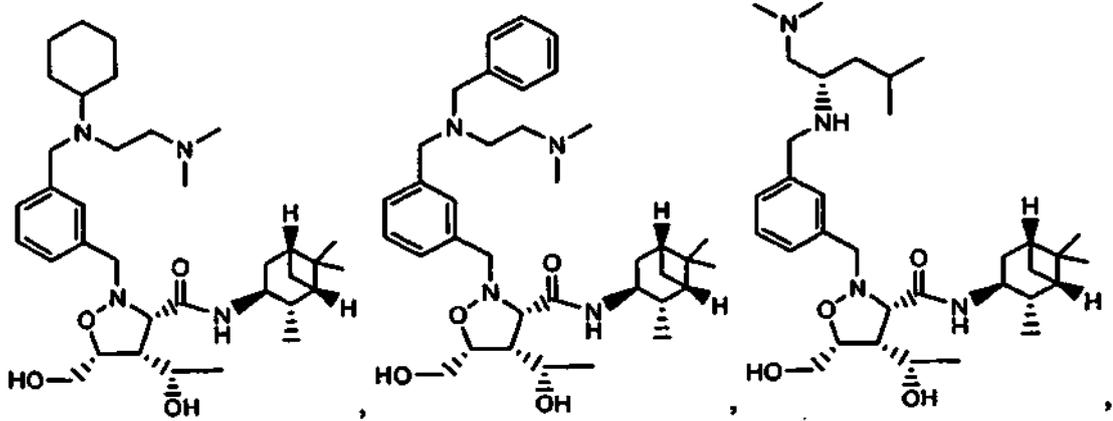
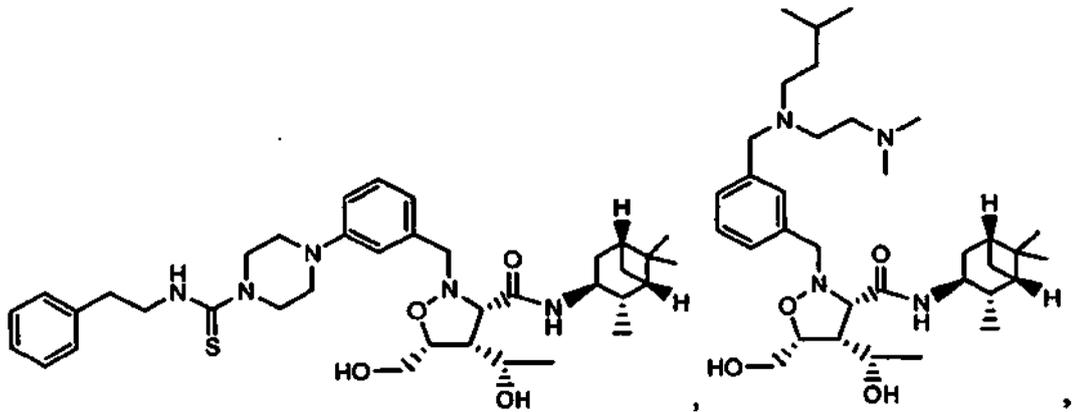


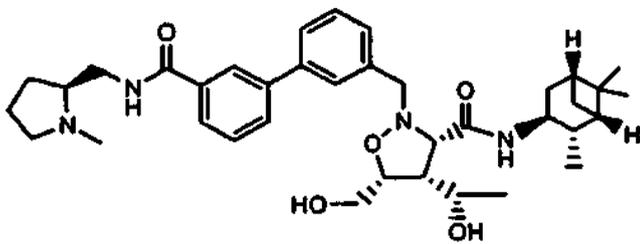
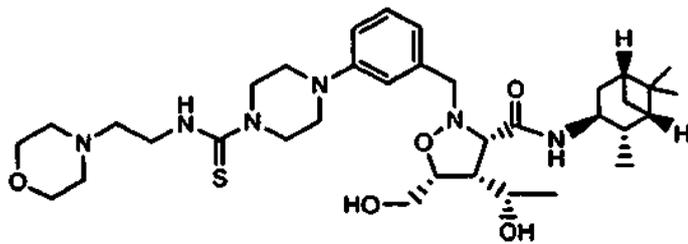
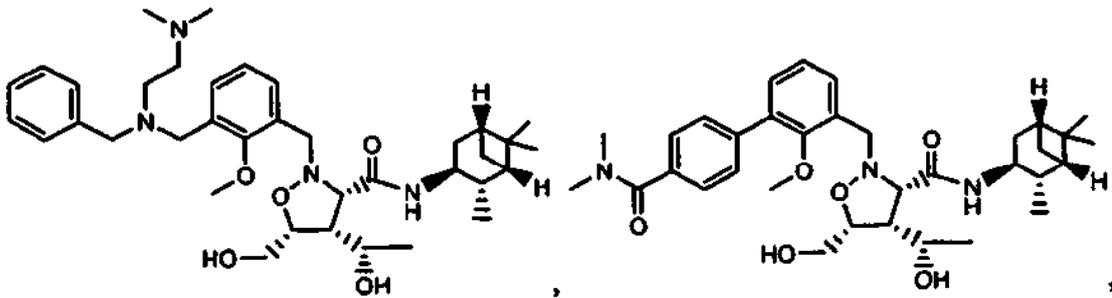
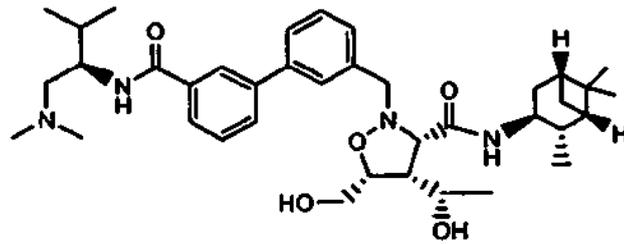
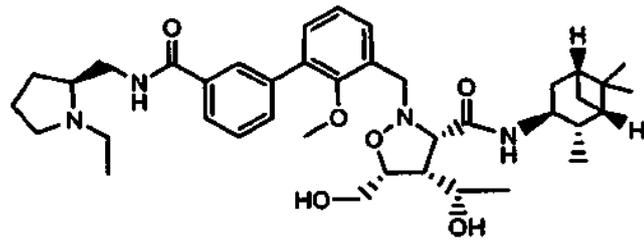


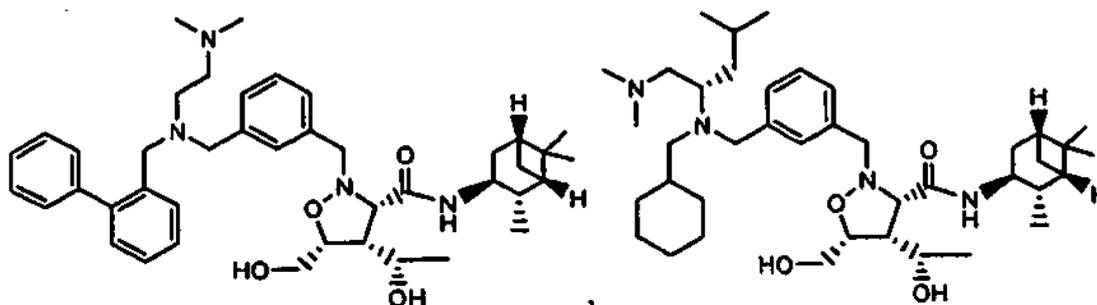
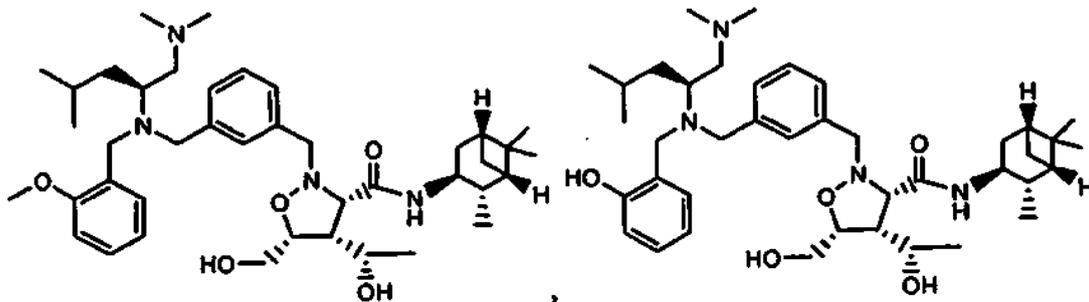
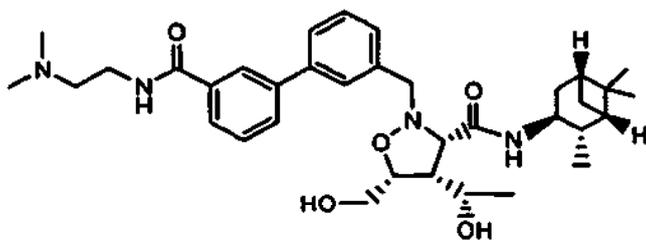
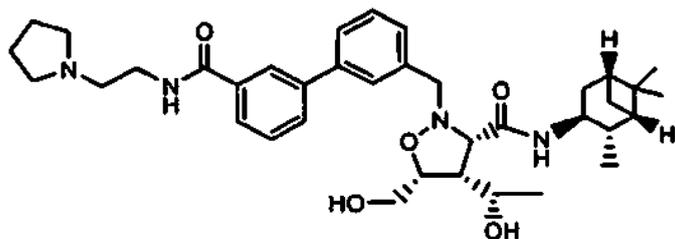
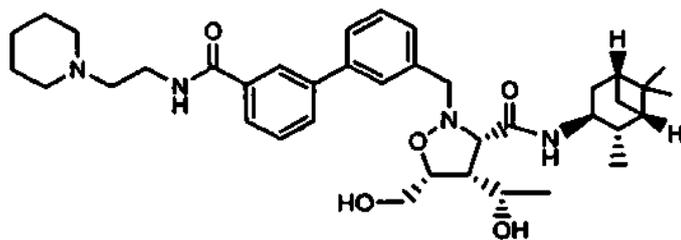


