

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 299**

51 Int. Cl.:
C07D 209/34 (2006.01) **C07D 209/60** (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01) **C07D 209/12** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) **C07D 307/81** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **C07D 307/85** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **C07D 307/86** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **C07D 407/06** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 407/12** (2006.01)
C07D 209/36 (2006.01) **C07D 307/80** (2006.01)
C07D 209/38 (2006.01) **C07D 307/82** (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) **C07D 307/83** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07701434 .8**
96 Fecha de presentación: **02.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984333**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Benzofuranos, benzotiofenos, benzoselenofenos e indoles sustituidos y su uso como inhibidores de la polimerización de tubulina**

30 Prioridad:
03.02.2006 US 765337 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2012

73 Titular/es:
BIONOMICS LIMITED
31 DALGLEISH STREET
THEBARTON, SOUTH AUSTRALIA 5031, AU

72 Inventor/es:
CHAPLIN, Jason, Hugh;
GILL, Gurmit, Singh;
GROBELNY, Damian, Wojciech;
FLYNN, Bernard, Luke y
KREMMIDIOTIS, Gabriel

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 386 299 T3

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

DESCRIPCIÓN

Benzofuranos, benzotiofenos, benzoselenofenos e indoles sustituidos y su uso como inhibidores de la polimerización de tubulina

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos químicos y usos en la fabricación de medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos químicos, de los que muchos poseen una actividad terapéutica útil, al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para terapia y a la fabricación de medicamentos así como composiciones que contienen estos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

La tubulina es una diana importante en el control de estados de enfermedad asociados con la proliferación celular, tales como cáncer e inflamación (p. ej., psoriasis). La tubulina está compuesta por un heterodímero de dos proteínas relacionadas denominadas tubulina α y β . La tubulina se polimeriza para formar estructuras denominadas microtúbulos. Los compuestos que inhiben la capacidad de la tubulina de polimerizarse para formar microtúbulos interrumpen la división celular, que depende de la formación de microtúbulos para formar husos mitóticos. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los alcaloides de la vinca, tales como vincristina y vinblastina.

15

20

Además, los compuestos que inhiben la despolimerización de microtúbulos también pueden evitar la división celular, ya que con frecuencia alteran la formación correcta de los husos mitóticos, que también deben desmontar para que se complete la división celular. La interrupción del proceso mitótico de esta manera a menudo induce la muerte celular por un mecanismo apoptótico. Los ejemplos de compuestos que actúan de esta manera incluyen los taxoides, tales como paclitaxel.

25

Para estos agentes antimitóticos, la selectividad por el tejido enfermo frente al no enfermo se basa en las tasas relativas de proliferación, donde el tejido enfermo prolifera más rápidamente. En consecuencia, en general el tejido enfermo es más sensible al efecto de dichos agentes porque es más probable que esté en un estado de mitosis, que es la etapa de un ciclo vital de la célula afectada por agentes dirigidos a tubulina. Desafortunadamente, sin embargo, varios tejidos sanos, normales, también tienen tasas bastante altas de proliferación (por ejemplo, folículos pilosos y el recubrimiento del tracto gastrointestinal) y en consecuencia, estos tejidos se pueden dañar durante la quimioterapia con estos agentes.

30

35

La tubulina también es una diana para tratar estados de enfermedad que dependen o que resultan de la formación anormal de vasos sanguíneos (neovascularización), tales como en tumores cancerosos y en miopatía ocular. En estos casos, el citoesqueleto de las células endoteliales vasculares se altera por la despolimerización de los microtúbulos, lo que resulta de la inhibición de la polimerización de la tubulina para formar microtúbulos. La longitud de los microtúbulos depende de la tasa de despolimerización frente a polimerización. La despolimerización de microtúbulos por la inhibición de la polimerización conduce a un cambio en la morfología celular endotelial, que después provoca un bloqueo o cierre en el flujo sanguíneo. En el caso de tumores cancerosos, se detiene el flujo sanguíneo hacia el tejido enfermo, privando al tumor de oxígeno y nutrientes, lo que conduce a la muerte celular necrótica. Los sistemas neovasculares son más sensibles a estos agentes debido a que son más dependientes de los citoesqueletos de los microtúbulos que las células endoteliales vasculares, sanas, normales, que además se soportan por estructuras citoesqueléticas basadas en actina. Para varios inhibidores de la polimerización de la tubulina (TPI) que se dirijan al sitio de unión de colchicina de la tubulina, se puede lograr la modalidad dirigida vascular a una concentración *in vivo* menor que la modalidad antiproliferativa. Aunque en teoría, los agentes que se dirigen al dominio de unión a colchicina de la tubulina son potencialmente agentes de doble modalidad (es decir, antimitótico y antivascular).

40

45

50

Uno de los inhibidores más potentes de la polimerización de tubulina que se une al dominio de unión a colchicina de la tubulina es el *cis*-estilbeno, combretastatina A4 (CA4) (1). Debido a su insolubilidad, CA4 se administra como su profármaco equivalente, fosfato disódico de combretastatina A4 (CA4P) (2), en el que el fosfato se escinde rápidamente *in vivo*. Actualmente, CA4P se encuentra en ensayos clínicos de fase I y II y es el agente dirigido vascular más avanzado en ensayo. En vista de algunos de los inconvenientes asociados a CA4P, tales como, inestabilidad (puede isomerizar a la forma inactiva *trans*-estilbeno), toxicidad y un rápido aclaramiento, varios grupos sintéticos han tratado de preparar análogos más estables que se pueden diseñar para mostrar un índice terapéutico mejorado y mostrar farmacocinética mejorada. Recientemente, se han identificado varios TPI que contienen los sistemas de anillo benzofurano, indol o benzotiofeno (véanse, por ejemplo, los documentos WO 1998/39323, WO 2001/19794 y WO 2001/68654) o los sistemas de anillo cromo y dihidronaftaleno (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/113532 y WO 1998/39323). Tales sistemas de anillo son bastante estables y deben superar los problemas de estabilidad asociados con CA4P. Desafortunadamente, tales compuestos sólo muestran una actividad antimitótica y de unión a tubulina moderada. En consecuencia, existe una necesidad de identificar otros compuestos que sean más estables que CA4 y que muestren propiedades farmacológicas y/o actividad satisfactorias.

55

60

65

R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-amino o dialquil C₁₋₃-amino;

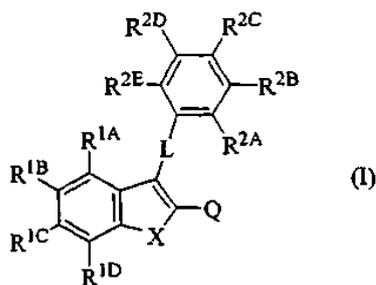
R^{1D} representa hidroxilo o amino;

5 L representa C=O, O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂, C=NZ', o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y donde R' se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

10 R^{2A}-R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxtioacilo opcionalmente sustituido, oxtioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B}, R^{2B} y R^{2C}, R^{2C} y R^{2D}, y R^{2D} y R^{2E}, forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y

30 Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'', SR'' o NR''R'', donde cada R'' representa independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR''''NR''''', donde cada R'''' representa independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

40 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad inhibiendo la polimerización de tubulina que incluye la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



45 en la que:

X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

55 R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi

opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoacilo
 opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
 5 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino
 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
 10 oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido,
 sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B}
 forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

15 R^{1C} representa alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -amino o dialquil C_{1-3} -amino;

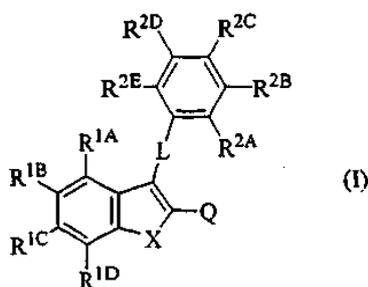
R^{1D} representa hidroxilo o amino;

20 L representa $C=O$, O, S, SO, SO_2 , Se, SeO, SeO_2 , $C=NZ'$, o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido,
 arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y donde R' se selecciona de H, O, acilo
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

25 R^{2A} - R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro,
 pentahaloetilo, fosforilamino, fosfona, fosfinilo, sulfuro, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo
 opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, acilimino
 opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi
 30 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoacilo
 35 opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi
 40 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
 oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido,
 sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi
 45 opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B} , R^{2B} y R^{2C} , R^{2C} y R^{2D} , y R^{2D} y R^{2E} , forman juntos un arilo
 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y

45 Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente
 sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'' , SR'' o $NR''R''$, donde cada R'' representa
 50 independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 acilo opcionalmente sustituido y oxiacilo opcionalmente sustituido, o $NR''NR''$, donde cada R'' representa
 independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo:



en la que:

X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo
5 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro,
10 pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo
opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi
opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi
opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi
15 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi
opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino
20 opcionalmente sustituido, oxisulfinilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido,
sulfinilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B}
forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
25 sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-amino o dialquil C₁₋₃-amino;

R^{1D} representa hidroxilo o amino;

L representa C=O, O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂, C=NZ', o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido,
30 arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; o NR' donde R' se selecciona de H, O, acilo
opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^{2A}-R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro,
35 pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo
opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi
opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi
40 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi
opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi
opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
45 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi
opcionalmente sustituido, oxisulfinilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido,
sulfinilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
50 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi
opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B}, R^{2B} y R^{2C}, R^{2C} y R^{2D}, y R^{2D} y R^{2E}, forman juntos un arilo
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y

Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
55 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente
sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'', SR'' o NR''R'', donde cada R'' representa
independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
60 acilo opcionalmente sustituido y oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR''''NR'''', donde cada R'''' representa
independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; en la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de un estado de enfermedad inhibiendo la polimerización de tubulina.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa un gráfico de viabilidad/proliferación celular respecto al control frente a la concentración de CA4(1)(nM) en relación con la proliferación y células endoteliales inactivas.

- 5 La figura 2 representa un gráfico de viabilidad/proliferación celular respecto al control frente a la concentración de compuesto del ejemplo 11 (nM) frente a la proliferación y células endoteliales inactivas.

La figura 3 representa un gráfico de fluorescencia frente al tiempo (min) en relación con la inhibición de polimerización de tubulina por CA4 (1), compuesto del ejemplo 11, y una solución tampón.

- 10 La figura 4 representa un gráfico del % de perfusión del control frente a una cantidad de compuesto (mg/kg) en relación con niveles comparativos de colapso circulatorio periférico (reducción en la perfusión del tumor) entre CA4P (2) y compuesto del ejemplo 29 de la presente invención.

- 15 La figura 5 representa un gráfico de relación del volumen del tumor (Día*/Día 1) frente al tiempo (Días) en relación con la inhibición del crecimiento tumoral del compuesto del ejemplo 29 en ratones Balb/c nu/nu que tienen tumores sólidos de mama ortotópicos MDA-MB-231.

Descripción de las realizaciones preferidas

- 20 A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a no ser que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa indicado o un grupo de números enteros o etapas, pero sin la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

- 25 La referencia en esta memoria descriptiva a cualquier publicación anterior (o información derivada de la misma), o a cualquier otra materia que sea conocida, no es, y no se considerará como el reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerir que dicha publicación anterior (o información derivada de la misma) o materias conocidas formen parte del conocimiento común en el campo del empeño al que se refiere esta memoria descriptiva.

- 30 "Alquilo" se refiere a grupos alquilo monovalentes que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que preferentemente tienen de 1 a 10 átomos de carbono o más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, e incluso más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo y similares.

- 35 "Alquileno" se refiere a grupos alquilo divalentes que preferentemente tienen de 1 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, e incluso más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquileno incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

- 40 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), que preferentemente tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de grupos ariilo incluyen fenilo, naftilo y similares.

- 45 "Ariileno" se refiere a un grupo ariilo divalente en el que el grupo ariilo como se ha descrito antes.

"Ariiloxi" se refiere a un grupo ariil-O- en el que el grupo ariilo como se ha descrito antes.

- 50 "Ariilalquilo" se refiere a grupos -alquileno-ariilo que tienen preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono en el resto alquileno y de 6 a 10 átomos de carbono en el resto ariilo. Tales grupos ariilalquilo se ejemplifican por bencilo, fenetilo y similares.

- "Ariilalcoxi" se refiere a un grupo ariilalquil-O- siendo el grupo ariilalquilo como se ha descrito antes. Tales grupos ariilalcoxi se ejemplifican por benciloxi y similares.

- 55 "Alcoxi" se refiere al grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito antes. Ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

- 60 "Alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo monovalente que puede ser de cadena lineal o ramificada y que preferentemente tienen de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y tiene al menos 1 y preferentemente 1-2, dobles enlaces carbono a carbono. Ejemplos incluyen etenilo (-CH=CH₂), *n*-propenilo (-CH₂CH=CH₂), *iso*-propenilo (-C(CH₃)=CH₂), but-2-enilo (-CH₂CH=CHCH₃) y similares.

- 65 "Alqueniloxi" se refiere al grupo alquenil-O- en el que el grupo alquenilo es como se ha descrito antes.

"Alquenileno" se refiere a grupos alquenilo divalentes que tienen preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen etenileno (-CH=CH-), y los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-) y similares.

5 "Alquinilo" se refiere a grupos alquinilo que tienen preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1, y preferentemente de 1-2, triples enlaces carbono a carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), pent-2-inilo (-CH₂C≡CCH₂-CH₃) y similares.

10 "Alquiniloxi" se refiere al grupo alquinil-O- en el que el grupo alquinilo es como se ha descrito antes.

15 "Alquinileno" se refiere a grupos alquinilo divalentes que tienen preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen etenileno etinileno (-C≡C-), propinileno (-CH₂-C≡C-) y similares.

"Acilo" se refiere a grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)- y heterocicliil-C(O)-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

20 "Oxiacilo" se refiere a grupos HOC(O)-, alquil-OC(O)-, cicloalquil-OC(O)-, aril-OC(O)-, heteroaril-OC(O)- y heterocicliil-OC(O)-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

25 "Amino" se refiere al grupo NR*R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

30 "Aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NR*R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

35 "Aminoacilamino" se refiere al grupo NR*C(O)NR*R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

"Acilamino" se refiere al grupo -NR*C(O)R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

40 "Aciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)-alquilo, -OC(O)-arilo, -C(O)O-heteroarilo y -C(O)O-heterociclilo donde alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

45 "Aminoaciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)NR*-alquilo, -OC(O)NR*-arilo, -OC(O)NR*-heteroarilo y -OC(O)NR*-heterociclilo donde R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

50 "Oxiacilamino" se refiere a los grupos NR*C(O)O-alquilo, -NR*C(O)O-arilo, -NR*C(O)O-heteroarilo, y NR*C(O)O-heterociclilo donde R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

"Oxiaciloxi" se refiere a los grupos -OC(O)O-alquilo, -O-C(O)O-arilo, -OC(O)O-heteroarilo, y -OC(O)O-heterociclilo donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

55 "Acilimino" se refiere a los grupos -C(NR*)-R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

60 "Aciliminoxi" se refiere a los grupos -O-C(NR*)-R* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

"Oxiacilimino" se refiere a los grupos -C(NR*)-OR* donde cada R* es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

65 "Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos que tienen un anillo cíclico sencillo o varios anillos condensados,

que preferentemente incorporan de 3 a 8 átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantanilo y similares.

- 5 "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos que tienen un anillo cíclico sencillo y al menos un punto de insaturación interna, que incorporan preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono.

Ejemplos de grupos cicloalquenilo adecuados incluyen, por ejemplo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-4-enilo, ciclooct-3-enilo y similares.

10

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monovalente que cumple los criterios de Hückel de aromaticidad (es decir, contiene $4n + 2$ electrones π) y preferentemente tiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, selenio y azufre en el anillo (e incluye óxidos de azufre, selenio y nitrógeno). Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo sencillo (por ejemplo, piridilo, pirrolilo o los N-óxidos de los mismos o furilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, benzoimidazolilo, cumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o benzotienilo).

15

- 20 "Heterociclilo" se refiere a un grupo saturado o insaturado monovalente que tiene un anillo sencillo o varios anillos condensados, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno, selenio o fósforo en el anillo. El heteroátomo más preferente es nitrógeno.

Ejemplos de grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, oxazol, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, isotiazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiadiazoles, oxadiazol, oxatriazol, tetrazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolino, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, triazol y similares.

25

30

"Heteroarileno" se refiere a un grupo heteroarilo divalente en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito antes.

- 35 "Heterociclileno" se refiere a un grupo heterociclilo divalente en el que el grupo heterociclilo es como se ha descrito antes.

"Tio" se refiere a grupos H-S-, alquil-S-, cicloalquil-S-, aril-S-, heteroaril-S- y heterociclil-S-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

40

"Tioacilo" se refiere a grupos H-C(S)-, alquil-C(S)-, cicloalquil-C(S)-, aril-C(S)-, heteroaril-C(S)- y heterociclil-C(S)-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

45

"Oxítioacilo" se refiere a grupos HO-C(S)-, alquilO-C(S)-, cicloalquilO-C(S)-, arilO-C(S)-, heteroarilO-C(S)- y heterociclilO-C(S)-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

50

"Oxítioaciloxi" se refiere a grupos HO-C(S)-O-, alquilO-C(S)-O-, cicloalquilO-C(S)-O-, arilO-C(S)-O-, heteroarilO-C(S)-O- y heterociclilO-C(S)-O-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

"Fosforilamino" se refiere a los grupos $\text{NR}^*\text{-P(O)(R}^{**})\text{(OR}^{***})$ donde R^* representa H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o arilo, R^{**} representa OR^{***} o es hidroxilo o amino y R^{***} es alquilo, cicloalquilo, arilo o arilalquilo, donde alquilo, amino, alquenilo, arilo, cicloalquilo y arilalquilo son como se describe en el presente documento.

55

"Tioaciloxi" se refiere a grupos H-C(S)-O-, alquil-C(S)-O-, cicloalquil-C(S)-O-, aril-C(S)-O-, heteroaril-C(S)-O- y heterociclil-C(S)-O-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

60

"Sulfinilo" se refiere a grupos H-S(O)-, alquil-S(O)-, cicloalquil-S(O)-, aril-S(O)-, heteroaril-S(O)- y heterociclil-S(O)-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

"Sulfonilo" se refiere a grupos H-S(O)₂-, alquil-S(O)₂-, cicloalquil-S(O)₂-, aril-S(O)₂-, heteroaril-S(O)₂- y heterociclil-S(O)₂-, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son como se describe en el presente documento.

65

"Sulfinilamino" se refiere a grupos H-S(O)-NR^{*}-, alquil-S(O)-NR^{*}-, cicloalquil-S(O)-NR^{*}-, aril-S(O)-NR^{*}-, heteroaril-

S(O)-NR^{*}- y heterocicliil-S(O)-NR^{*}-, donde R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

- 5 "Sulfonilamino" se refiere a grupos H-S(O)₂-NR^{*}-, alquil-S(O)₂-NR^{*}-, cicloalquil-S(O)₂-NR^{*}-, aril-S(O)₂-NR^{*}-, heteroaril-S(O)₂-NR^{*}- y heterocicliil-S(O)₂-NR^{*}-, donde R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 10 "Oxisulfonilamino" se refiere a grupos HO-S(O)-NR^{*}-, alquilo-S(O)-NR^{*}-, cicloalquilo-S(O)-NR^{*}-, arilo-S(O)-NR^{*}-, heteroarilo-S(O)-NR^{*}- y heterocicliil-S(O)-NR^{*}-, donde R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 15 "Oxisulfonilamino" se refiere a grupos HO-S(O)₂-NR^{*}-, alquilo-S(O)₂-NR^{*}-, cicloalquilo-S(O)₂-NR^{*}-, arilo-S(O)₂-NR^{*}-, heteroarilo-S(O)₂-NR^{*}- y heterocicliil-S(O)₂-NR^{*}-, donde R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 20 "Aminotioacilo" se refiere a grupos R^{*}R^{*}N-C(S)-, donde cada R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 25 "Tioacilamino" se refiere a grupos H-C(S)-NR^{*}-, alquil-C(S)-NR^{*}-, cicloalquil-C(S)-NR^{*}-, aril-C(S)-NR^{*}-, heteroaril-C(S)-NR^{*}- y heterocicliil-C(S)-NR^{*}-, donde R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 30 "Aminosulfonilo" se refiere a grupos R^{*}R^{*}N-S(O)-, donde cada R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.
- 35 "Aminosulfonilo" se refiere a grupos R^{*}R^{*}N-S(O)₂-, donde cada R^{*} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde cada uno de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo es como se describe en el presente documento.