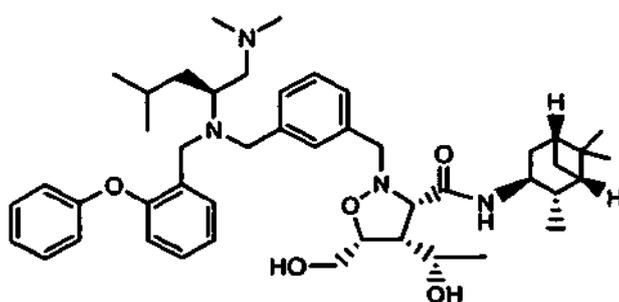
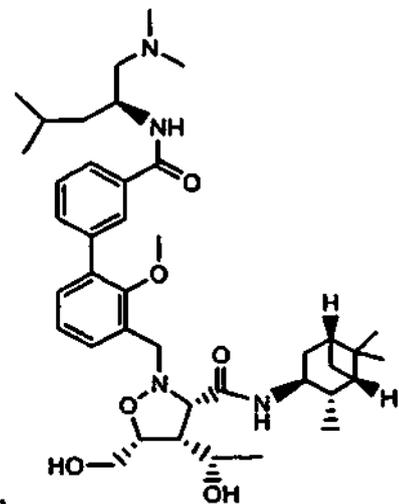
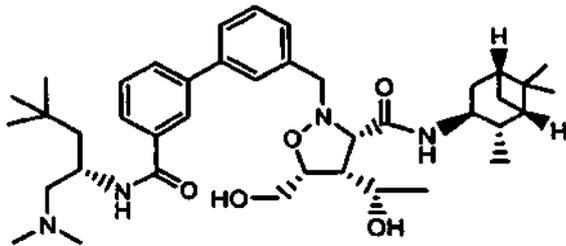
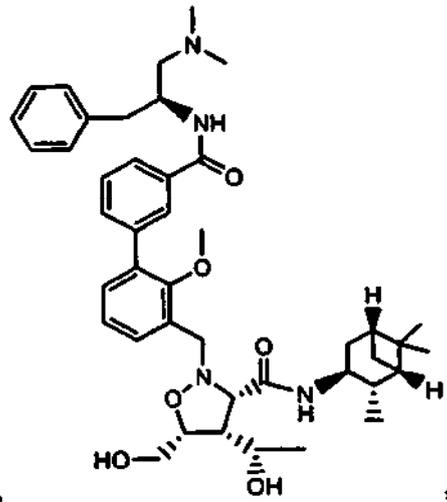
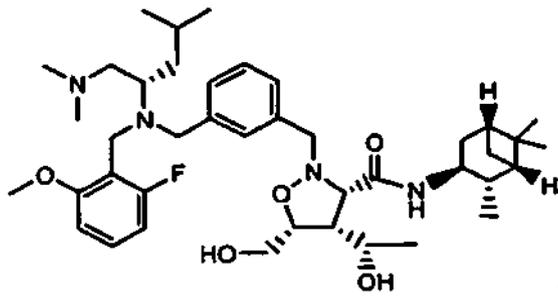
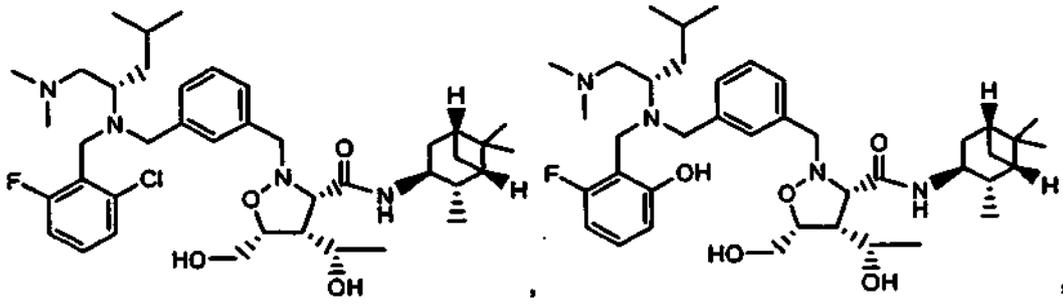
40. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

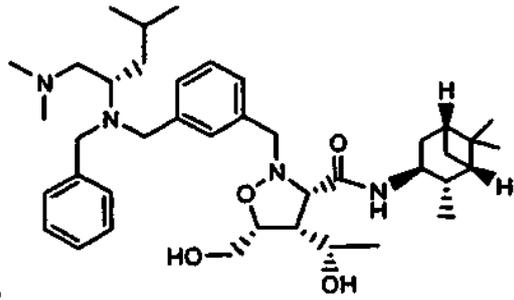
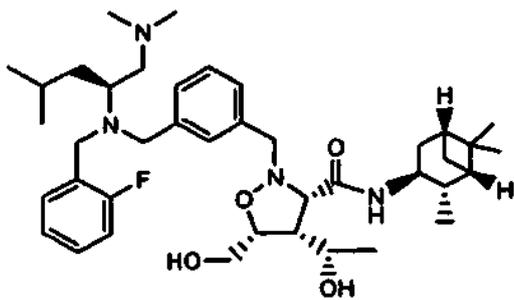
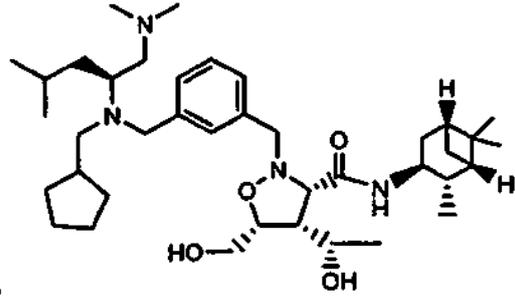
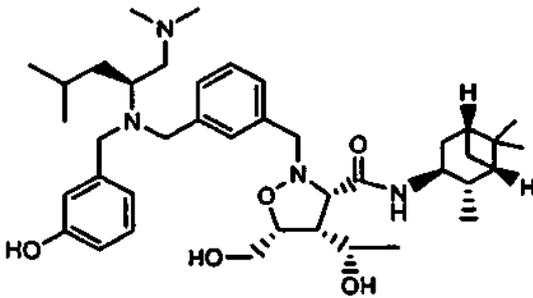