En esta memoria descriptiva "opcionalmente sustituido" se incluye para indicar que un grupo puede o no estar adicionalmente sustituido o condensado (para formar un grupo policíclico condensado) con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, acilo, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, alquinoiloxi, amino, aminoacilo, tio, arilalquilo, arilalcoxi, arilo, ariloxi, acilamino, ciano, halógeno, nitro, sulfo, fosfeno, fosforilamino, fosfinilo, heteroarilo, heteroariloxi, heterocicliil, heterocicliiloxi, oxiacilo, oxima, éter de oxima, hidrazona, -NHC(NH)NH₂, oxiacilamino, oxisulfonilamino, aminoaciloxi, trihalometilo, trihalosililo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometanotio, trifluoroetenilo, mono- y dialquilamino, mono- y di-(alquilo sustituido)amino, mono- y di-arilamino, mono- y di-heteroarilamino, mono- y di-heterocicliil amino, y aminas disustituidas no simétricas que tienen diferentes sustituyentes seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliil, y similares, y también pueden incluir un enlace a un material de soporte sólido (por ejemplo, sustituido sobre una resina polimérica).

Un grupo amino opcionalmente sustituido puede incluir también residuos aminoácidos y peptídicos.

- 50 En algunas realizaciones R^{1A}-R^{1B} y R^{2A}-R^{2E} se seleccionan independientemente de los grupos siguientes:

grupo alquilo, preferentemente metilo y etilo;

- 55 grupo alquilo sustituido, preferentemente 1-hidroxietilo, 1-tioetilo, metoxiiminometilo, etoxiiminometilo, 1-(hidroxiimino)etilo, 1-(hidroxiimino)propilo, 1-hidrazinoetilo, 1-hidrazinopropilo, hidroxiiiminometilo, 2-oxopropilo, 2-oxobutilo, 3-oxobutilo, 3-oxopentilo, nitrometilo, 1-nitrometilo y 2-nitroetilo;

grupo acilo, preferentemente formilo, acetilo, propionilo, benzoilo (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometilo o ciano);

- 60 grupo alcoxi, preferentemente metoxi y etoxi;

grupo oxiacilo, preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo;

- 65 grupo aciloxi, preferentemente acetoxi y propioxi;

grupo arilalquilo sustituido, preferentemente 1-hidroxibencilo y 1-tiobencilo;

5 grupo sulfinilo, preferentemente metilsulfinilo, etilsulfinilo, bencenosulfinilo (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometano o ciano), metoxisulfinilo, etoxisulfinilo;

grupo sulfonilo, preferentemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, bencenosulfonilo (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometano o ciano), metoxicarbo, trifluorometano;

10 grupo oxiacilamino, preferentemente metoxicarbonilamido y etoxicarbonilamido;

grupo oxitioacilo, preferentemente metoxitiocarbonilo y etoxitiocarbonilo;

15 grupo tioaciloxi, preferentemente tionoacetoxi y tionopropionoxi;

grupo sulfinilamino, preferentemente metilsulfinilamino, etilsulfinilamino y bencenosulfinilamino (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometano o ciano);

20 grupo amino;

grupos amino sustituidos, preferentemente residuos de L-valina, D-valina, L-alanina, D-alanina, ácido aspártico y alanilserina, N-metilamino y N,N'-dimetilamino;

25 grupo sulfonilamino, preferentemente metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y bencenosulfonilamino (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometano o ciano);

grupo oxisulfinilamino, preferentemente metoxisulfinilamino y etoxisulfinilamino;

30 grupo oxisulfonilamino, preferentemente metoxisulfonilamino y etoxisulfonilamino;

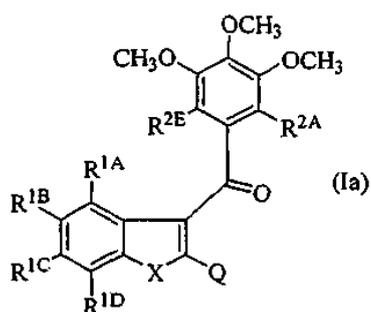
grupo alquenilo opcionalmente sustituido, preferentemente, 1-propenilo, vinilo, nitrovinilo, ciano vinilo o trifluorovinilo y estirilo (opcionalmente sustituido con metilo, metoxi, halógeno, nitro, trifluorometano o ciano);

35 grupo alquinilo, preferentemente 1-propinilo, etinilo o trimetilsililetinilo.

En una realización R^{2D} , R^{2C} y R^{2B} son metoxi y L es un grupo carbonilo (C=O).

Consiguientemente, en esta realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Ia)

40



en la que:

45 X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

50 R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminoxi opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
55 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi

opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino
 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
 oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido,
 sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
 10 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B}
 forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -amino o dialquil C_{1-3} -amino;

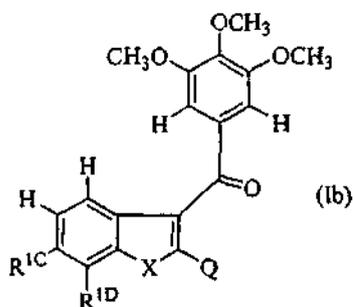
15 R^{1D} representa hidroxilo o amino;

R^{2A} y R^{2E} representan independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo,
 fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloetilo, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente
 20 sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminoxi opcionalmente
 sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido,
 alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo
 opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino
 opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo
 25 opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi
 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, oxiacilamino
 opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino
 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi
 30 opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo
 opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi opcionalmente sustituido; y

Q representa halógeno, trialkilililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 35 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente
 sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'' , SR'' o $NR''R''$, donde cada R'' representa
 independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 acilo opcionalmente sustituido y oxiacilo opcionalmente sustituido, o $NR'''NR'''$, donde cada R''' representa
 40 independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} y R^{2E} representa H y R^{1C} representa alcoxi C_{1-3} .

45 Consiguientemente, en esta realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula
 (Ib)



50 en la que:

X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido,
 alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo
 55 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
 opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃;

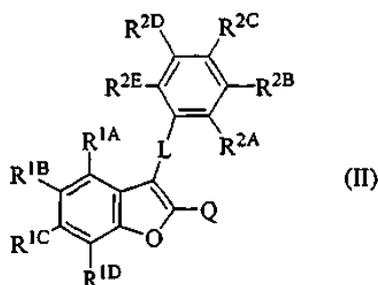
R^{1D} representa hidróxi o amino;

- 5 Q representa halógeno, trialkilsilo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR², SR² o NR²R², donde cada R² representa independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR²NR², donde cada R² representa independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 En una realización preferente R^{1C} representa metoxi.

Para los compuestos representados por las fórmulas I, la y Ib, X se selecciona preferentemente de O, S y NR. Más preferentemente X es O o NR y lo más preferentemente X es O.

- 20 Consecuentemente, en otra realización, la presente invención proporciona nuevos benzofuranos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de fórmula II:



en la que:

- 25 R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidróxi, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfona, fosfinilo, sulfuro, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquenoiloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, alquinoxio opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B} forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido;

45 R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-amino o dialquil C₁₋₃-amino;

R^{1D} representa hidróxi o amino;

- 50 L representa C=O, O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂, C=NZ', o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y donde R' se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

- 55 R^{2A}-R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidróxi, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfona, fosfinilo, sulfuro, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio

opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi
 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi
 5 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi
 opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi
 10 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,
 oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido,
 sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi
 opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B} , R^{2B} y R^{2C} , R^{2C} y R^{2D} , y R^{2D} y R^{2E} , forman juntos un arilo
 15 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y

Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente
 20 sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR", SR" o NR"R", donde cada R" representa
 independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 acilo opcionalmente sustituido and oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR"NR"', donde cada R"' representa
 independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente
 25 sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En esta realización se prefiere que L sea un grupo carbonilo (C=O). Además, preferentemente al menos uno de R^{2D} ,
 R^{2C} o R^{2B} representa un grupo hidroxilo o alcoxi C_{1-3} . Más preferentemente, cuando X=O, L es un grupo carbonilo, R^{2D} ,
 R^{2C} y R^{2B} representan metoxi. Incluso más preferentemente, cuando X=O, L es un grupo carbonilo, R^{2D} , R^{2C} , y R^{2B}
 30 representan metoxi y R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2E} son H.

Además, para los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (II) se prefiere que Q represente alquinilo C_{2-4} opcionalmente
 sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, NR"R", SR" (donde cada R" es independientemente H, alquilo C_{1-4} opcionalmente
 35 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido), NR"'NR"' donde cada R"' es
 independientemente H, alquilo C_{1-3}), acilamino opcionalmente sustituido, o halógeno.

En algunas realizaciones, Q se selecciona independientemente de los siguientes grupos:

40 halógeno, preferentemente Br o Cl;

grupo alquilo, preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo;

grupo alquilo sustituido, preferentemente amino, oxiacilaminoalquilo y oxisulfonilaminoalquilo;

45 alquenilo opcionalmente sustituido, preferentemente etenilo, 2-alquiletlenilo, 2-oxiaciletlenilo, 2-aminoaciletlenilo;

alquinilo opcionalmente sustituido, preferentemente etinilo, 2-alquiletinilo;

50 oxiacilo opcionalmente sustituido;

OR", preferentemente hidroxilo, metoxi, etoxi;

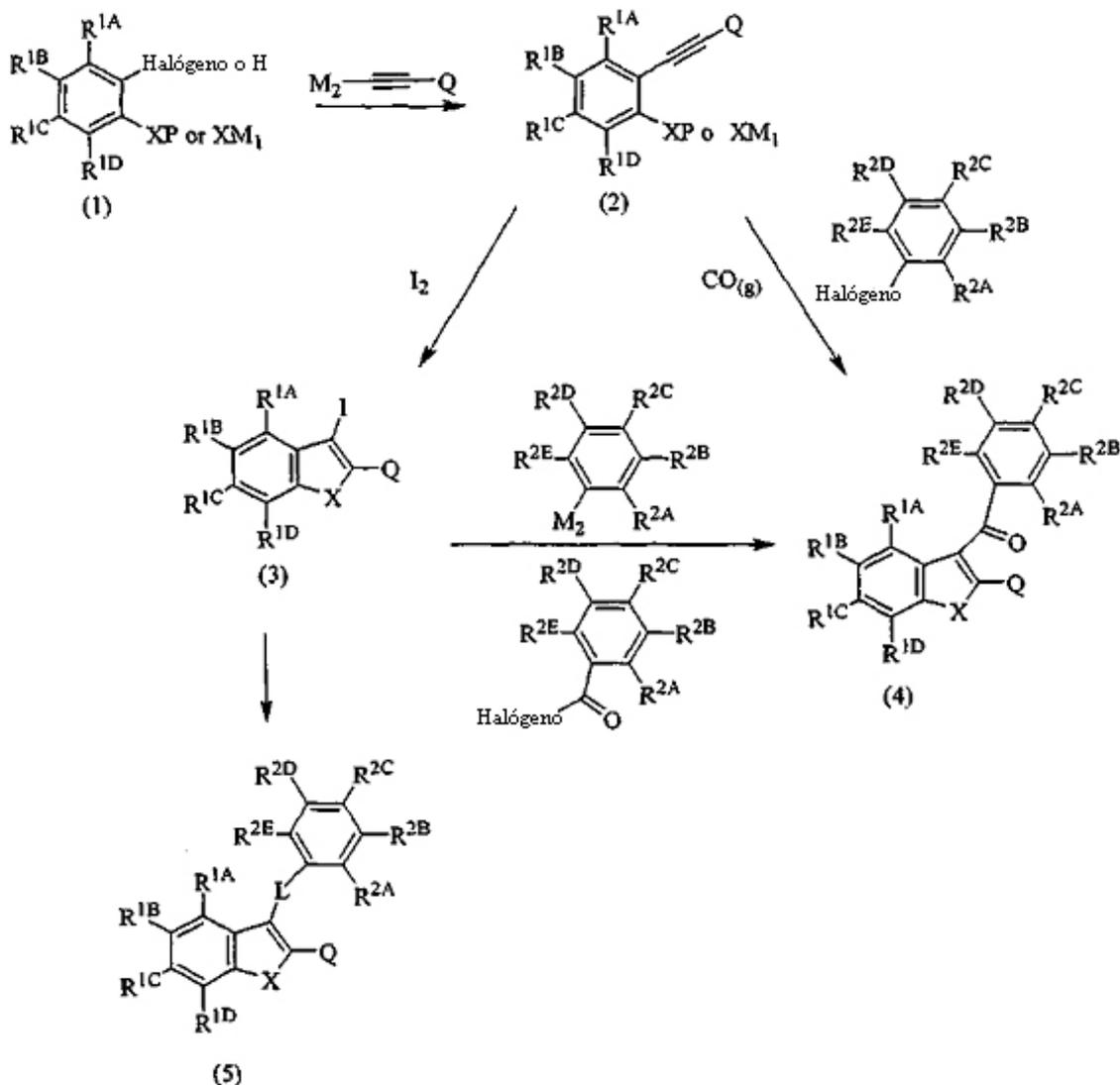
55 NR"R", preferentemente NH_2 , alquilamino, dialquilamino, heteroarilamino, aminoalquilamino, hidroxialquilamino,
 alcoxialquilamino, oxiacilalquilamino, oxiacilaminoalquilamino, guanidinoalquilamino;

SR", preferentemente alquiltio, aminoalquiltio, heteroariltio, aminoalquiltio, hidroxialquiltio, alcoxialquiltio,
 oxiacilalquiltio, oxiacilaminoalquiltio, guanidinoalquiltio;

hidrazina.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por el sistema de reacción multicomponente, que se
 ha descrito en el documento PCT/AU02/00099 (WO 02/060872). En particular, los compuestos de la presente
 invención se pueden preparar por la secuencia de reacción descrita en el esquema 1 a continuación:

65 Esquema 1



en el que Q es, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, OR", SR", NR"R" o NR"NR"; X es S, NR, O o Se, y L es O, S, Se, o NR'.

5 Como se muestra anteriormente en el esquema 1, los compuestos de fórmula I en la que X es NR u O se pueden derivar de hacer reaccionar juntos un fenol o amina protegida y un alquino terminal respectivamente. El fenol o anilina y alquino terminal de partida se pueden acoplar juntos bajo condiciones que permitan que se produzca espontáneamente la heteroanulación para formar el benzo[b]furano o indol diana en una estrategia sintética en "un
10 único recipiente". Por tanto, el compuesto basado en metal requerido para formar (2) (cuando XM_1) debe ser tal que el fenol o amina protegida se desprotona para formar el grupo $-OM_1$ o NHM_1 .

15 Los M_1 adecuados se basan en Li, Na, K, Mg, Cs y Ba, así como especies formadas a partir de ellos, por ejemplo de reactivos de Grignard alquilo C_{1-4} $MgHal$ (Hal = I, Cl o Br). Las especies metálicas adecuadas incluyen $MgCl$, $MgBr$ o MgI . La formación de (1) se puede llevar a cabo tratando el fenol o amina protegida correspondiente con, por ejemplo, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $MgCO_3$, Cs_2CO_3 , $BaCO_3$, $MeMgCl$, $EtMgCl$, $MeMgBr$, $EtMgBr$, $MeMgI$ y $EtMgI$.

20 El M_2 puede ser un átomo de hidrógeno o especie metálica usada en cualquier protocolo de acoplamiento cruzado de paladio o níquel conocido en la técnica, por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado de Stille, Sonogashira, Suzuki o Negishi usando estannanos (por ejemplo, estannanos de arilo o alquilo, ácidos/ésteres bóricos o compuestos basados en zinc, por ejemplo, $ZnCl$, ZnI_2 , $ZnBr_2$, $ZnOTf_2$) por ejemplo, basados en Mg, Zn, Cu, B, Si, Mn, Sn, Ge o Al. El M_2 particularmente adecuado incluye $ZnCl$, $(alquilo)_3Sn$, $(arilo)_3Sn$, $B(OR)_2$ (R es, por ejemplo, H alquilo, alqueno o alquino), $MgBr$, $MgCl$ y MgI . Preferentemente, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio también pueden incluir un cocatalizador, por ejemplo, CuI , en presencia de una base adecuada, tal como
25 una base de trialquilamina.

En una forma particularmente preferida de este aspecto de la invención, tanto M_1 como M_2 se derivan de un reactivo de Grignard, tal como un haluro de alquilmagnesio, por ejemplo, (alquilo C_{1-4})MgBr, (Cl) o (I). M_1 y M_2 adecuados incluyen por tanto MgCl, MgBr y MgI.

5 Donde X es NR, el átomo de nitrógeno de la anilina de partida está protegido adecuadamente con un grupo protector de nitrógeno o como una imina. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados son conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica e incluyen grupos acilo (por ejemplo, acetilo, trifluoroacetilo), fenilo, bencilo y benzilo. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. Wutz, John Wiley & Son, 3ª Edición.

10 El agente de acoplamiento usado en esta primera etapa para formar (2) es preferentemente un agente de acoplamiento basado en níquel o paladio. Los agentes de acoplamiento adecuados son conocidos en la técnica e incluyen Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dibencilidenaetona)₃ y PdCl(CH₃CN)₂.

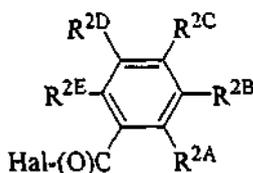
15 En general, estas reacciones de acoplamiento se realizan a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, lo más preferentemente a 0 °C e inferiores. También se prefiere que estas reacciones se lleven a cabo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o bien argón. Los disolventes adecuados incluyen disolventes de éter, tales como THF y éter dietílico.

20 Se puede hacer reaccionar el (2) metalado, *in situ*, con halógeno-R² en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de CO para formar (4). Esto se puede llevar a cabo evacuando los gases de reacción inertes presentes en la etapa de acoplamiento inicial y sustituyendo dichos gases con CO. En este sistema, también se prefiere que el disolvente de reacción inicial se sustituya con un disolvente más polar, tal como, por ejemplo, DMSO. La retirada del disolvente de reacción inicial se puede lograr *a vacío*.

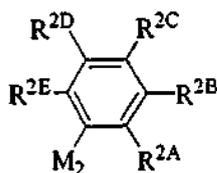
25 La preparación de benzo[b]tiofenos y benzo[b]selenofenos de fórmula (1), (1a) o (1b) se construyó usando una variación de los métodos descritos para los benzo[b]furanos e indoles. En particular, el átomo de azufre o selenio, X, se debe proteger por un grupo protector adecuado (P) para eludir el acoplamiento competitivo de un tiolato o selenoato con el haluro de arilo para proporcionar xantonas o selenonas. Los grupos protectores de azufre y selenio adecuados son los que pueden mantener una carga positiva. Los ejemplos incluyen bencilo, alilo y alquilo. Este método también se puede usar como un método alternativo para la formación de benzo[b]furanos e indoles en los que X = O o NR y P = bencilo, alilo y alquilo o en los que XP es una imina.

35 Como se usa en el presente documento, un agente productor de Hal⁺ es un agente que puede actuar eficazmente como una fuente de Hal⁺. Los ejemplos de agentes productores de Hal⁺ incluyen I₂, Br₂, Cl₂, IBr, ICl, cloroacetamida, yodoacetamida, N-clorosuccinamida, N-bromosuccinamida y N-yodosuccinamida. Preferentemente, como se muestra en el esquema 1, el agente productor de Hal⁺ es I₂. La ciclación de (2) se puede llevar a cabo tratando (2) con Hal⁺ para proporcionar (3). Estas reacciones se pueden llevar a cabo en muchos disolventes incluyendo líquidos iónicos.

40 El acoplamiento de (3) con el resto M¹-arilo o R₂-C(O)-Hal para producir (4) se puede llevar a cabo por medio de técnicas de metalación y/o acoplamiento mediadas por paladio como se conocen en la técnica. Por ejemplo, litación de (3) (por ejemplo, usando nBuLi) permite el acoplamiento con



(Hal es I, Br o Cl, preferentemente Cl). En otra realización, una reacción de carbonilación se puede llevar a cabo para acceder a (4) haciendo reaccionar (3) y



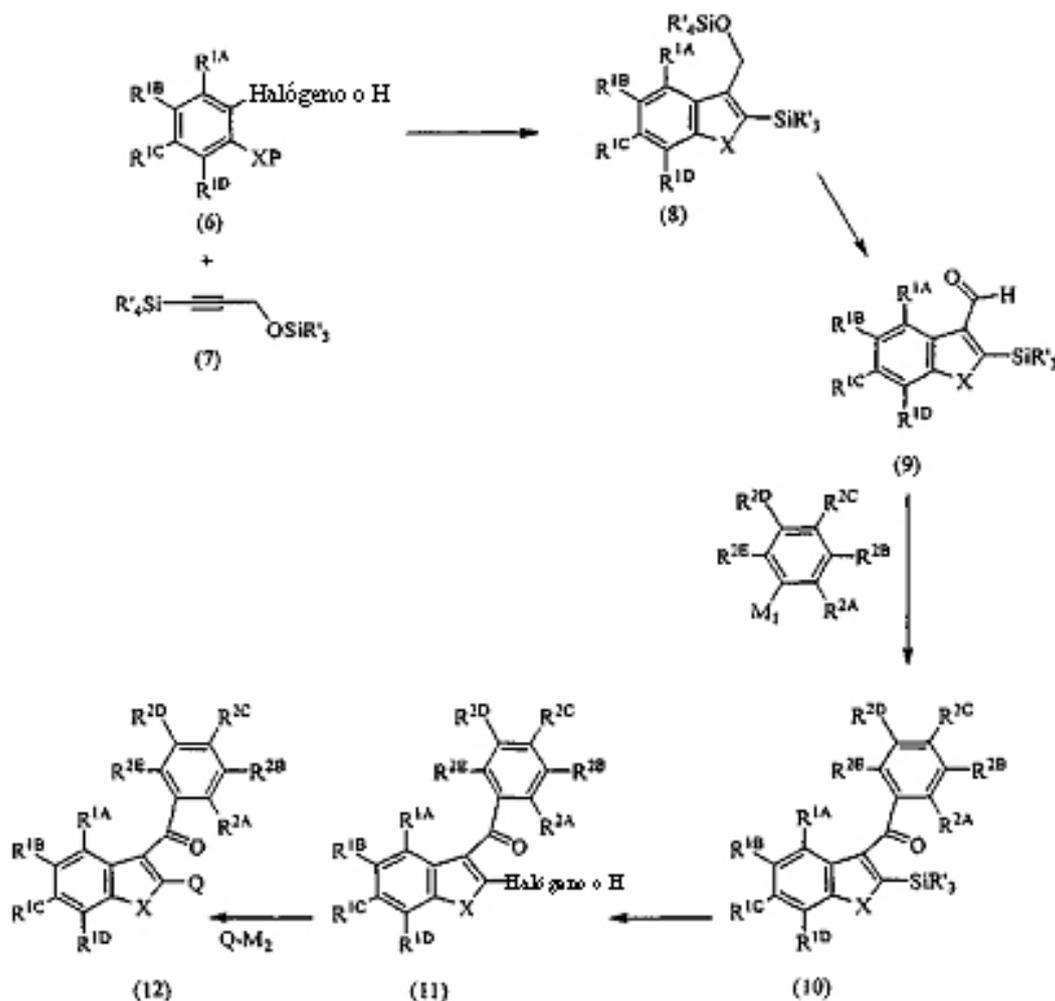
con un catalizador de paladio en presencia de CO.

Los compuestos (5) se pueden preparar haciendo reaccionar (3) con un anión fenolato, fenotiolato o fenoselenoato o

con una anilina apropiadamente activada en presencia de una base y un catalizador de paladio o cobre. Los derivados de SO, SO₂, SeO y SeO₂ se pueden preparar por oxidación controlada de los sulfuros correspondientes (es decir, donde L = S) y selenuros (es decir, donde L = Se), respectivamente.

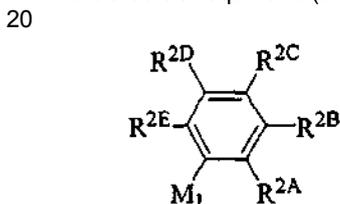
5 El esquema 2 representa un enfoque alternativo a los compuestos de la presente invención.

Esquema 2



10 en el que Q es, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, OR", SR", NR"R" o NR"NR" y X es S, NR', O o Se.

15 Los compuestos de la presente invención representados por (12) se pueden preparar de forma alternativa acoplado con paladio compuestos (6) con un alquino (7) para formar (8) bajo las condiciones descritas en Bishop, B.C., et al, Synthesis, 1997, 1315. La secuencia de reacción implica la desililación y oxidación del silil C-3 éter para proporcionar un grupo formilo. La desililación se puede llevar a cabo con el uso de un ácido acuoso (por ejemplo, ácido clorhídrico) o bien usando una fuente de fluoruro. La oxidación se puede llevar a cabo usando CrO₃, MnO₂, diclorodicianoquinona (DDQ) o bajo condiciones de Swern. La adición de



25 a (9) se puede llevar a cabo bajo condiciones de adición-1,2 estándar (por ejemplo, donde M₁= Li o Mg) seguido de oxidación del alcohol terciario a cetona (10). Los oxidantes adecuados incluyen CrO₃, MnO₂, diclorodicianoquinona (DDQ) o bajo condiciones de Swern. La conversión del grupo sililo C-2 de (10) a un grupo adecuado para la adición

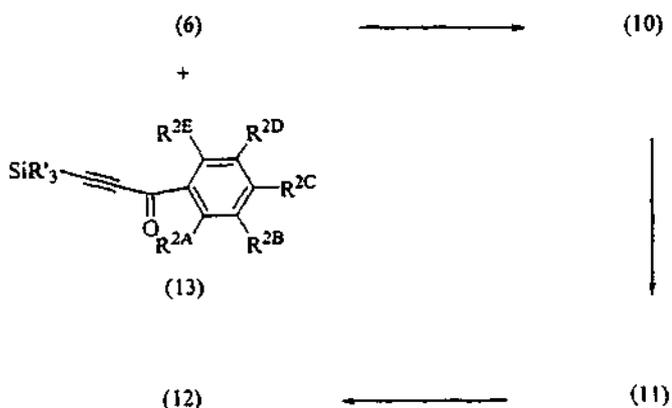
de Q se puede llevar a cabo con ICl, IBr o Br (para cuando (11) tiene un halógeno que es I o Br) o TBAF (para cuando (11) es H).

5 Si la posición C-2 tiene un halógeno adecuado, se puede hacer reaccionar (11) con Q-M₂ por condiciones de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, M₂= B(OH)₂), condiciones de acoplamiento de Negishi (por ejemplo, M₂= Zn), condiciones de acoplamiento de Stille (por ejemplo, M₂ = Sn(alquilo)₃) o bien otros acoplamientos mediados por paladio, donde M₂ = Cu, Zr, Al. Estas reacciones proporcionan la conexión de Q a la posición C-2 de (12) a través de un enlace C-C. La conexión de Q a la posición C-2 de (12) a través de un enlace C-N también es posible por la sustitución nucleofílica directa de una amina desprotonada o por reacción de una amina con (11) en presencia de una base (por ejemplo trialkilamina, piridina, Na₂CO₃, K₂CO₃, etc).

El esquema 3 representa un enfoque adicional a los compuestos de la presente invención.

Esquema 3

15



en el que Q es, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, OR", SR", NR"R", CN o NR"NR"; y X es S, NR', O o Se.

20

El compuesto (10) se puede preparar acoplado con paladio compuestos (6) con un alquino (13) bajo las condiciones analizadas previamente en relación con la reacción análoga representada en el esquema 2. La conversión del grupo silylo C-2 de (10) a un sustituyente halógeno (11) se puede llevar a cabo con ICl, IBr, o Br₂. El acoplamiento posterior de (11) con un grupo Q se puede llevar a cabo haciendo reaccionar (11) con aniones CN, NR"R", SR" u OR" nucleófilos.

25

Para ambos esquemas 2 y 3, los compuestos donde Q = H se pueden preparar por protodesililación del compuesto (9) o bien (10).

30

Un aspecto importante de la presente invención se refiere a compuestos que poseen actividad de unión de tubulina, así como que poseen selectividad y/o solubilidad mejor. En particular, se ha encontrado que la introducción de grupos acíclicos en la posición C2 de TPI basados en benzofurano, indol, benzotiofeno o benzoselenofeno, puede dar lugar a propiedades antineoplásicas mejoradas sobre los mismos compuestos que tienen grupos arilo en C-2. Además, se ha demostrado que la potencia de estos compuestos se puede incrementar adicionalmente por la introducción de un heteroátomo polar en la posición C-7 (R^{1D}) donde existe un grupo donador de electrones en C-6 (R^{1C}).

35

Los compuestos de TPI son importantes en el tratamiento de cánceres, principalmente como resultado de su capacidad para cerrar selectivamente el flujo sanguíneo a través de un tumor. Los compuestos que inhiben el flujo sanguíneo tumoral se denominan agentes de alteración vascular (VDA) (Tozer, G. M.; Kanthou, C.; Baguley, B. C. Nature Rev., Vol. 5, 2005, 423). Los TPI son VDA porque inhiben una determinada vía de señalización celular asociada con microtúbulos, conduciendo a interferencias en la regulación del citoesqueleto de las células endoteliales que cubren los vasos sanguíneos del tumor. Como resultado, estas células normalmente planas se vuelven más redondeadas, ocluyendo en última instancia el flujo sanguíneo a través de los vasos. La selectividad asociada con estos agentes se deriva del hecho de que la vasculatura del tumor es más débil y más propensa al colapso que la vasculatura normal. No obstante, varias toxicidades limitantes de la dosis asociadas con los VDA se deben a una reducción en el flujo sanguíneo en tejidos sanos. Un aspecto importante de la presente invención es que la combinación de los grupos R^{1D} y R^{1C} específicos junto con los grupos Q confiere mayor potencia y selectividad sobre los compuestos TPI (véase tabla 1). En estos compuestos preferidos, la selectividad no depende simplemente de la predisposición de la vasculatura del tumor hacia un colapso cuando se expone a un VDA sino de una capacidad del VDA para distinguir entre células endoteliales tumorales y células endoteliales normales. Las células endoteliales normales, que se encuentran en tejidos sanos, están en un estado "quiescente" y las células

50

endoteliales tumorales están en un estado "activado". La mayoría de los VDA no distinguen entre estos dos estados, por ejemplo, CA4 (1) es igualmente potente contra células endoteliales quiescentes y activadas (véase la figura 1). Sin embargo, se ha descubierto que determinados grupos Q acíclicos junto con grupos R^{ID} y R^{IC} específicos pueden conferir selectividad sobre los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib y II (véase la figura 2). Estos compuestos (véanse, por ejemplo, los ejemplos de compuestos 9, 11 y 15 en la tabla 1) muestran una potencia más alta hacia células endoteliales tumorales (activadas) sobre las células endoteliales normales (quiescentes).

Los ejemplos de compuestos 11 y 29 demostraron una potencia significativamente mayor que CA4 (1) para inhibir la polimerización de tubulina y para cerrar la vasculatura del tumor (véanse las figuras 3 y 4).

En otro aspecto beneficioso, la invención permite la capacidad de introducir un grupo Q acíclico en compuestos de fórmulas I, Ia, Ib y II para afectar a las propiedades de solubilidad y ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) del compuesto TPI. Estas propiedades farmacocinéticas del fármaco también son importantes para lograr el índice terapéutico máximo para un VDA. Se ha notificado que un volumen bajo de distribución (concentración del fármaco en la vasculatura) y una semivida corta son deseables para un VDA (Rustin, J et al. J. Clin. Oncol. 2003, 21, 2815; Davies P. D. et al. Cancer Res. 2002, 62, 7247). Un volumen bajo de distribución maximiza la exposición del fármaco al tejido diana, endotelio de la vasculatura, y minimiza la exposición a otros tejidos (fuera de la vasculatura) que pueden verse afectados de forma adversa por los TPI. También, la vasculatura del tumor se cierra muy rápidamente tras la exposición a un VDA, por lo que la exposición continua sistémicamente no es deseable ya que no afectará adicionalmente al tumor y puede conducir a efectos secundarios. Se puede lograr un volumen bajo de distribución incrementando la hidrofobicidad de un compuesto (introducción de grupos polares, ácidos y/o básicos). Se puede lograr una semivida corta por una tasa alta de aclaramiento (aclaramiento hepático o renal), lo que a su vez se puede lograr incorporando grupos fácilmente metabolizados y/o en la introducción de grupos muy polares (los compuestos polares se aclaran más rápidamente en los riñones). Los compuestos de fórmulas I, Ia, Ib y II pueden tolerar grandes variaciones en la naturaleza acíclica de Q mientras que conservan una potencia considerable (véase la tabla 1). Estos compuestos incluyen sistemas que contienen funcionalidades polares (carboxilatos, amina y amidas, etc) y que contienen grupos metabólicamente lábiles (por ejemplo, grupos OH y NH que se pueden someterse a glucuronidación).

Como se menciona previamente, los compuestos preferidos de la invención que tienen una actividad de unión a tubulina o actividad de vasculatura antitumoral incrementada, pueden ser útiles en métodos de terapia. En particular, estos compuestos se pueden usar para tratar tumores. Como se usa en el presente documento, el término "tumor" se usa para definir cualquier crecimiento canceroso maligno, y pueden incluir leucemias, melanomas, cánceres de colon, pulmón, ovárico, piel, mama, próstata, SNC y renal, así como otros cánceres.

Los compuestos de la invención que tienen actividad de unión de tubulina también se pueden usar en el tratamiento de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmulas (I), (Ia), (Ib) o (II) en la fabricación de un medicamento para tratar tumores.

También se proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (II) a un sujeto que lo necesita.

Sin embargo, se entenderá que los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de cualquier estado de enfermedad para el que la polimerización de tubulina desempeña un papel crucial.

En particular, los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de inflamación. Estas afecciones inflamatorias pueden incluir afecciones inflamatorias agudas y crónicas, tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis y similares.

Los compuestos de la invención que poseen bioactividad, tales como actividad de unión de tubulina, se pueden formular como una composición, en particular una composición farmacéutica, junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se administran al sujeto en una cantidad efectiva de tratamiento. Como se usa en el presente documento, se pretende que una cantidad efectiva de tratamiento incluya que se logre al menos parcialmente el efecto deseado, o que se retrase la aparición de, o que se inhiba la progresión de, o que se detenga o se revierta en general, la aparición o progresión de la enfermedad particular de la afección que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, proporciona la actividad terapéutica deseada. La dosificación se puede producir en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o de forma continua durante uno cualquiera de estos períodos. Las dosificaciones adecuadas puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. Una

dosificación típica está en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como está en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como de hasta 50 mg por peso corporal por dosificación.

Las cantidades de dosificación y regímenes de dosificación adecuados se pueden determinar por el médico encargado y pueden depender de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección así como la edad, salud y peso general del sujeto.

El ingrediente activo se puede administrar en una dosis individual o una serie de dosis. Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición, preferentemente como una composición farmacéutica. La formulación de estas composiciones es muy conocida por los expertos en la técnica. La composición puede contener cualquier vehículo, diluyente o excipiente adecuado. Éstos incluyen todos los disolventes convencionales, medios de dispersión, cargas, vehículos sólidos, recubrimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes de penetración dérmica, tensioactivos, agentes isotónicos y de absorción y similares. Se entenderá que las composiciones de la invención también pueden incluir otros agentes fisiológicamente activos complementarios.

El vehículo debe ser farmacéuticamente "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no dañino para el sujeto. Las composiciones incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parental (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, lo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como una inyección intravenosa rápida, un electuario o pasta.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, diluyente inerte, disgregante conservante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o almacenar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en él usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden estar provistos opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del tubo digestivo distintas del estómago.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la piel pueden comprender los compuestos disueltos o suspendidos en cualquier vehículo o base adecuada y pueden estar en forma de lociones, gel, cremas, pastas, pomadas y similares. Los vehículos adecuados incluyen aceite mineral, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. También se pueden usar parches transdérmicos para administrar los compuestos de la invención.

Las composiciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicol.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo estos vehículos como se conocen en la técnica por ser apropiadas.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril isotónica no

acuosa que pueden contener antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que vuelven la composición isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección inmediatas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o unidad diaria, subdosis diaria, como se describe anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes activos mencionados en particular anteriormente, las composiciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir esos otros agentes como aglutinantes, edulcorantes, espesantes, agentes aromatizantes, agentes disgregantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo temporal. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana, bentonita, ácido algínico o agar. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, saborizantes de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los agentes de retardo temporal adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Los compuestos bioactivos novedosos de la invención se pueden administrar a un sujeto como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se apreciará sin embargo que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la presente invención ya que éstas pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, maleico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluensulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

Las sales de bases incluyen, pero no se limitan a, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio. En particular, la presente invención incluye dentro de su alcance sales catiónicas, por ejemplo, sales de sodio o potasio, o ésteres alquílicos (por ejemplo, metilo, etilo) del grupo fosfato.

Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden estar cuaternizados con estos agentes como haluro de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo y dietilo; y otros.

Se apreciará que cualquier compuesto de fórmula (I) o (II) puede existir como profármaco. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Estos derivados se producirían fácilmente por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo libre (por ejemplo, en la posición C7 o R^{1D}) se convierte en un éster, tal como un éster de acetato o fosfato, o en los que un grupo amino libre (por ejemplo, en la posición C7 o R^{1D}) se convierte en una amida (por ejemplo, amida de α -aminoácido). Los procedimientos para esterificar, por ejemplo, acilar, los compuestos de la invención se conocen bien en la técnica y pueden incluir el tratamiento del compuesto con un ácido, anhídrido o cloruro carboxílico apropiado en presencia de un catalizador o base adecuada. Un profármaco particularmente preferido es un éster de fosfato disódico. El éster de fosfato disódico de compuestos novedosos de la invención puede ser útil para incrementar la solubilidad de los compuestos. Esto permitiría, por ejemplo, la administración del compuesto en un vehículo benigno como solución salina. El éster de fosfato disódico se puede preparar de acuerdo con la metodología descrita en Pettiit, G. R., et al., *Anticancer Drug Des.*, 1995, 10.299.

De forma alternativa, la elección de un grupo hidrófilo apropiado como Q1 también puede proporcionar el compuesto con mejores propiedades de solubilidad. Esto no sirve sólo para evitar la necesidad de preparar profármacos (para incrementar la solubilidad) sino también puede conducir a un incremento en la vasculatura tumoral dirigida farmacocinéticamente. Los ejemplos de grupos solubilizantes que pueden estar presentes como Q incluyen amino, aminoácidos, tetrazoles, sulfonamidas, sustituidos y así sucesivamente.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o como los compuestos libres o bien como solvatos

(por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son conocidos en general en la técnica.

5 También se reconocerá que los compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en más de una forma estereoisómera. Por tanto, la invención también se refiere a compuestos en forma isómera sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, por ejemplo, mayor de aproximadamente un 90% ee, tal como aproximadamente un 95% o un 97% ee o mayor de un 99% ee, así como mezclas, incluyendo mezclas racémicas, del mismo. Estos isómeros se pueden preparar por síntesis asimétrica, por ejemplo usando intermedios quirales, o las mezclas se pueden redisolver por métodos convencionales, por ejemplo cromatografía, o por el uso de un agente de redisolución.

10 Además, dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de la presente invención pueden sufrir tautomerismo. En consecuencia, todos los tautómeros posibles de un compuesto de la presente invención entran dentro del alcance y del espíritu de la invención.