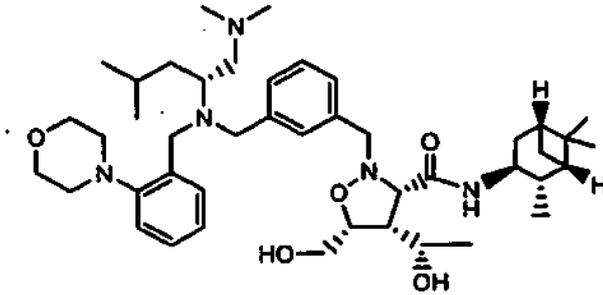
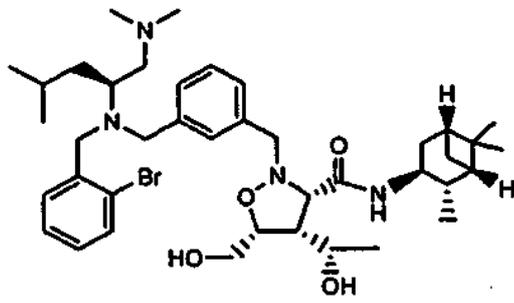


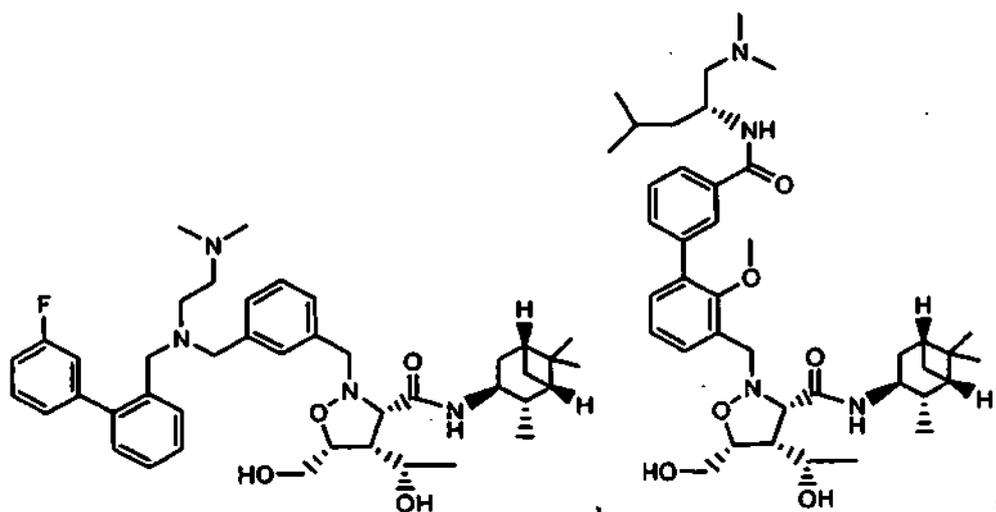
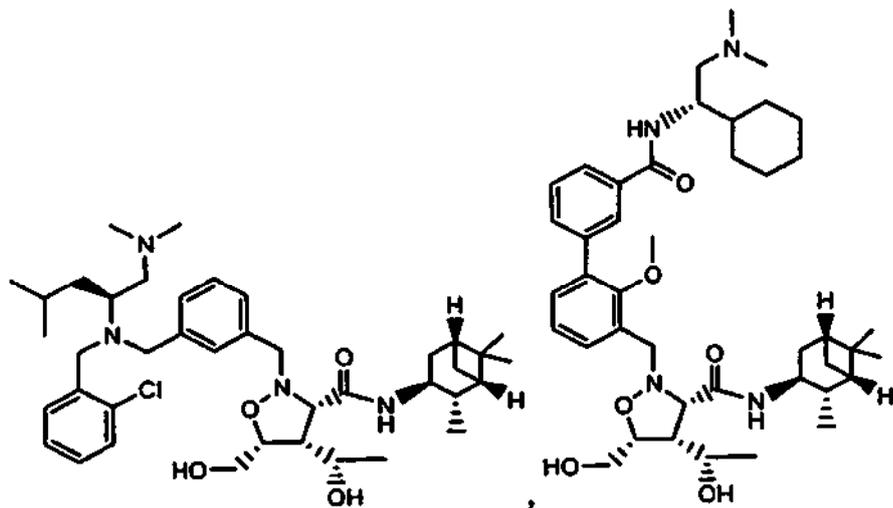
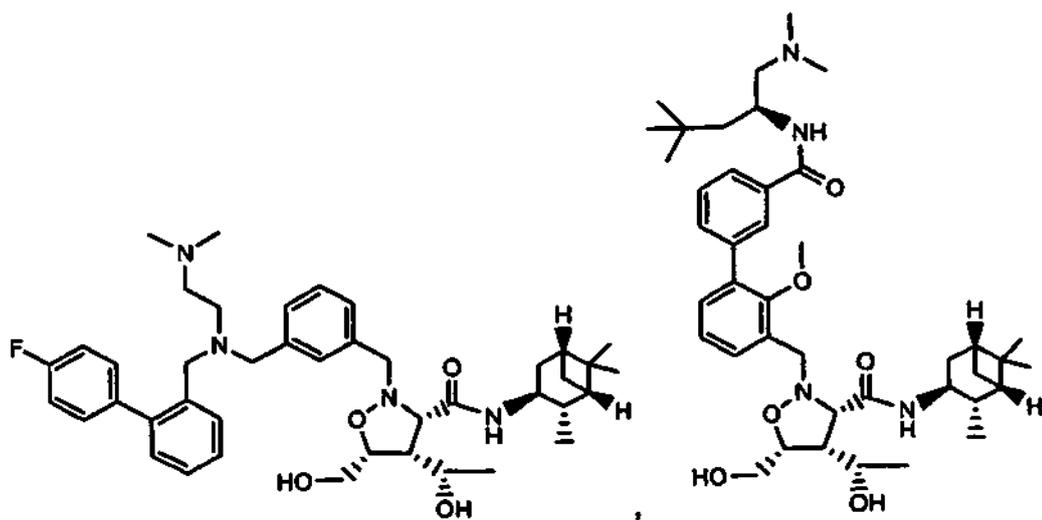


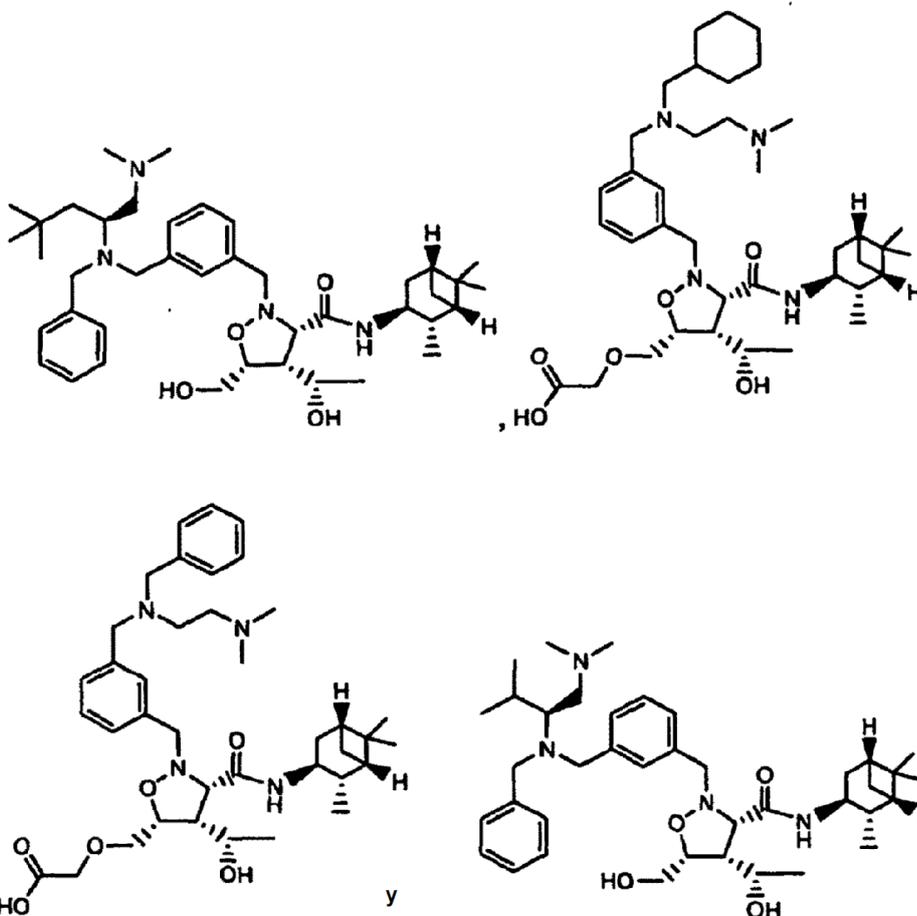












41. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por bcl.

43. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por bcl, que comprende la etapa de:

coadministrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento.

10 44. El compuesto de la reivindicación 42 o el uso de la reivindicación 43, en el que el trastorno mediado por bcl es cáncer o una enfermedad neoplásica.

45. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde dicho cáncer o enfermedad neoplásica se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; 15 mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, 20 meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma y cáncer endometrial.

46. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde el cáncer es linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, cáncer de próstata, cáncer de mama, neuroblastoma, carcinoma colorrectal, endometrial, de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o testicular.
- 5 47. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde el cáncer sobreexpresa una proteína Bcl.
48. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde el cáncer es dependiente de una proteína Bcl para el crecimiento y la supervivencia.
49. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde dicha proteína Bcl es Bcl-2 o Bcl-xL.
- 10 50. El compuesto o uso de la reivindicación 44, en donde el cáncer presenta una translocación cromosómica t(14;18).
51. El compuesto de la reivindicación 42 o el uso de la reivindicación 43, en donde dicho compuesto o compuestos se administran por vía parenteral.
52. El compuesto de la reivindicación 42 o el uso de la reivindicación 43, en donde dicho compuesto o compuestos se administran por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, tópica o intranasal.
- 15 53. El compuesto de la reivindicación 42 o el uso de la reivindicación 43, en donde dicho compuesto o compuestos se administran por vía sistémica.
54. El compuesto de la reivindicación 42 o el uso de la reivindicación 43, en donde dicho paciente es un mamífero, preferentemente un primate, más preferentemente un ser humano.