15 El modo de enfermedades proliferativas, tales como tumores sólidos, es multifactorial. En el tratamiento de estas enfermedades se pueden combinar fármacos con mecanismos diferentes (es decir, tratamientos de combinación). Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en terapia de combinación, por ejemplo combinando el tratamiento con otros tratamientos quimioterapéuticos o de radiación.

20 Por ejemplo, para potenciar los tratamientos antitumorales usando los compuestos de la presente invención, también se pueden administrar uno o más de otros compuestos citotóxicos, incluyendo 5-FU, oxaliplatino, paclitaxel, gemcitabina, docetaxel, cisplatino, y doxorubicina. La terapia de combinación también puede incluir la adición de un inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, avastina) u otro agente o terapia (por ejemplo, radioterapia).

25 Los compuestos que son vascularmente activos se pueden administrar preferentemente en combinación con antihipertensivos (por ejemplo, trinitrato de glicerilo sublingual) o agentes antihipotensivos.

30 Los compañeros de combinación en estos tratamientos se pueden administrar juntos, uno después otro, por separado en una dosificación unitaria combinada o en formas de dosificación unitaria separadas.

35 Los procesos y métodos sintéticos descritos en el presente documento para preparar los compuestos de la presente invención son susceptibles de técnicas sintéticas de fase sólida y/o química combinatoria para producir compuestos individuales o colecciones de compuestos.

40 Tradicionalmente, los candidatos de fármacos se han sintetizado individualmente, siendo éste un procedimiento laborioso y que consume tiempo incluso si la secuencia de síntesis contiene sólo unas pocas etapas y un gran número de compuestos se van a evaluar para determinar su actividad biológica. La síntesis combinatoria es una nueva técnica emergente para llevar a cabo la generación de grandes colecciones de moléculas y se ha aprovechado con éxito en la síntesis y evaluación de colecciones orgánicas pequeñas. Estas colecciones y sus sustratos de partida pueden existir como moléculas en solución libre o preferentemente, unidas a un soporte sólido, por ejemplo, perlas, clavos, placas de microvaloración (pocillos) o los microchips que pueden ser poliméricos, de vidrio, sílice u otro sustrato adecuado. La diversidad química se puede lograr por síntesis paralela o bien por separación (división y mezcla) en las que cada etapa tiene el potencial para proporcionar una multitud de compuestos. Las colecciones de fase en solución se pueden preparar por medio de síntesis paralelas en las que se sintetizan diferentes compuestos en recipientes de reacción separados en paralelo, a menudo en una forma automatizada. De forma alternativa, la unión de los componentes individuales empleados en una secuencia sintética a un soporte de fase sólida apropiado permite la creación adicional de una diversidad química utilizando no sólo síntesis paralela sino también síntesis por separación en la que el soporte sólido que contiene los compuestos preparados en la etapa anterior se puede separar en una serie de lotes, tratar con el reactivo apropiado y recombinar.

50 Los sustratos se pueden unir a una superficie de soporte sólido por cualquier engarce conocido en la técnica. Los engarces pueden ser cualquier componente que pueda escindirse para liberar el sustrato o compuesto final desde el soporte.

55 Preferentemente, el soporte sólido es un soporte de polímero. Los ejemplos de soportes poliméricos usados actualmente en síntesis en fase sólida incluyen: resinas de alqueno: por ejemplo, resinas de REM; resinas de BHA: por ejemplo, benzhidrilamina (clorhidrato unido a polímero, reticulado al 2%), cloruro de benzhidrilo (unido a polímero) polímero; resinas Br- funcionalizadas: por ejemplo, resina de PPOA brominada, resina de Wang brominada; resinas de clorometilo: por ejemplo, cloruro de 4-metoxibenzhidrilo (unido a polímero); resinas CHO- funcionalizadas: por ejemplo, resina de indol, formilpoliestireno; resinas Cl- funcionalizadas: por ejemplo, resina de Merrifield, cloroacetilo (unido a polímero); resinas CO₂H- funcionalizadas: por ejemplo, carboxipoliestireno; resinas I- funcionalizadas: por ejemplo, 4-yodofenol (unido a polímero); Janda Jels™; resinas de MBHA: por ejemplo, clorhidrato de 4-metilbenzhdrilamina (unido a polímero), ácido 4-hidroximetilbenzoico-4-metil benzhdrilamina (unido a polímero); resinas amina- funcionalizadas: por ejemplo, (aminometil)poliestireno, resina de PAL, resina de amida

5 Sieber; resinas de nitrofenil carbonato: por ejemplo, carbonato de 4-nitrofenilo (unido a polímero); resinas OH-funcionalizadas: por ejemplo, alcohol 4-benciloxibencílico (unido a polímero); resinas de hidroximetilo: por ejemplo, alcohol bencílico (unido a polímero); resina de HMBA; resinas de Oxima; resina de ácido Rink; resina basada en triazina; resinas de tritilamina; resinas de tritilo: por ejemplo, cloruro de tritilo (unido a polímero), alcohol 2-clorotritílico, 1,3-diaminopropano tritilo.

10 Por tanto, los compuestos individuales o colecciones de compuestos se pueden sintetizar uniendo inicialmente el primer sustrato de compuesto a una superficie de soporte sólido que se puede realizar proporcionando varias superficies de soporte sólido, derivatizando adecuadamente cada una de las superficies con grupos que pueden reaccionar con el sustrato de compuesto o un resto enlazador unido a él. Las diversas superficies de soporte con el primer sustrato de compuesto unido se pueden someter después a diversas condiciones de reacción y a segundos sustratos de compuesto para proporcionar una colección de compuestos unidos, que, si es necesario, se pueden hacer reaccionar adicionalmente con terceros y posteriores sustratos de compuesto o condiciones de reacción variables. La unión y la escisión de sustratos y productos se puede realizar bajo condiciones similares a las descritas en Johnson, M.G., et al., Tetrahedron, 1999, 55, 11641; Han Y., et al. Tetrahedron 1999, 55, 11669; y Collini, M.D., et al., Tetrahedron Lett., 1997, 58, 7963.

20 Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en el presente documento es susceptible a variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente.

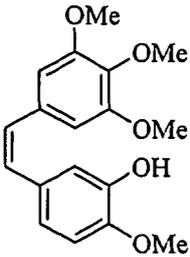
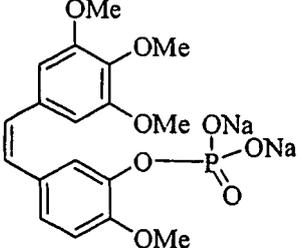
Ciertas realizaciones de la invención se describirán ahora con referencia a los siguientes ejemplos que se destinan únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la generalidad descrita anteriormente en el presente documento.

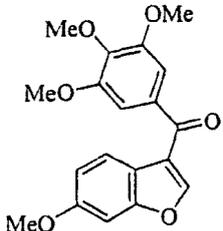
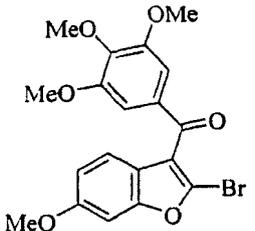
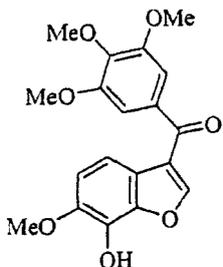
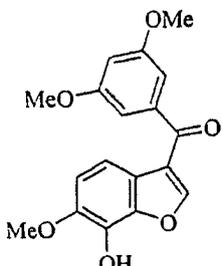
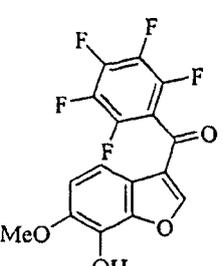
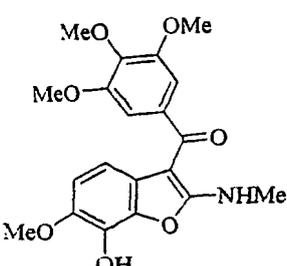
25 **Ejemplos**

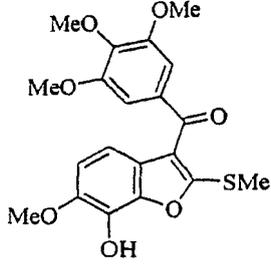
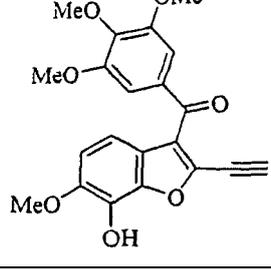
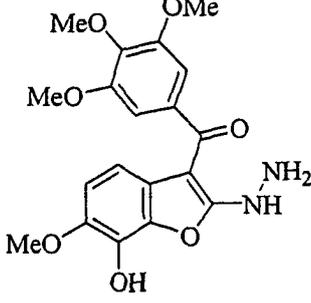
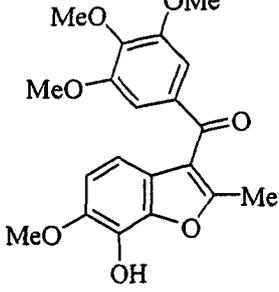
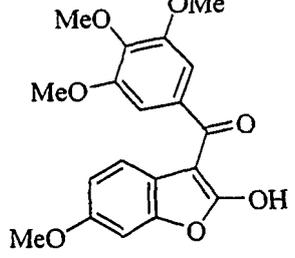
Datos biológicos

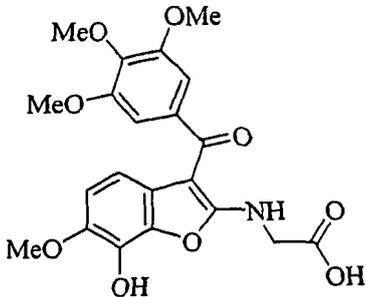
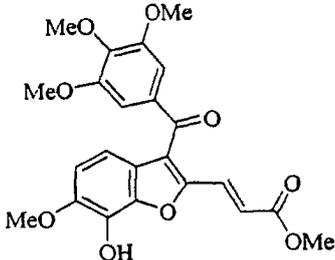
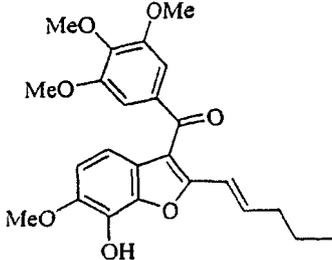
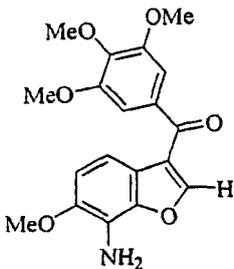
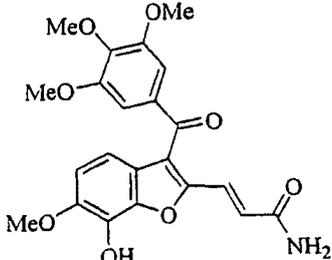
(i) Estudios *in vitro*

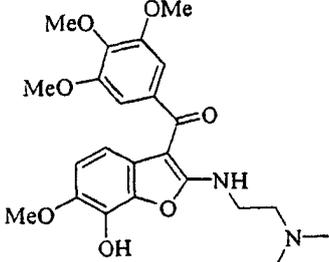
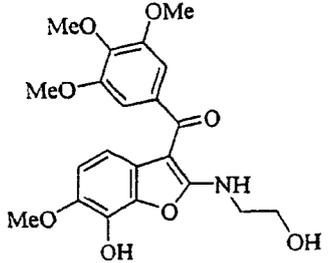
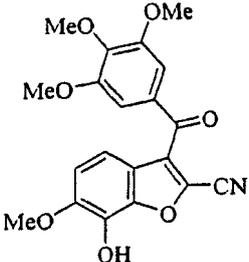
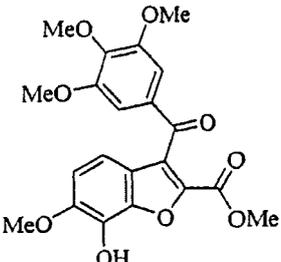
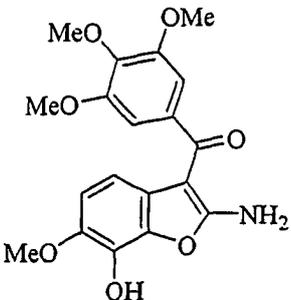
30 Tabla 1: Datos *In Vitro* para compuestos: a continuación se presentan los resultados para los estudios de inhibición de crecimiento de compuestos que usan los ensayos de Sulforrodamina B (SRB) o de Recuento Celular Systmex (CC). La Cl_{50} es la concentración requerida para inhibir el crecimiento celular en un 50%. Las entradas 1-4, 13, 36, 39 y 45 se proporcionan con propósitos de comparación, las entradas 5-7, 17 y 21 son ejemplos de referencia, el resto de entradas son compuestos de la invención.

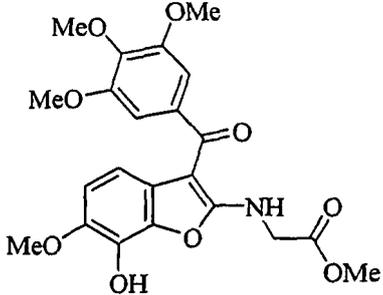
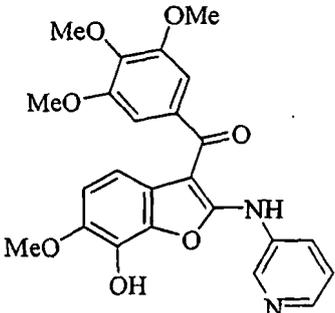
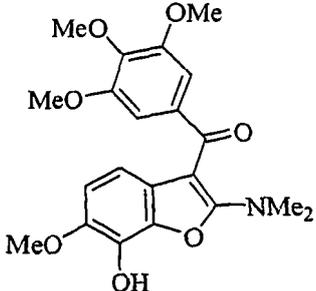
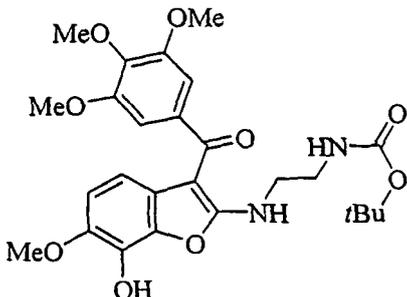
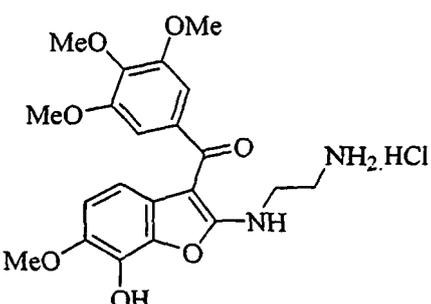
Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl_{50} , nM	HUVECs ^c Tum: Cl_{50} , nM Norm: Cl_{50} , nM
1.	Comparador A		5	Tum: 1-10 Norm: 1-10
2.	Comparador B		5	Tum: 1-10 Norm: 1-10

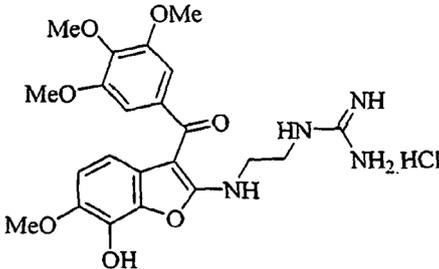
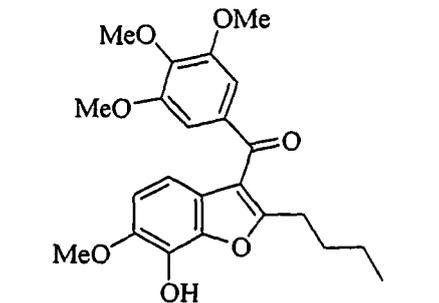
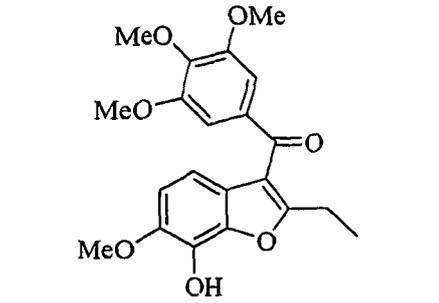
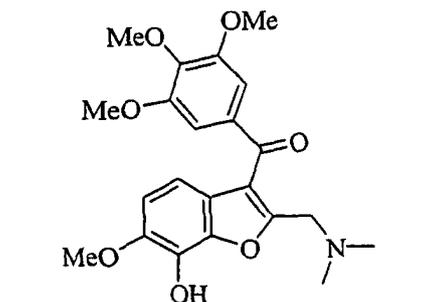
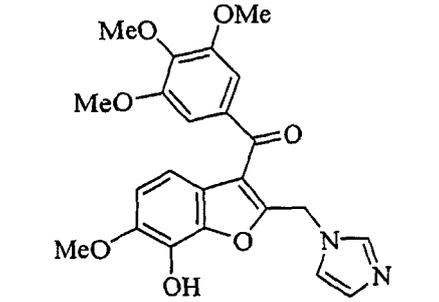
Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
3.	Comparador C Ejemplo 5		55	Tum: 10-100 Norm: 10-100
4.	Comparador D Ejemplo 3		500	Tum: 100-1000 Norm: 100-1000
5.	Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)		45	Tum: 10-100 Norm: 10-100
6.	Ejemplo 52 (Ejemplo de referencia)		35	Tum: 100-1000 Norm: 100-1000
7.	Ejemplo 53 (Ejemplo de referencia)		800	Tum: > 1000 Norm: >1000
8.	Ejemplo 18		3,5	Tum: 1-10 Norm: 0,1-1

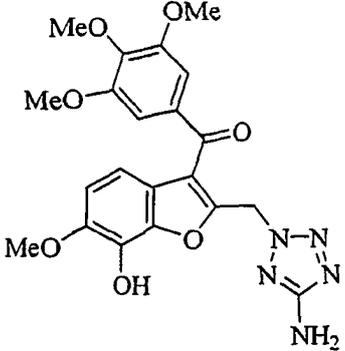
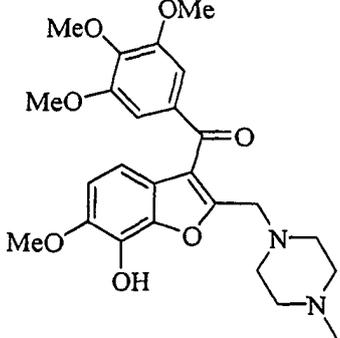
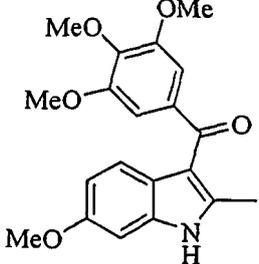
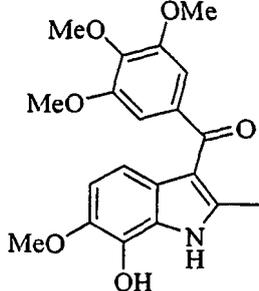
Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
9.	Ejemplo 9		1,2	Tum: 0,1-1 Norm: 1-10
10.	Ejemplo 8		3,3	Tum: 1-10 Norm: 1-10
11.	Ejemplo 10		35	Tum: 1-10 Norm: 10-100
12.	Ejemplo 11		2,0	Tum: 0,1-1 Norm: 10-100
13.	Comparador E Ejemplo 30		575	Tum: 100-1000 Norm: 100-1000

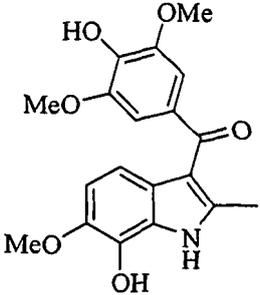
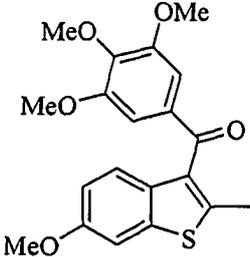
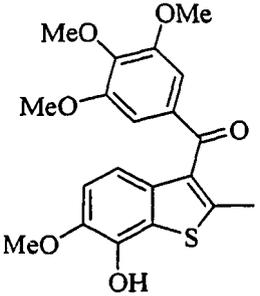
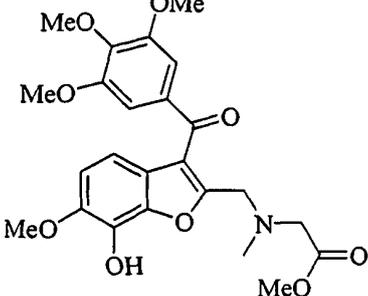
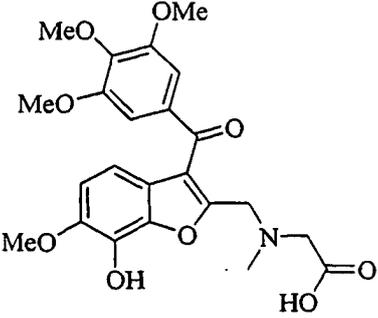
Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
14.	Ejemplo 23		260	Tum: 100-1000 Norm: 100-1000
15.	Ejemplo 14		2,0	Tum: 0,1-1 Norm: 1-10
16.	Ejemplo 13		8,0	Tum: 1-10 Norm: 1-10
17.	Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
18.	Ejemplo 15		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10

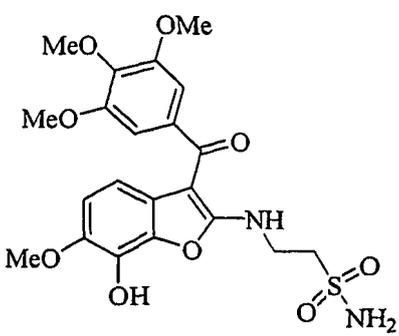
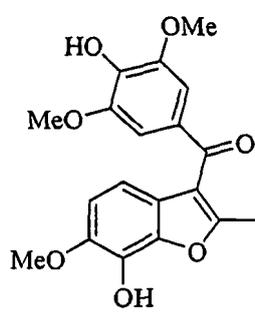
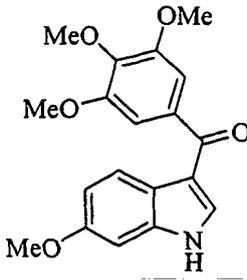
Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
19.	Ejemplo 21		10-100 ^b	Tum: 10-100 Norm: 10-100
20.	Ejemplo 20		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
21.	Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)		0,1-1 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
22.	Ejemplo 17		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
23.	Ejemplo 19		0,1-1 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10

Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
24.	Ejemplo 24		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
25.	Ejemplo 25		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
26.	Ejemplo 22		1-10 ^b	Tum: 1-10 Norm: 1-10
27.	Ejemplo 26			Tum: 1-10 Norm: 1-10
28.	Ejemplo 27-HCl			Tum: 100-1000 Norm: 100-1000

Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
29.	Ejemplo 28			Tum: 100-1000 Norm: 10-100
30.	Ejemplo 31			Tum: 1-10 Norm: 1-10
31.	Ejemplo 32			Tum: 0,1-1,0 Norm: 0,1-1,0
32.	Ejemplo 34			Tum: 1-10 Norm: 1-10
33.	Ejemplo 35			Tum: 1-10 Norm: 1-10

Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
34.	Ejemplo 36			Tum: 1-10 Norm: 1-10
35.	Ejemplo 37			Tum: 10-100 Norm: 10-100
36.	Comparador F Ejemplo 50			Tum: 0,1-1 Norm: 0,1-1
37.	Ejemplo 39			Tum: 0,01-0,1 Norm: 0,1-1

Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
38.	Ejemplo 40			Tum: 1-10 Norm: 10-100
39.	Comparador G Ejemplo 51			Tum: 1-10 Norm: 1-10
40.	Ejemplo 42			Tum: 0,1-1 Norm: 1-10
41.	Ejemplo 43			Tum: 1-10 Norm: 1-10
42.	Ejemplo 44			Tum: 10-100 Norm: 10-100

Entrada	Ejemplo / Comparador	Estructura	Línea celular cancerosa ^a : Cl ₅₀ , nM	HUVECs ^c Tum: Cl ₅₀ , nM Norm: Cl ₅₀ , nM
43.	Ejemplo 45			Tum: 1-10 Norm: 1-10
44.	Ejemplo 46			Tum: 10-100 Norm: 100-1000
45.	Comparador H			Tum: 1-10 Norm: 1-10

^a A no ser que se indique de otro modo la línea de células cancerosas es MCF-7.

^b La línea de células cancerosas es MDA-MB-231.

^c Células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) células endoteliales activadas de tipo tumoral (Tum) y células endoteliales de tipo inactivado normales (Norm).

5

Descripción general de experimentos biológicos:

Ensayo de polimerización de tubulina: Se realizaron ensayos de inhibición de polimerización de tubulina usando un kit de detección basado en fluorescencia (n° BK011, Cytoskeleton) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadió el compuesto de prueba a una solución de 2 mg/ml de tubulina que contenía glicerol al 20% y GTP 1mM en 1x tampón (tampón 1: sal de sesqui-sodio del ácido piperazina-N,N'-bis[2-etanosulfónico] 80 mM; cloruro de magnesio 2 mM; ácido etilenglicol-bis-(b-amino-etil éter)N,N',N',N'-tetra-acético 0,5 mM, pH 6,9, indicador fluorescentes 10 uM). Se midió la fluorescencia durante un periodo de 42 minutos a intervalos de 1 minuto. El incremento de la fluorescencia indica un incremento en la polimerización de tubulina. Existe un incremento de diez veces en la afinidad del indicador fluorescente por tubulina polimerizada en comparación con subunidades de tubulina monomérica. El resultado es una señal de fluorescencia que sigue de cerca la polimerización de tubulina.

10

15

Ensayo de proliferación - endotelio quiescente: Se plaquearon células endoteliales de la vena umbilical humana (CC-2519, Clonetics) a 15000 células/pocillo en EBM2 (CC-3156, Clonetics) + 0,5% de FBS (CC-4101A, Clonetics) + GA-1000 (CC-4381A, Clonetics) en una placa de 96 pocillos por triplicado. Se cultivaron las células durante la noche a 37 °C, 5% de CO₂. Se sustituyó posteriormente el medio con medio recién preparado que incluía el compuesto o control negativo. Se cultivaron las células durante un periodo de 48 h. Se realizó un ensayo de MTT para medir los cambios en el número de células. Brevemente, se añadieron 20 ml de reactivo MTT a las células que contenían 100 ml de EBM2 + 0,5% de FBS y se incubó a 37 °C durante 2 horas. Se midió la absorbancia a 492 nm.

20

25

Ensayo de proliferación - endotelio activado: Se plaquearon células endoteliales de la vena umbilical humana (CC-

2519, Clonetics) a 2500 células/pocillo en EGM2 (CC-3162, Clonetics) en una placa de 96 pocillos por triplicado. Se cultivaron las células durante la noche a 37 °C, 5% de CO₂. Se sustituyó posteriormente el medio con medio recién preparado que incluía el compuesto o control negativo. Se cultivaron las células durante un período de 48 h. Se realizó un ensayo de MTT para medir los cambios en el número de células. Brevemente, se añadieron 20 ml de reactivo MTT a las células que contenían 100 ml de EGM2 y se incubó a 37 °C durante 2 horas. Se midió la absorbancia a 492 nm.

(ii) Estudios *in vivo*

10 **Ensayo de alteración vascular:** Para este estudio se usaron ratones BALB/*c-nu/nu* atímicos hembra (ratón lampiño). Los ratones tenían entre 6-8 semanas de edad y se adquirieron en el Animal Resource Centre, Perth, Australia occidental y se dejó que se aclimataran durante un par de días. Se alojaron todos los animales bajo condiciones libres de patógenos y se cuidaron de acuerdo con las directrices de Flinders University of South Australia y NH&MRC y el código australiano de prácticas para el cuidado y uso de animales con fines científicos. Se hizo crecer

15 cáncer de mama humano MDA MB 231 como xenoinjertos ortotópicos en la almohadilla de grasa mamaria de ratones lampiños. Se le inyectó a cada ratón con 2×10^6 células en 50ml de PBS de Dulbecco por vía subcutánea justo encima de la almohadilla de grasa mamaria, por debajo de la extremidad delantera derecha. Se seleccionaron los tumores para el tratamiento cuando alcanzaron un diámetro de 100-150 mm³ (3 semanas después del implante). Se disolvió el compuesto de prueba (ejemplo 29) en solución salina y se inyectó por vía intravenosa en

20 concentraciones que variaban desde 150 mg/kg - 1 mg/kg en un volumen total de 400 ul. Se les inyectaron por vía intravenosa a los animales que llevaban tumos con 10 mg/kg de Hoechst 33342, 24 horas después de la inyección del compuesto de prueba. Se sacrificaron los animales 1 minuto después de la inyección de Hoechst 33342. Se recuperaron los tumores para análisis histoquímico. Se realizó un análisis de perfusión tumoral evaluando la cantidad de tinción de Hoechst 33342 a lo largo de una sección transversal tumoral completa. Se observaron

25 secciones de 10 micrómetros de biopsias tumorales congeladas bajo un filtro de luz ultravioleta. Usando una lente de objetivo 4x, se capturaron imágenes monocromáticas de 8 bits en sucesión, representando el área total de la sección tumoral. Se generaron imágenes de compuesto de la sección tumoral total superponiendo áreas comunes de las imágenes monocromáticas. Se realizó la tinción con hematoxilina y eosina-Y de la misma sección tumoral para identificar las regiones no tumorales. Se mapearon regiones no tumorales sobre imágenes de compuesto de

30 Hoechst 33342 y se excluyeron del análisis de cuantificación. Se realizó la cuantificación midiendo el área de píxel de tinción por Hoechst 33342 y el área de píxel total de la región tumoral. Se expresó la perfusión como un porcentaje del área teñida de Hoechst 33342 con respecto al área tumoral total (véase la figura 4).

35 **Inhibición del crecimiento tumoral:** Se trataron ratones Balb/C *nu/nu* que llevaban tumores ortotópicos sólidos MDA-MB-231 con el compuesto del ejemplo 29 a 40 mg/kg. Se dosificaron i.v. los animales con un total de dos ciclos de tratamiento del ejemplo 29. Se dosificó cada ciclo en días y 8 seguido de un período sin dosificación de tres semanas. El crecimiento tumoral representado como una proporción con respecto a volumen tumoral inicial se mostró sobre un total de 72 días.

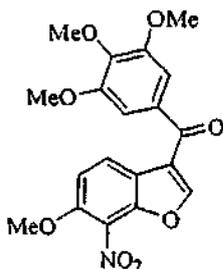
40 Se monitorizaron el crecimiento tumoral así como la salud de los animales durante un máximo de 72 días después del día 1 de tratamiento. Los resultados observados en este experimento (véase la figura 5) muestran claramente la inhibición del crecimiento tumoral en animales tratados con dos ciclos del ejemplo 29. Se observaron diferencias significativas en el crecimiento tumoral entre animales tratados con el ejemplo 29 (n = 64) y tratados con vehículo (n = 20) ya en el día 4 (p<0,001; prueba de la t no pareada; análisis de Prism®) hasta el día 70.

45

Protocolos de síntesis

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

50 Preparación de (6-metoxi-7-nitrobenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:



Etapa 1: 2-Nitro-3-metoxifenol:

5 A una mezcla de 2,01 g (1,3 mmol) de 2-nitroresorcinol en 15 ml de piridina seca se añadieron 0,28 ml (1,36 mmol) de anhídrido acético gota a gota a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente el disolvente se eliminó por evaporación a vacío y el residuo se diluyó hasta 10 ml con acetonitrilo anhidro. A esto se añadieron 2 g de carbonato potásico anhidro mediante la adición de 1,5 ml de yoduro de metilo. La suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida dando 2,63 g de acetato de 3-metoxi-2-nitrofenilo bruto. Este se disolvió en 15 ml de acetonitrilo y se añadieron 2 ml de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando 1,36 g (62% de rendimiento) de compuesto del epígrafe puro como cristales rojos; RMN de ¹H (CDCl₃) 3,92 (s, 3H, OMe); 6,51 (d, 1H, CH, J = 8,5 Hz); 6,68 (d, 1H, CH, J = 8,5 Hz); 7,35 (m, 1H, CH); 10,18 (s, 1H, OH).

15 Etapa 2: 6-Yodo-3-metoxi-2-nitrofenol:

Una mezcla de 1,36 g (8 mmol) del producto de la etapa 1 y 0,68 g (8 mmol) de bicarbonato sódico se sometió a ultrasonidos a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 2,04 g (8 mmol) de yodo. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente el precipitado formado se separó por filtración, se secó y se recristalizó en éter etílico dando 2,28 g (96% de rendimiento) de compuesto del epígrafe puro como cristales naranja; RMN de ¹H (CDCl₃) 3,92 (s, 3H, OMe); 6,41 (d, 1H, CH J = 9Hz); 7,82 (d, 1H, J = 9Hz); 10,37 (s, 1H, OH).

25 Etapa 3: 3-Metoxi-2-nitro-6-((trimetilsilil)etnil)fenol:

Se usó un procedimiento modificado de Gottardo and Aquirre, Tetrahedron Letter, 2002(43), 7091 - 7094.

30 Una mezcla de 0,0982 g (0,33 mmol) del producto de la etapa 2, 8,7 mg de yoduro de cobre, 13,8 mg de diclorobis(trifenil)fosfina paladio y 0,5 ml de trietilamina anhidra en 1,5 ml de acetonitrilo anhidro se desgasificó a presión reducida y se saturó con nitrógeno anhidro a 0 °C. Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos a 0 °C, se añadieron gota a gota durante 10 minutos 0,07 ml (0,495 mmol) de trimetilsililacetileno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; cloruro de metileno:acetato de etilo 1:1) dando 0,05 g (57% de rendimiento) de producto del epígrafe puro como cristales amarillentos; RMN de ¹H (CDCl₃) 0,25 (s, 9H, SiMe); 3,9 (s, 3H, OMe); 6,5 (d, 1H, CH, J = 8,8 Hz); 7,46 (d, 1H, CH, J = 8,8 Hz); 8,81 (s, 1H, OH).

35 Etapa 4: (6-Metoxi-7-nitrobenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:

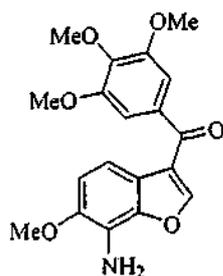
40 Se usó un procedimiento modificado de Hu et al, J.Org. Chem. 2002, 67, 2365 - 2368.

Una mezcla de 0,04 g (0,151 mmol) del compuesto del epígrafe de etapa 3 y 0,089 g (0,301 mmol) de 3,4,5-trimetoxiyodobenceno, 0,1 g (0,73 mmol) de carbonato potásico anhidro y 13,1 mg (0,01mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en 5 ml de acetonitrilo anhidro se desgasificó a presión reducida y se agitó durante 24 horas a 80 °C bajo un globo de monóxido de carbono. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con 20 ml de cloruro de metileno. Los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando 0,0295 g (50% de rendimiento) de compuesto del epígrafe puro como un sólido incoloro.

50 RMN de ¹H (CDCl₃) 3,9 (s, 6H, OMe); 3,94 (s, 3H, OMe); 4,04 (s, 3H, OMe); 7,14 (s, 2H, CH aromático); 7,15 (d, 1H, CH aromatic J = 9 Hz); 8,1 (s, 1H, CH furano); 8,3 (d, 1H, J = 9Hz).

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

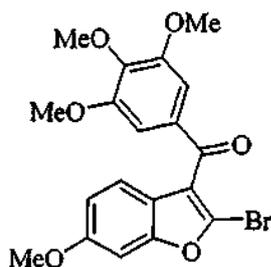
55 Preparación de (7-Amino-6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:



Una mezcla de 0,022 g (0,057 mmol) de (6-metoxi-7-nitrobenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, 0,1 g de formiato de aluminio y 0,1 g de paladio al 10% sobre carbón en 5 ml de una mezcla de 1,2-dimetoxietano y metanol (4:1) se llevó a reflujo durante 30 minutos (reacción controlada por TLC). Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con cloruro de metileno. Los filtrados se evaporaron hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando 0,011 g (55% de rendimiento) de compuesto del epígrafe puro como un sólido incoloro; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,89 (s, 6H, OMe); 3,92 (s, 6H, OMe); 4,01 (s ancho, 2H, NH_2); 6,95 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,54$ Hz); 7,14 (s, 2H, CH aromático); 7,46 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,54$ Hz); 8,0 (s, 1H, CH furano).

Ejemplo 3 (comparador D)

Preparación de 2-Bromo-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:



Etapa 1: *tert*-Butildimetilsilil-3-(*t*-butildimetilsililoximetileno)-6-metoxibenzofurano (acoplamiento de Larock):

Una suspensión de 2-yodo-5-metoxifenol (1,1 g, 4,41 mmol), 1-(*tert*-butildimetilsilil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propino (1,5 g, 5,28 mmol), cloruro de litio (189 mg, 4,45 mmol) y carbonato sódico (2,34 g, 22,08 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) a 100 °C se desoxigenó 4 veces por evacuación y llenado con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (135 mg, 0,60 mmol) y el recipiente de reacción se desgasificó dos veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entonces a esta temperatura durante 4 horas (controlado por tlc) y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml), se agitó bien, se filtró y se trató con trietilamina (5 ml). La solución se concentró sobre gel de sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina; 95:5:1%) dando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (1,09 g, 87 %); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, 1H, $J = 8,57$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 2,15$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J = 8,54, 2,18$ Hz), 4,81 (s, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, OMe), 0,93 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,34 (s, 6H), 0,11 (s, 6H).

Etapa 2: 2-*t*-Butildimetilsilil-3-formil-6-metoxibenzofurano:

A una solución de 2-*t*-butildimetilsilil-3-(*t*-butildimetilsililoximetileno)-6-metoxi-benzofurano (1,09 g, 2,69 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (200 μl) y la reacción se agitó durante 30 minutos (controlado por tlc), se inactivó con trietilamina (2 ml) y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se destiló junto con tolueno (20 ml); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H, $J = 8,57$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 2,17$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 8,55, 2,22$ Hz), 4,81 (s, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OMe), 0,94 (s, 9H), 0,37 (s, 6H). La pasta amarilla bruta (~985 mg) se disolvió en diclorometano seco (4 ml) y se añadió a una solución agitada de reactivo de Collin (trióxido de cromo (1,01 g), piridina (1,65 ml) en diclorometano seco (30 ml)). La suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y el residuo se lavó con éter dietílico (20 ml). El filtrado se concentró sobre sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina (90:9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro que cristalizó en reposo (485 mg, 68 %); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H, CHO), 8,06 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,16$ Hz), 6,95 (dd, 1H,

$J = 8,60, 2,19$ Hz), 3,84 (s, 3H, OMe), 0,97 (s, 9H), 0,46 (s, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 186,91 (CHO), 174,18, 159,19, 159,17, 132,82, 122,77, 117,34, 113,56, 95,36, 55,60, 27,04, 17,09, -5,24.

Etapa 3: 2-*t*-Butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano:

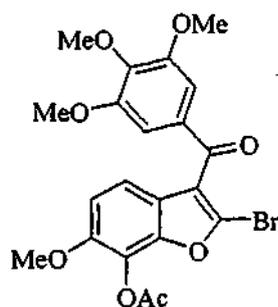
5 A una solución agitada de 3,4,5-trimetoxiyodobenceno (377 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a -78°C bajo nitrógeno se añadió *n*-butil litio (795 μl , 1,59 mmol, solución 2M en ciclohexano) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. Después de este tiempo se añadió a la reacción gota a gota mediante una pipeta de jeringa una solución de 2-*t*-butildimetilsilil-3-formil-6-metoxibenzofurano (310 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 20 minutos y luego se dejó calentar hasta 0°C , se agitó durante 10 minutos, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío dando un residuo que se destiló junto con tolueno. El producto bruto (908 mg) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (900 mg, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (controlado por tlc) y luego se cargó sobre sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina, 90:9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como una pasta amarillo claro que cristalizó en reposo (232 mg, 48 %); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,05 (d, 1H, $J = 2,45$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 8,76, 2,17$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 8,38$ Hz), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 6H, 2 x OMe), 3,78 (s, 3H, OMe), 1,00 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190,51 (CO), 164,77, 158,23, 158,12, 152,64, 142,35, 133,19, 131,37, 123,19, 121,04, 119,63, 112,26, 107,03, 104,96, 95,00, 60,47, 55,81, 55,60, 55,13, 26,43, 17,29, -6,09.

Etapa 4: 2-Bromo-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:

25 A una solución agitada de 2-*t*-butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (200 mg, 0,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió bromo (23 μl , 0,44 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después de este tiempo la reacción se inactivó con solución saturada de tiosulfato sódico, se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El producto bruto se recrystalizó en acetonitrilo proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino incoloro (69 mg, 37%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, 1H, $J = 8,78$ Hz), 7,15 (s, 2H, benzoilo-Hs), 7,01 (d, 1H, $J = 2,18$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J = 8,74, 2,27$ Hz), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 9H, 3 x OMe); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 188,21 (CO), 158,29, 155,80, 152,72, 142,55, 131,99, 130,69, 120,98, 119,97, 119,67, 112,90, 107,00, 95,30, 60,67, 55,94, 55,43.

35 **Ejemplo 4**

Preparación de 2-Bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:



40 Etapa 1: 2-*t*-Butildimetilsilil-3-(*t*-butildimetilsililoximetileno)-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano (acoplamiento de Larock):

45 Una suspensión de 2-isopropoxi-3-metoxi-5-yodofenol (4,41 mmol), 1-(*tert*-butildimetilsilil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propino (1,5 g, 5,28 mmol), cloruro de litio (189 mg, 4,45 mmol) y carbonato sódico (2,34 g, 22,08 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) a 100°C se desoxigenó 4 veces por evacuación y llenado con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (135 mg, 0,60 mmol) y el recipiente de reacción se desgasificó dos veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entonces a esta temperatura durante 4 horas (tlc) y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml), se agitó bien, se filtró y se trató con trietilamina (5 ml). La solución se concentró sobre gel de sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina; 95:5:1%) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (1,45 g, 96 %); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, 1H, $J = 8,45$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 8,47$ Hz), 4,80 (s, 2H, CH_2), 4,73 (m, 1H), 3,88 (s, 3H, OMe), 1,36 (d, 6H, $J = 6,17$ Hz), 0,94 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,35 (s, 6H), 0,12 (s, 6H).

Etapa 2: 2-*t*-Butildimetilsilil-3-formil-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano:

5 A una solución de 2-*t*-butildimetilsilil-3-(*t*-butildimetilsililoximetileno)-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano (2,69 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (200 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos (controlado por tlc), se inactivó con trietilamina (2 ml) y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se destiló junto con tolueno (20 ml). El producto bruto se disolvió en diclorometano seco (4 ml) y se añadió a una
 10 solución agitada de reactivo de Collin (trióxido de cromo (1,01 g), piridina (1,65 ml) en diclorometano seco (30 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y el residuo se lavó con éter dietílico (20 ml). El filtrado se concentró sobre sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina (90:9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (503 mg, 48%); RMN de ¹H (300 M CDCl₃) δ 10,25 (s, 1H, CHO), 7,79 (d, 1H, *J* = 8,45 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,46 Hz), 4,65 (m, 1H), 3,89 (s, 3H, OMe), 1,35 (d, 6H, *J* = 6,17 Hz), 0,97 (s, 9H), 0,45 (s, 6H).

Etapa 3: 2-*t*-Butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano:

20 A una solución agitada de 3,4,5-trimetoxiyodobenceno (377 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió *n*-butil litio (795 ml, 1,59 mmol, solución 2M en ciclohexano) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. Después de este tiempo se añadió una solución de 2-*t*-butildimetilsilil-3-formil-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano (1,07 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a la reacción gota a gota mediante una pipeta de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 20 minutos y luego se dejó calentar hasta 0 °C, se agitó durante 10 minutos, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío dando un residuo que se destiló junto con tolueno. El producto bruto (908 mg) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (900 mg, 1,59 mmol). La
 25 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (controlado por tlc) y luego se cargó sobre sílice (10 g) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/trietilamina, 90:9:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (498 mg, 69%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,81 (d, 1H, *J* = 8,64 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 8,64 Hz) 4,74 (m, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,78 (s, 6H, 2 x OMe), 1,39 (d, 6H, *J* = 6,14 Hz), 1,01 (s, 9H), 0,26(s, 6H).

Etapa 4: 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:

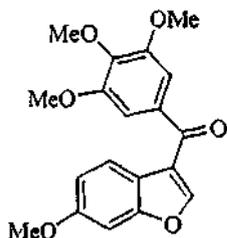
35 A una solución agitada de 2-(*t*-butildimetilsililoxi)-7-isopropoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (160 mg, 0,31 mmol) en DCM seco (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió tricloruro de aluminio (83 mg, 0,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos (controlado por tlc). La reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico, se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación y se secó el residuo por eliminación azeotrópica de agua con tolueno. El
 40 producto bruto se disolvió en piridina (2 ml), se añadió anhídrido acético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló a vacío y el residuo se cargó sobre gel de sílice (1 g) y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente, hexano:éter dietílico; 80:20) (134 mg, 84%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,72 Hz), 6,85 (d, 1H, *J* = 8,72 Hz), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,80 (s, 6H, 2 x OMe), 2,41 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Etapa 5: 2-Bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:

50 A una solución agitada de 2-*t*-butildimetilsilil-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (120 mg, 0,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió bromo (12 µl, 0,44 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Después de este tiempo la reacción se inactivó con solución saturada de tiosulfato sódico, se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente = Hexano:éter dietílico; 8:2 - 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino incoloro (91 mg, 81%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, 1H, *J* = 8,70 Hz), 7,14 (s, 2H, benzoilo-Hs), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,75 Hz), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 6H, 2 x OMe), 2,43 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 187,95 (CO), 167,71, 152,75, 149,54, 147,49, 142,59, 131,92, 131,80, 123,91, 121,84, 119,89, 117,72, 109,89, 106,92, 60,69, 56,61, 56,00, 20,09.

Ejemplo 5 (comparador C)

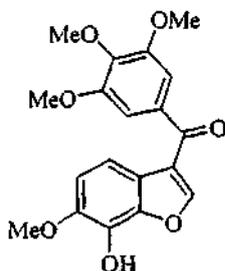
60 Preparación de 3-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano:



5 A una solución agitada de 2-*t*-butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-6-metoxi-benzofurano (30 mg, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (76,5 μ l, 0,076 mmol, solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos (controlado por tlc), se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1M (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico; 7:3) proporcionando el producto del epígrafe como un sólido cristalino color crema (19,3 mg, 86%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 1H, $J = 8,97$ Hz), 8,01 (s, 1H, C_2H), 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,05 (d, 1H, $J = 2,11$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J = 8,63, 2,11$ Hz), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,90 (s, 6H, 2 x OMe), 3,87 (s, 3H, OMe); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 188,71 (CO), 158,64, 156,31, 152,82, 150,22, 141,72, 133,97, 122,58, 120,87, 118,12, 113,11, 106,07, 95,53, 60,63, 55,99, 55,40.

15 Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxibenzofurano:



20 Etapa 1: 3-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano:

A una solución agitada de 2-*t*-butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzofurano (0,066 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (76,5 μ l, 0,076 mmol, solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos (controlado por tlc), se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1M (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico; 7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe como una pasta amarillo claro (23 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H, C_2H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 7,15 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,04 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 4,73 (m, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,90 (s, 6H, 2 x OMe), 1,37 (d, 6H, $J = 6,14$ Hz).

Etapa 2: 3-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxibenzofurano:

Una solución de 3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxibenzofurano (23 mg, 0,058 mmol, destilada junto con tolueno antes de usar) en diclorometano seco (1 ml) se trató con cloruro de aluminio sólido (16 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente (controlado por tlc), luego se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico/acetato de etilo; 80:19:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino color blanco de aspecto cremoso (18 mg, 86%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H, C_2H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,53$ Hz), 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,02 (d, 1H, $J = 8,38$ Hz), 3,97 (s, 3H, OMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 6H, 2 x OMe); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 188,73 (CO), 152,82, 151,24, 144,54, 143,30, 141,76, 133,97, 130,87, 120,92, 120,62, 112,43, 109,16, 106,06, 60,62, 56,85, 55,97.

Ejemplo 7

Síntesis alternativa de 2-*t*-Butildimetilsilil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzofurano:

5 Etapa 1: 3-(terc-Butildimetilsilil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)propinona:

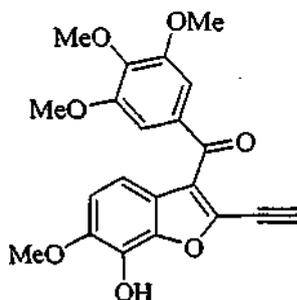
Se añadió gota a gota *N*-butil-litio (1,7 M en THF, 8,12 ml, 13,8 mmol) a una solución agitada de *t*-butil-dimetil-silil-acetileno (2,5 ml, 13,39 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó entre -78 °C y -60 °C durante 1 hora. Se añadió solución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (2,7 g, 13,8 mmol) en THF seco (5 ml) a la solución agitada anterior gota a gota y se continuó agitando durante 20 minutos. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora (controlado por tlc), se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el disolvente y se destiló junto con tolueno proporcionando el producto bruto como pasta de aspecto cremoso (4,47 g). El producto anterior se disolvió en diclorometano seco (200 ml), se añadió MnO₂ (2,5 g, 28,75 mmol) y la suspensión se agitó durante la noche (controlado por tlc). La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con diclorometano (50 ml) y el disolvente se destiló proporcionando el producto bruto como pasta de aspecto cremoso (4,16 g, 93%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 2H, benzoilo Hs), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 6H, 2 x OMe), 0,99 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

20 Etapa 2: 2-*t*-Butildimetilsilanil-3(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzofurano:

Procedimiento similar al acoplamiento de Larock descrito antes; (3,96 g, 60%), véase el ejemplo 6 anterior para los datos espectrales.

25 **Ejemplo 8**

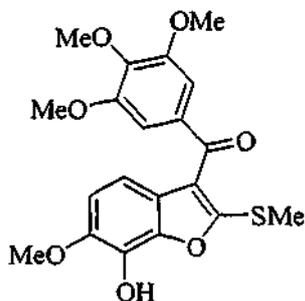
Preparación de 2-Etínil-7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofurano:



30 A una solución agitada de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (50 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1 ml) y trietilamina (0,5 ml) se añadió Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (3,5 mg, 5 mol%) y el recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron secuencialmente trimetilsililacetileno (30 mg, 0,30 mmol) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 15 mol%) y la mezcla oscura resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo la reacción se concentró a vacío y se trató con metanol (1ml) e hidróxido potásico (30 mg, exceso). Se continuó agitando durante 0,5 horas y luego se concentró la mezcla bruta sobre sílice y se sometió a cromatografía (gel de sílice, elución con gradiente - 2:1 hexanos : acetato de etilo, 1:1 hexanos : acetato de etilo) proporcionando el producto como un sólido color castaño (10 mg, 26%); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,51 (s, 1H); EMBR (IEP) (Espectro de Masas de Baja Resolución (Ionización por ElectroPulverización) *m/z* = 383 (M + H⁺)).

Ejemplo 9

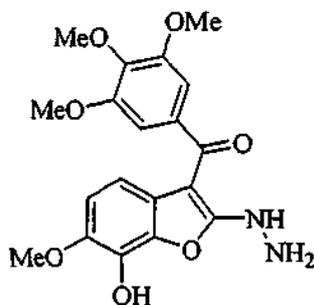
45 Preparación de 7-Hidroxi-6-metoxi-2-metilsulfanil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofurano:



5 A una suspensión de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (22 mg, 0,046 mmol) en metanol (1 ml) en un vial con tapa a rosca se añadió tiometóxido sódico (16 mg, 0,23 mmol) y la solución naranja resultante se agitó durante 20 minutos, tiempo durante el cual la reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción bruta se concentró sobre sílice y se sometió a cromatografía (gel de sílice, eluyente = 2:1 hexanos : acetato de etilo) dando el producto como una resina (10 mg, 54%) que se pudo cristalizar en reposo en hexanos en el refrigerador durante la noche; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,08 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,73 (s ancho, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 2,66 (s, 3H).

10 Ejemplo 10

Preparación de 2-hidrazino-7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofurano:

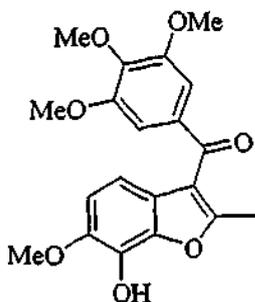


15 A una solución de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (30 mg, 0,062 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió hidrazina monohidratada (15 μl , 0,3 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado amarillo y la mezcla heterogénea se calentó hasta 60 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora, tiempo durante el cual se separó más sólido de la reacción. Después de enfriar, el producto sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío (6 mg, 25%); RMN de ^1H ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 9,70 (s ancho, 1H), 9,27 (s ancho, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

EMBR (IEP) $m/z = 389$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 372 ($\text{M} + \text{H}^+ - \text{NH}_3$).

25 Ejemplo 11

Preparación de 2-metil-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano:



5 A una solución agitada de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (20 mg, 0,042 mmol), ácido metilborónico (40 mg, 0,67 mmol), en 1,4-dioxano (2 ml) a 90 °C se añadió tetraquis-trifenilfosfina paladio (11 mg, 0,01 mmol) seguido por la adición de una solución de bicarbonato sódico (40 mg, 0,48 mmol) en agua destilada (0,5 ml). La mezcla de reacción viró a color rojo después de 5 minutos. Después de 2 horas (tlc) la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro amónico saturado (2 ml) y se diluyó con diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. El residuo se purificó por PTLC (eluyente = Diclorometano/Metanol, 1:1) dando el compuesto del epígrafe (lactato escindido durante la reacción) como un sólido blanco apelmusado; (3 mg, 19%).

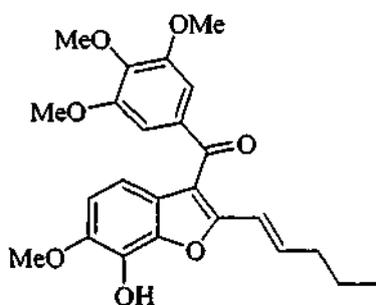
Ejemplo 12

15 Método alternativo para preparar 2-metil-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (acoplamiento de Negishi):

20 A una solución agitada de cinc-bromuro (592 mg, 2,63 mmol) en THF seco (1,5 ml) a 0 °C se añadió la solución de metil litio (solución 1,6 M en éter dietílico, 2,6 ml, 4,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano sólido (300 mg, 0,63 mmol) (compuesto del ejemplo 4) y se eliminó el éter a vacío y se añadió a la suspensión restante catalizador de diclorobis (trifenilfosfina)paladio (21 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas (controlado por tlc), se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con diclorometano (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente = hexano/acetato de etilo; 8:2). El producto se cristalizó en metanol (106 mg, 46%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,93 (d, 1H, $J = 8,54$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 5,70 (s ancho, 1H, OH), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 2,54 (s, 3H, 2-Me).

30 Ejemplo 13

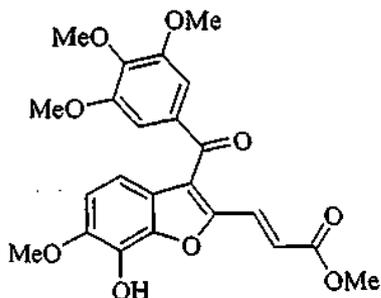
Preparación de [7-hidroxi-6-metoxi-2- $\{(E)\text{-pent-1-enil}\}$ benzofuran-3-il]-3,4,5-trimetoxi-fenil)metanona:



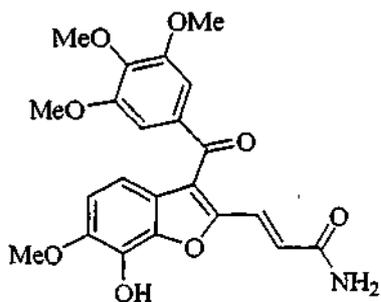
35 Como para la reacción de Suzuki anterior (véase el ejemplo 11), salvo porque se reemplazó el ácido metilborónico por trans-4,4,5,5-tetrametil-2-pent-1-enil-1,3,2-dioxaborolano el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido de aspecto cremoso claro (24 mg, 27%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,97 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 8,61$ Hz), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,45 (y 1H, $J = 14,44$ Hz), 5,68 (ancho, 1H, OH), 3,93 (s, 6H, 2 x OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 2,2 - 2,15 (m, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, $J =$

40

7,41 Hz).

Ejemplo 145 Preparación de éster metílico del ácido (*E*)-3-[7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-il]-acrilico:

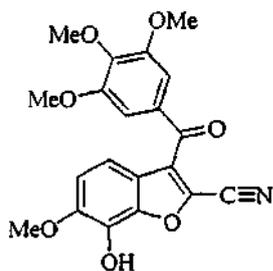
10 Se desgasificó con nitrógeno una mezcla de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (50 mg, 0,10 mmol) y acrilato de metilo (0,5 ml, exceso) en una mezcla de acetonitrilo:TEA; 1 ml:0,5 ml y se añadió a la misma acetato de paladio (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una hora bajo nitrógeno a reflujo, se añadió más acetato de paladio (15 mg) y se continuó el reflujo durante 7 horas (controlado por tlc). Se añadió metanol (1 ml) seguido por la adición de carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmol) y se continuó agitando durante 1 hora. Se destiló el disolvente y el material bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente Hexano:éter dietílico; 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como sólido cristalino amarillo (17 mg, 37%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, 1H, J = 15,76 Hz), 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,98 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,69 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 15,78 Hz), 3,96 (s, 3H, OMe), 3,95 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 6H, 2 x OMe), 3,77 (s ancho, 3H, OMe).

20 Ejemplo 15Preparación de (*E*)-3-[7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)benzofuran-2-il]-acrilamida:

25 Como para el ejemplo 14 anterior salvo porque se sustituyó el acrilato de metilo por acrilamida, proporcionó el compuesto del epígrafe como sólido amarillo claro (5 mg, 17%); RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,48 (d, 1H, J = 15,5 Hz), 7,18 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,00 (d, 1H, J = 8,65 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 15,52 Hz), 6,88(d, 1H, J = 8,62 Hz), 4,55 (ancho, 2H, NH₂), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 6H, 2 x OMe).

30 Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

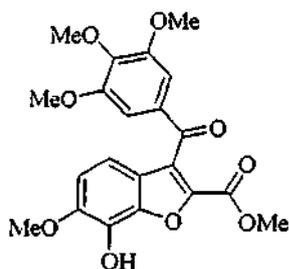
Preparación de 2-ciano-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano:



Una mezcla de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (25 mg, 0,05 mmol) y cianuro sódico (15 mg, 0,38 mmol) en DMSO seco (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se agitó durante 3,5 horas (controlado por tlc), se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló proporcionando el material bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente - Hexano: éter dietílico 1:1 hasta 0:100) proporcionando el producto deseado como un sólido color crema pálido (13 mg, 65%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (d, 1H, $J = 8,71$ Hz), 7,19 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,06(d, 1H, $J = 8,77$ Hz), 5,82 (ancho, 1H, OH), 3,99 (s, 3H, OMe), 3,96 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 6H, 2 x OMe).

Ejemplo 17

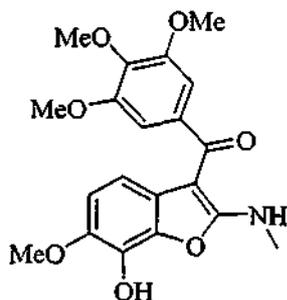
Preparación de carboxilato de 7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-metilo:



A una solución de 2-ciano-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (20 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de metanol:acetonitrilo; 2 ml:1 ml se añadió carbonato potásico (50 mg, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente (controlado por tlc). Se destiló el disolvente y al residuo se añadió solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y acetato de etilo (15 ml) y la mezcla bruta se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El material bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente - éter dietílico puro hasta éter dietílico: acetato de etilo 80:20) proporcionando el compuesto del epígrafe como sólido color crema pálido (9 mg, 42%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,12 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,99 (d, 1H, $J = 8,57$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,72$ Hz), 5,28 (ancho, 1H, OH), 3,96 (s, 3H, OMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 6H, 2 x OMe), 3,68 (s ancho, 3H, OMe).

Ejemplo 18

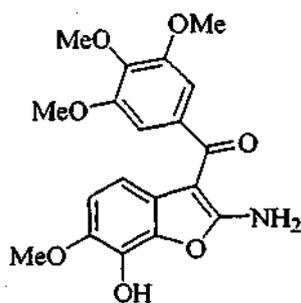
Preparación de 2-(*N*-metilamino)- 7-hidroxi- 3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)- 6-metoxi-benzofurano:



A una solución agitada de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano (20 mg, 0,066 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió la solución de metilamina (1 ml, exceso como reactivo y base), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora cuando aparecieron precipitados. El disolvente se destiló a vacío y el compuesto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico 1M (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló a vacío. El compuesto bruto se purificó por CLPT (eluyente = Hexano: acetato de etilo:triethylamina; 2:8:1%) dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo verdoso (5 mg, 29%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (ancho, 1H, NH), 6,93 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,59 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 8,51$ Hz), 5,61 (s ancho, 1H, OH), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe), 3,28 (d, 3H, $J = 5,28$ Hz).

Ejemplo 19

15 Preparación de (2-amino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona:



Etapas 1: (2-Benzilamino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona:

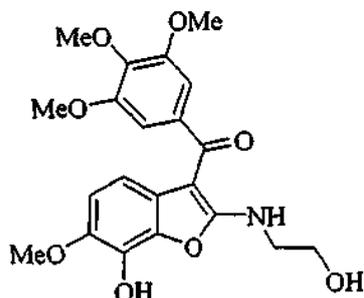
20 Se disolvió 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (140 mg, 0,29 mmol) en piridina seca (2 ml) y se añadió benzilamina (500 μl , exceso) y la mezcla de reacción se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se destiló el disolvente y el producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como sólido amarillo claro (112 mg, 83%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,27 (ancho, 1H, NH), 7,39 - 7,32 (m, 5Hs, Ar Hs), 6,96 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,61 (d, 1H, $J = 8,47$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 8,10$ Hz), 4,83 (d, 2H, $J = 4,95$ Hz, Bencilo Hs), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe).

Etapas 2: (2-Amino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:

30 Una mezcla de 2-benzilamino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona (105 mg, 0,23 mmol) y Pd/C (10%, 100 mg) en una mezcla de disolventes acetato de etilo/THF/agua/HCl (3 ml:2 ml:1 ml), 2 gotas, se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (controlado por tlc). La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con diclorometano (5 ml x 3) y el disolvente se destiló proporcionando el producto como sólido verde amarillento que se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el sólido amarillo verdoso (79 mg, 93%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,98 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,93 (s ancho, 2H, NH₂), 6,63 (d, 1H, $J = 8,18$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 8,41$ Hz), 5,65 (s ancho, 1H, OH), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe).

Ejemplo 20

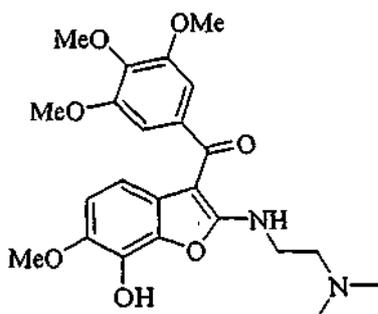
40 Preparación de [7-hidroxi-2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil) metanona:



- 5 Cuando se sustituyó la bencilamina por etanolamina como en el ejemplo 19 (véase la etapa 1) el mismo procedimiento dio el compuesto del epígrafe como sólido amarillo verdoso (29 mg, 67%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,13 (ancho, 1H, NH), 6,94 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,60 (d, 1H, $J = 8,54$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 3,94 - 3,89 (m, 4H), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe).

Ejemplo 21

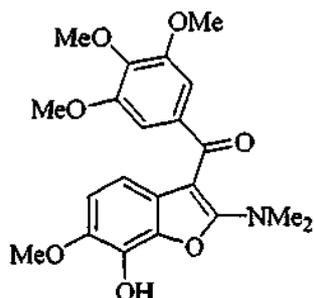
- 10 Preparación de [2-(2-dimetilamino-etilamino)-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il-(3,4,5-trimetoxifenil) metanona:



- 15 Cuando se sustituyó la bencilamina por N,N'-dimetiletilendiamina como en el ejemplo 20 (véase la etapa 1) el mismo procedimiento dio el compuesto del epígrafe como sólido amarillo verdoso (25 mg, 54%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,1 (ancho, 1H, NH) 6,95 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,60 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J = 8,48$ Hz), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,83 (s 6H, 2 x OMe), 3,82 - 3,83 (m, 2H), 2,65 (t, 2H, $J = 5,63$ Hz), 2,34 (s, 6H).

Ejemplo 22

- 20 Preparación de (2-N,N'-dimetilamino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona:



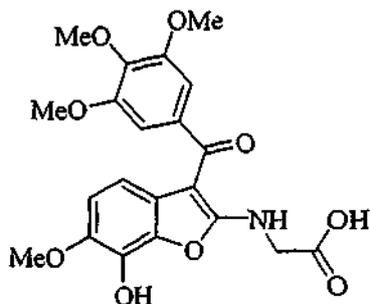
- 25 Se disolvió 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (40 mg, 0,084 mmol) en THF (1 ml) y se añadió solución de N,N'-dimetilamina (solución 2M en THF, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se destiló el disolvente y el compuesto bruto se purificó sobre una placa de gel de sílice proporcionando el

compuesto del epígrafe como sólido amarillo (18 mg, 54%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,61 (d, 1H, $J = 8,55$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 8,51$ Hz), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe).

Ejemplo 23

5

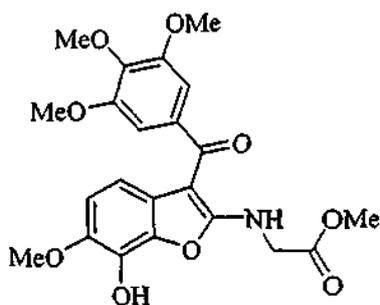
Preparación de ácido [7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-ilamino]-acético:



- 10 Una mezcla de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (50 mg, 0,10 mmol), glicina (18 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de MeCN/agua 80:20 (5 ml) se llevó a reflujo durante seis horas. Se destiló el disolvente y el residuo se recogió en agua:diclorometano 1:2 (30 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se separó la fase acuosa, se lavó con diclorometano (20 ml) y se acidificó con 2 gotas de HCl concentrado y se diluyó con diclorometano (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló proporcionando el compuesto del epígrafe como polvo
- 15 amarillo (23 mg, 51%); RMN de ^1H (300 MHz, Acetona d_6) δ 9,09 (ancho, 1H, NH), 6,97 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,74 (d, 1H, $J = 8,53$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 8,48$ Hz), 4,48 (d, 2H, $J = 4,28$ Hz), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,78 (s, 3H, OMe).

20 Ejemplo 24

Preparación de éster metílico del ácido [7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-ilamino]-acético:



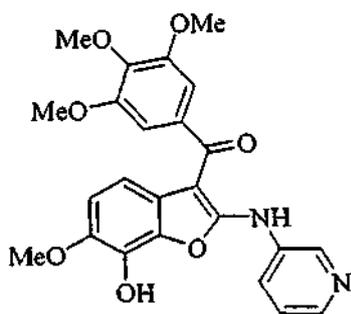
25

Se disolvió ácido [7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-ilamino]acético (30 mg, 0,07 mmol) en metanol seco (5 ml) y se añadió cloruro de trimetilsililo (100 μl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas (controlada por tlc). Se destiló el disolvente a vacío y el compuesto bruto se purificó sobre una placa de gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como sólido amarillo (23 mg, 79%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,11 (ancho, 1H, NH), 6,97 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,62 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 8,49$ Hz), 4,42 (d, 1H, $J = 6,09$ Hz), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe), 3,81 (s, 3H, OMe).

30

Ejemplo 25

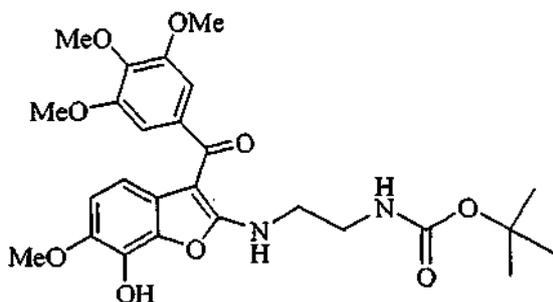
- 35 Preparación de [7-hidroxi-6-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)-benzofuran-3-il]-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona:



Una mezcla de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano (50 mg, 0,10 mmol) y 3-amino-
 5 piridina (30 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de disolvente acetonitrilo:agua (8:2, 5 ml) se llevó a reflujo con agitación
 durante 6 horas. El disolvente se destiló a vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice
 proporcionando el compuesto del epígrafe como sólido amarillo (11 mg, 23%); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,22
 (s, 1H), 8,77 (ancho, 1H), 8,42 (ancho, 1H), 8,01 (d ancho, 1H), 7,28 (ancho, 1H), 7,03 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,71(d,
 1H, $J = 8,82$ Hz), 6,63 (d, 1H, $J = 8,37$ Hz), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 6H, 2 x OMe).

10 Ejemplo 26

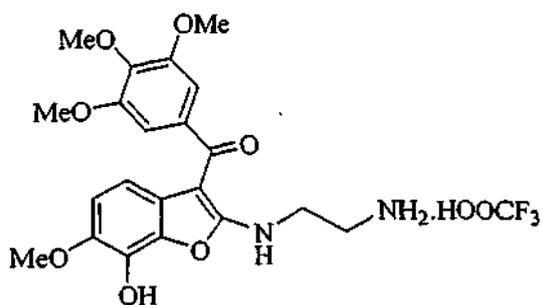
Preparación de carbamato de terc-butil-2-(7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-2-ilamino) etilo:



15 Una mezcla de 0,05 g (0,1 mmol) de acetato de 2-bromo-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofuran-7-ilo y 0,057
 g (0,35 mmol) de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (Fontand & Pignatti J. Label. Compd. Radiopharm., 2002, 45,
 899 - 909) en 0,5 ml de piridina anhidra se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de
 20 nitrógeno. Después de evaporar el disolvente a vacío, el residuo se diluyó hasta 10 ml con acetato de etilo y se lavó
 con cloruro amónico saturado, agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y evaporación del
 disolvente dieron 0,054 g de residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando el compuesto
 del epígrafe como un sólido de aspecto cremoso (0,031 g, 59%); RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H, Me BOC); 3,45
 (m, 2H, CH_2); 3,75 (m, 2H, CH_2); 3,84 (s, 6H, OMe); 3,86 (s, 3H, OMe); 3,91 (s, 3H, OMe); 4,86 (s ancho, 1H, NH);
 5,76 (s ancho, 1H, OH); 6,47 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,52$ Hz); 6,6 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,52$ Hz); 6,94 (s, 2H,
 25 CH aromático); 9,04 (m, 1H, NH).

Ejemplo 27

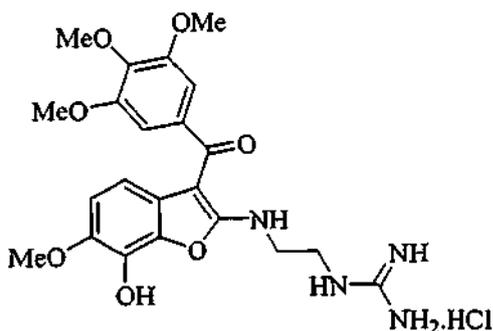
30 Preparación de [2-(2-aminoetilamino)-7-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il](3,4,5-trimetoxifenil)metanona, sal
 trifluoroacetato:



Se disolvieron 0,026 g (0,05 mmol) de [2-(2-aminoetilamino)-7-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il](3,4,5-trimetoxifenil) metanona en 1 ml de ácido trifluoroacético anhidro. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en 2 ml de cloruro de metileno anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con 2 ml de cloruro de metileno anhidro dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillento (0,011 g, 42%); RMN de ^1H (CD_3OD) δ 3,31 (tr, 2H, CH_2 , $J = 5, 84$ Hz); 3,8 (s, 9H, OMe); 3,83 (s, 3H, OMe); 3,92 (tr, 2H, CH, $J = 5,84$ Hz); 6,33 (d, 1H CH aromático, $J = 8,52$ Hz); 6,69 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,52$ Hz); 6,95 (s, 2H, CH aromático).

Ejemplo 28

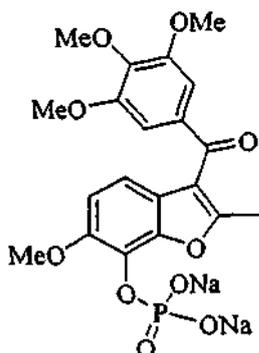
Preparación de 1-[2-(7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-2-ilamino)etil]guanidina:



A una mezcla de 0,02 g (0,046 mmol) de 2-bromo-7-acetoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano y 0,02 g (0,11 mmol) de diclorhidrato de N-(2-aminoetil)guanidina (preparado por Fontand & Pignatti, J. Label. Compd. Radiopharm., 2002, 45, 899 - 909) en 0,5 ml de dimetilacetamida anhidra, se añadieron 0,032 ml (0,184 mmol) de N,N-diisopropil-etilamina a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 h a temperatura ambiente, luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetonitrilo/agua 9 : 1) dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillento (0,006 g, 28%); RMN de ^1H (CD_3OD) δ 3,55 (tr, 2H, CH_2 , $J = 6$ Hz); 3,7 - 3,86 (m, 14H, OMe x 4, CH_2); 4,82 (s, H_2O); 6,32 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,47$ Hz); 6,69 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,47$ Hz); 6,94 (s, 2H, CH aromático). EM (m/z) 458,9; 459,9, 460,9.

Ejemplo 29

Preparación de 6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-7-il fosfato disódico:



Etapa 1: 6-Metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-7-il fosfato de dibencilo:

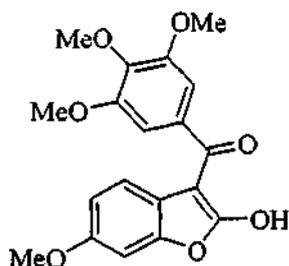
- 5 A una mezcla de 0,081 g (0,22 mmol) de (7-hidroxi-6-metoxi-2-metilbenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, 0,086 g (0,261 mmol) de tetrabromuro de carbono y 0,063 ml (0,283 mmol) de dibencilfosfito en 2,5 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron 0,046 ml de trietilamina, gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2h a temperatura ambiente, luego se diluyó hasta 20 ml con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se separó por filtración y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/ acetato de etilo, 9:1) dando el compuesto del epígrafe como una espuma incolora (0,13 g, 94%); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H, Me-2); 3,83 (s, 1H, OMe); 3,93 (s, 3H, OMe); 5,33 (m, 4H, CH₂Ph); 6,89 (d, CH aromático, J= 8,7 Hz); 7,21 (dd, 1H, CH aromático, J = 8,72 Hz; J = 1,2 Hz); 7,08 (s, 2H, CH aromático); 7,29 - 7,43 (m, 10 H, CH aromático).

15 Etapa 2: 6-Metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-7-il fosfato disódico:

- A una solución agitada de 0,122 g (0,193 mmol) del producto de la etapa 1 en 1 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron 0,075 ml (0,58 mmol) de bromotrimetilsilano a -5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se diluyó hasta 5 ml con metanol anhidro y se llevó el pH de la solución hasta aproximadamente 10 mediante la adición de metóxido sódico. Después de evaporar la mezcla resultante a presión reducida se lavó el residuo sólido con isopropanol anhidro (4 x 1,5 ml) y etanol anhidro (3 x 1,5 ml) y se secó a vacío dando 0,062 g (65 % de rendimiento) de compuesto del epígrafe como un sólido incoloro; RMN de ¹H (D₂O) δ 2,37 (s, 3H, Me-2); 3,76 (s, 6H, OMe); 3,79 (s, 3H, OMe); 3,82 (s, 3H, OMe); 4,66 (s, H₂O); 6,93 (d, 1H, CH aromático, J = 8,6 Hz); 7,04 (d, 1H, CH aromático, J = 8,6 Hz); 7,10 (s, 2H, CH aromático).

Ejemplo 30

Preparación de (2-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:



Etapa 1: Ácido 3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiónico:

- 35 Se añadieron gota a gota durante 10 minutos 10 ml de solución 2M de *n*-butil litio en ciclohexano a una solución agitada de 5,08 g (20 mmol) de bis(trimetilsilil)malonato en 40 ml de éter anhidro bajo atmósfera de nitrógeno a -60 °C. La mezcla se dejó entonces calentar hasta 0 °C y la solución de 2,3 g (10 mmol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 20 ml de éter etílico anhidro se añadió en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C y luego se agitó con 100 ml de bicarbonato sódico acuoso al 5% durante 5 minutos. La fase acuosa se acidificó hasta pH = ~1 con ácido sulfúrico 4N frío y se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se separaron por filtración y se evaporó hasta sequedad dando el

compuesto del epígrafe como cristales de aspecto cremoso (1,82 g, 71,6%); RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,8 - 3,92 (m, 9H, OMe); 4,03 (s, 1,8 H, CH_2); 5,62 (s, 0,2 H, CH enol); 7,2 (s, 2H, CH aromático).

Etapa 2: 3-Oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoato de 3-metoxifenilo:

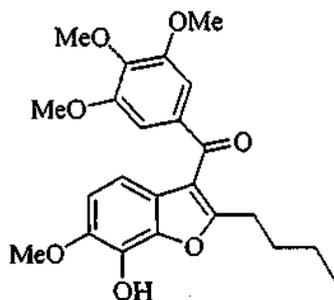
5 A una mezcla de 0,27 g (1,06 mmol) del producto de la etapa 1 y 0,13 g (1,06 mmol) de 3-metoxifenol en 2 ml de cloruro de metileno anhidro se añadieron 0,16 ml (1,06 mmol) de diisopropilcarbodiimida a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se separó por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; cloruro de metileno) dando el
10 compuesto del epígrafe como cristales incoloros (0,185 g, 49%); RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,77 (s, 3H, OMe); 3,91 (s, 6H, OMe); 4,17 (s, 3H, OMe); 4,173 (s, 2H, CH_2); 6,6 - 6,8 (m, 3H, CH aromático); 7,2 - 7,3 (m, 3H, CH aromático).

Etapa 3: (2-Hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona:

15 Se usó el procedimiento de Baumm et al, Synthetic Communication 1987, 17(14), 1709 - 1716. A una solución agitada de 0,0561 g (0,156 mmol) del producto de la etapa 2 y 0,041 g (0,171 mmol) de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo en 2 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron 0,065 ml (0,47 mmol) de trietilamina a 0 °C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno) dando
20 0,059 g (98% de rendimiento) de 2-diazo-3-oxo-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoato de 3-metoxifenilo. Este se disolvió en 2 ml de cloruro de metileno anhidro y se añadieron 3,5 mg (7,9 mmol) de acetato de rodio (III) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante viró a color verde intenso después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Después de filtrar a través de Celite y lavar con cloruro de metileno nuevo, se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida dando el compuesto del epígrafe como cristales amarillo
25 intenso (0,049 g, 91%); RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,8 (s, 3H, OMe); 3,9 (s, 6H, OMe); 3,94 (s, 3H, OMe); 6,58 (dd, 1H, CH aromático, $J = 3,4$ Hz; 8,6 Hz); 6,76 (d, 1H CH aromático; $J = 2,4$ Hz); 7,04 (s, 2H, CH aromático); 7,25 (d, 1H, CH aromático, $J = 8,6$ Hz).

Ejemplo 31

30 Preparación de 2-butil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano:

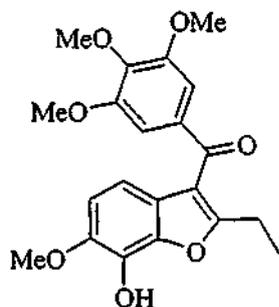


35 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12, salvo porque se usó butil litio en lugar de metil litio.

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ - 7,10 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,87 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H, OH), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 6H, 2 x OMe), 2,87 (t, 2H, $J = 7,54$ Hz), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,38 - 1,70 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, $J = 7,37$ Hz).

Ejemplo 32

45 Preparación de 2-etil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano:

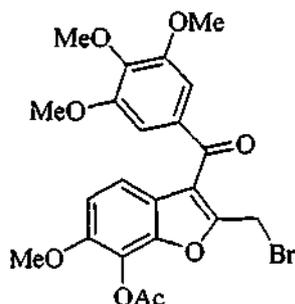


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 12, salvo porque se usó etil litio en lugar de metil litio.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ - 7,11 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,91 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,82 (s, 6H, 2 x OMe), 2,88 (q, 2H, J = 15,00, 7,52 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,49 Hz).

10 Ejemplo 33

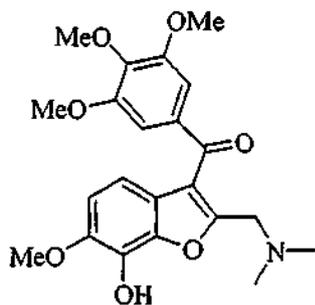
Preparación de 2-bromometil-3-(3,4,5-tri-metoxi-benzoil)-6-metoxi-7- acetoxi-benzo[b]furano:



15 A una solución agitada de 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxibenzo[b]furano (ejemplo 11) (985 mg, 2,65 mmol) en piridina seca (10 ml) bajo nitrógeno se añadió anhídrido acético (540 μl , 5,71 mmol) y después de 0,5 horas se añadió más anhídrido acético (540 μl , 5,71 mmol) y la solución se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se destiló y el residuo se recogió en diclorometano (20 ml), se lavó con HCl 1M. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló dando el producto bruto que se purificó sobre una columna de
 20 gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido de aspecto cremoso (1,09 g, 99%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,90 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 6H, 2 x OMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). Se disolvió el 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-O-acil-benzo[b]furano (390 mg, 0,94 mmol, obtenido antes) en tetracloruro de carbono seco (10 ml) y se añadió una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo seguido por la adición de *N*-
 25 bromosuccinamida (167 mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas y se destiló el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con solución al 10% de bicarbonato y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el disolvente a vacío dando el compuesto del epígrafe como sólido blanco de aspecto cremoso (461 mg, 99%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,95 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,94 (s, 3H, OMe), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 6H, 2
 30 x OMe), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 34

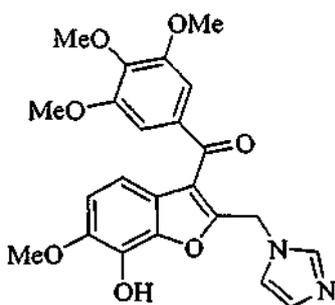
35 Preparación de 2-dimetilaminometileno-3-(3,4,5-tri-metoxi-benzoil)-6-metoxi-7-hidroxibenzo[b]furano:



5 A una solución agitada de 2-bromometil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-acetoxi-benzo[*b*]furano (ejemplo 33) (25 mg, 0,051 mmol) en THF seco (0,5 ml) se añadió solución de dimetilamina (0,5 ml, exceso, solución 2M en THF) y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente (tlc). El disolvente se destiló y el compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (15 mg, 71 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -7,14 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,85 (s, 2H, Ar-Hs), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 6H, 2 x OMe), 3,75 (s, 2H), 2,31 (s, 6H).

10 Ejemplo 35

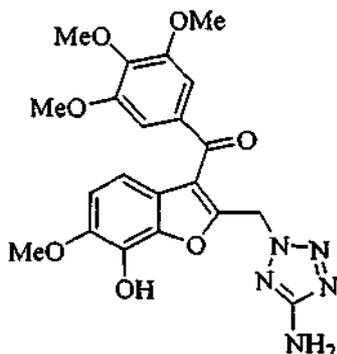
Preparación de 2-(1H-imidazol-1-il)metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*]furano:



15 A una suspensión agitada de 2-bromometil-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-6-metoxi-7-acetoxi-benzo[*b*]furano (ejemplo 33) (35 mg, 0,071 mmol) y carbonato potásico (20 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo seco (1,5 ml) se añadió imidazol (19 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche (tlc). El disolvente se destiló a vacío y el compuesto bruto se recogió en acetato de etilo, se filtró y se purificó sobre una placa de gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (6 mg, 19%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ - 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,63$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,63$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,00 (s, 3H, OMe), 3,95 (s, 3H, OMe), 3,79 (s, 6H, 2 x OMe).

25 Ejemplo 36

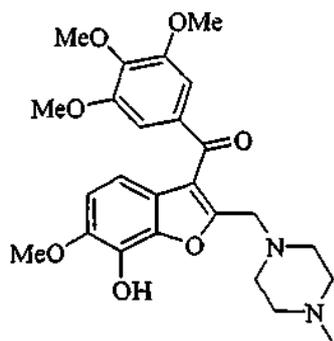
Preparación de 2-(5-amino-2H-tetrazol-2-il)-metil-3-(3,4,5-tri-metoxi-benzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*] furano:



Cuando se reemplazó el imidazol por aminotetrazol como en el ejemplo anterior, el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (2 mg, 9%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,20 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,86 (d, $J = 8,71$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 6,01(s, 2H), 5,61(s, 2H), 3,98 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 6H, 2 x OMe).

Ejemplo 37

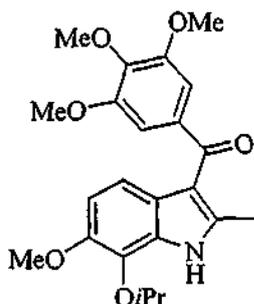
Preparación de 2-(4-metilpiperazin-1-il)metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano:



A una solución agitada de 2-bromometil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-acetoxibenzo[b]furano (ejemplo 33) (50 mg, 0,10 mmol) en THF seco (2 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-metilpiperazina (24 μl , 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas y luego se añadió solución de dimetilamina (0,2 ml, solución 2M en THF, exceso) y se agitó durante 4 horas. El disolvente se destiló y el compuesto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice y el producto se cristalizó en acetonitrilo proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino amarillo claro (22 mg, 46%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,89 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 3,93 (s, 6H, 2 x OMe), 3,82 (s, 6H, 2 x OMe), 2,57 (ancho, 4H), 2,39 (ancho, 4H), 2,23(s, 3H, NMe).

Ejemplo 38

Preparación de 7-isopropoxi-6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1H-indol:



Etapa A: 2-isopropoxi-3-metoxianilina:

A una solución de 2-nitroguayacol (Thompson, M.J.; Zeegerers, P.J. Tetrahedron, 1990, 46, 2661; 0,5062 g; 3 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0,41 g; 3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a presión reducida y se saturó con N_2 . Se añadió al a misma 2-bromopropano (1 ml; 10,6 mmol) y se selló el matraz de reacción con un septo y se agitó durante la noche a 55 $^\circ\text{C}$. Después de evaporar el DMF a presión reducida el residuo se repartió entre éter dietílico (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con KOH acuoso al 2% (5 ml), salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de CH_2Cl_2 y se filtró a través de una columna corta con SiO_2 que se eluyó con CH_2Cl_2 nuevo. Los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad a presión reducida dando 2-isopropoxi-3-metoxinitrobenzoceno (0,62g; 98% de rendimiento) como jarabe de aspecto cremoso. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,26 (d, 6H, $J = 6,17$ Hz); 3,87 (s, 3H); 4,61 (m, 1H, $J = 6,17$ Hz); 7,06 (m, 2H); 7,26 (m, 1H). Este se disolvió en etanol (30 ml) y la mezcla resultante se desgasificó a presión reducida. Se añadió Pd al 10% sobre carbón (0,22 g) y la mezcla se saturó con H_2 y se agitó durante 5 h bajo la presión de globo de H_2 . Se separó el catalizador por

filtración a través de Celite. El filtrado se evaporó hasta sequedad dando el compuesto del epígrafe (0,702 g; 92,5% de rendimiento) como aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,28 (d, 6H, J = 6,19 Hz); 3,7 (s ancho, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,45 (m, 1H, J = 6,19 Hz); 6,2 - 6,78 (m, 2H); 6,8(m, 1H).

5 Etapa B: 6-yodo-2-isopropoxi-3-metoxi-N-trifluoroacetilaniлина:

A una suspensión de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ y el producto de la etapa A (0,702 g; 3,88 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió I_2 (0,99 g; 3,88 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a 0 °C la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con solución acuosa al 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}$ (2 x 1 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad dando el compuesto bruto 2-yodo-2-isopropoxi-3-metoxianilina, que se usó sin purificación posterior. Este (0,84 g; 2,7 mmol) se disolvió en piridina seca (5 ml) y se añadió al mismo anhídrido trifluoroacético (0,41 ml; 2,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , hexano/acetato de etilo, 8:2) dando el compuesto del epígrafe (0,675 g; 61% de rendimiento) como cristales incoloros. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,21 (d, 6H, J = 6,16 Hz); 3,83 (s, 3H); 4,51(m, 1H, J = 6,16Hz); 6,69 (d, 1H, J = 8,86Hz); 7,51(d, 1H, d, 1H, J = 8,86 Hz); 7,67 (s ancho, 1H).

Etapa C: 2-isopropoxi-3-metoxi-6-(prop-1-inil)-N-trifluoroacetilaniлина:

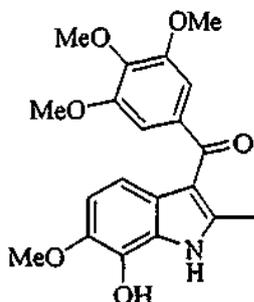
20 Una mezcla del producto de la etapa B (0,275 g; 0,681 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,058 g; 0,083 mmol); CuI (0,025 g; 0,131mmol), N,N-diisopropil etilamina anhidra (1 ml) en DMF anhidro (5 ml) se enfrió hasta -40 °C, se desgasificó a presión reducida y se saturó con N_2 seco. Al mismo se añadió propino gas (0,5 g; 12,4 mmol) a -40 °C. El matraz de reacción se selló con un septo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 hexano /acetato de etilo, 8:2) dando el compuesto del epígrafe (0,171 g; 79% de rendimiento) como sólido de aspecto cremoso. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,21 (d, 6H, J = 6,16 Hz); 2,00 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,43 (m, 1H, J = 6,16 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 8,67 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,67 Hz); 7,72 (s ancho, 1H).

Etapa D: 7-isopropoxi-6- metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1H-indol:

30 Una mezcla del producto de la etapa C (0,171 g; 0,54 mmol), yoduro de 3,4,5-trimetoxifenilo (0,191 g; 0,65 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,044 g; 0,063 mmol); K_2CO_3 seco (0,23 g; 1,62 mmol en DMF anhidro (5 ml) se desgasificó a presión reducida y se saturó con CO gas. La mezcla resultante se agitó intensamente durante la noche a temperatura ambiente bajo un globo de CO, luego se diluyó hasta 50 ml con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 15 ml), salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 CH_2Cl_2 /acetato de etilo, 9:1) dando el compuesto del epígrafe (0,143 g; 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,27 (d, 6H, J = 6,14 Hz); 2,51 (s, 3H); 3,79 (s, 6H); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,69 (m, 1H, J = 6,14 Hz); 6,76 (d, 1H, J = 8,75 Hz); 7,04 (s, 2H); 7,11 (d, 1H, J = 8,75 Hz); 8,83 (m ancho, 1H).

40 **Ejemplo 39**

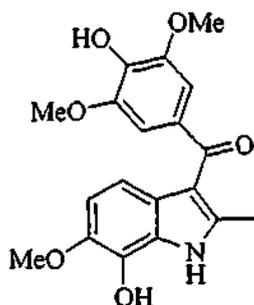
Preparación de 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1H-indol:



45 A una solución del producto de la etapa D del anterior ejemplo 38 (0,055 g; 0,133 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro, se añadió TiCl_4 (0,04 ml; 0,36 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se inactivó mediante adición de H_2O (3 ml). La mezcla bifásica se diluyó hasta 15 ml con CH_2Cl_2 y se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2 / acetato de etilo, 9:1) dando el compuesto del epígrafe (0,0365 g; 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,54 (s, 3H); 3,81 (s, 6H); 3,88 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,65 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, J=8,71 Hz); 6,96 (d, 1H, J=8,71 Hz); 7,05 (s, 2H); 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 40

Preparación de 3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-1H-indol:



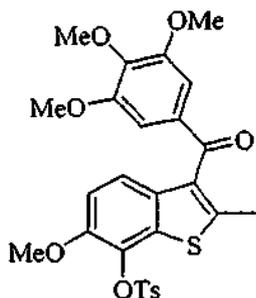
5

El compuesto del epígrafe (0,003 g; 6,3% de rendimiento) se obtuvo como subproducto de la purificación del ejemplo 39, como un sólido de aspecto cremoso. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,58 (s, 3H); 3,85 (s, 6H); 3,9 (s, 3H); 5,67 (s, 1H); 5,86 (s, 1H) 6,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,71 Hz); 7,12 (s, 2H); 8,47 (s, 1H).

10

Ejemplo 41

Preparación de 6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-tosiloxibenzo[b]tiofeno:



15

Etapa A: 2-Yodo-6-isopropoxi-5-metoxifenilsulfuro de bencilo:

Se llevó a reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno una mezcla del producto de la etapa B, ejemplo 37 (0,4 g; 1,16 mmol) en solución al 20% de hidrazina en iPrOH (10 ml) y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó hasta 30 ml con éter dietílico, se lavó con H_2O (2 x 5 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida dando 2-amino-3-isopropoxi-4-metoxi-yodobenceno (0,256 g; 71%1 que se usó sin purificación posterior. Este se agitó con la mezcla de H_2O (1,2 ml) y HBF_4 al 48% (0,8 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió a la misma NaNO_2 (0,069 g; 1 mmol) en H_2O (0,5 ml) gota a gota a 0 °C durante 10 min con agitación. Esto se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se separó el precipitado por filtración, se lavó con H_2O (1 ml), éter dietílico (1 ml) y se secó a vacío dando el intermedio de diazonio relevante (0,23 g; 69%). Este se añadió en varias porciones a una solución de EtOC(S)SK (0,1 g; 0,62 mmol) en acetona (1,5 ml) a 0 °C durante 10 min. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se continuó agitando durante 45 min a temperatura ambiente y la mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó hasta 15 ml con éter dietílico, se lavó con H_2O (10 ml), KOH al 2% (2 ml), salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió KOH (0,3 g; 5,3 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (2 ml) y H_2O (1 ml). Se añadió la mismo bromuro de bencilo (0,14 ml; 0,96 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$ (0,05 g;), y la mezcla resultante se agitó intensamente durante 1 h, se diluyó hasta 15 ml con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 ; hexano/acetato de etilo 9,5: 0,5) dando compuesto del epígrafe puro (0,123 g; 52%) como jarabe incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,33 (d, 6H, J = 6,18 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 4,62 (m, 1H, J = 6,18 Hz); 6,58 (d, 1H, J = 8,71 Hz); 7,14 -7,32 (m, 5H); 7,5 (d, 1H, J = 8,71 Hz).

30

35

Etapa B: 6-Isopropoxi- 5-metoxi-2-(prop-1-inil)fenil sulfuro de bencilo:

Una mezcla del producto de la etapa A (0,123 g; 0,296 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,040 g; 0,057 mmol), CuI (0,014 g; 0,073 mmol) en trietilamina anhidra (3 ml) se enfrió hasta -40°C , se desgasificó a presión reducida y se saturó con N_2 seco. Se añadió a la misma propino gas (0,45 g; 11,2 mmol) a -40°C . El matraz de reacción se selló con un septo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3h a temperatura ambiente y se diluyó hasta 20 ml con éter dietílico y precipitó un sólido, se separó por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , hexano, hexano /acetato de etilo, 9:1) dando el compuesto del epígrafe (0,065 g; 67% de rendimiento) como jarabe incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,26 (d, 6H, J = 6,17 Hz); 2,09 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,2 (s, 2H); 4,44 (m, 1H, J = 6,17 Hz); 6,73 (d, 1H, J = 8,53 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,53 Hz); 7,15 - 7,4 (m, 5H).

Etapa C: 3-Yodo-7-isopropoxi-6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno:

15 Cuando se substituyó 5-metoxi-2-(prop-1-inil)fenil sulfuro de bencilo por el producto de etapa B en la etapa B del comparador D, el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe con un 67% de rendimiento como un jarabe incoloro pesado. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,32 (d, 6H, J = 6,14 Hz); 2,53 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,69 (m, 1H, J = 6,14 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,66 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 8,66 Hz).

Etapa D: 7-Isopropoxi-6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno:

20 Cuando se substituyó 3-yodo-6-metoxi-2-metilbenzo[b] tiofeno por 3-yodo-7-isopropoxi-6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno en la etapa C del comparador D, el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe con un 67% de rendimiento, como un jarabe incoloro pesado. RMN de ^1H (CDCl_3) 1,33 (d, 6H, J = 6,14 Hz); 2,51 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,69 (m, 1H, J = 6,14 Hz); 6,84(, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 8,51 Hz); 7,27 (d, 1H, J = 8,51 Hz).

Etapa E: 6-metoxi-2-metil-7-tosiloxi-benzo[b]tiofeno:

30 A una mezcla del producto de la etapa D (0,033 g; 0,0941 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió TiCl_4 (0,02 ml; 0,182 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó hasta 15 ml con CH_2Cl_2 y se inactivó con H_2O (5 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida dando 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-benzo [b]tiofeno (0,0256 g; 100%). Este se diluyó hasta 1 ml con CH_2Cl_2 y se añadió cloruro de tosilo (0,03 g; 0,158 mmol), seguido por trietilamina 0,022 ml; 0,158 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización en mezcla de hexano/acetato de etilo (9,5: 0,5) dando el compuesto del epígrafe (0,035 g; 68%), como cristales de aspecto cremoso. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,45 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 6,83 (s, 1H); 7,32 (d, 2H, J = 8,27 Hz); 7,43 (d, 1H, J = 8,62 Hz); 7,87 (d, 2H, J = 8,62 Hz).

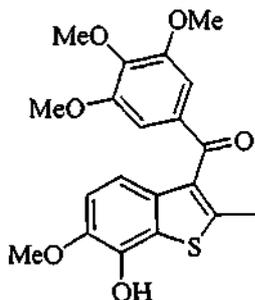
Etapa F: 6-Metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-tosiloxi-benzo[b]tiofeno:

40 Cuando se substituyó 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno por 6-metoxi-2-metil-7-tosiloxi-benzo[b]tiofeno en la etapa D del comparador C, el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe con un 68% de rendimiento, como un jarabe incoloro pesado. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,42 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,82 (s, 6H); 3,93 (s, 3H); 6,91 (d, 1H, J = 8,87 Hz); 7,09 (s, 2H); 7,34 (d, 2H, J = 8,19 Hz); 7,43 (d, 1H, J = 8,87 Hz); 7,88 (d, 2H, J = 8,19 Hz).

Ejemplo 42

Preparación de 7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzo[b]tiofeno:

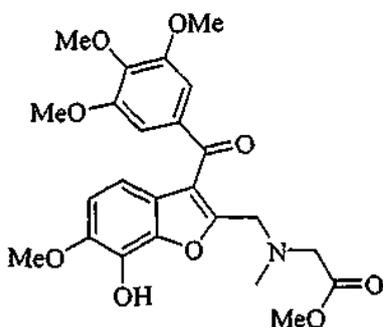
50



Una mezcla del producto de ejemplo 41 (0,035 g; 0,00645 mmol) en THF (0,5 ml) y NaOH al 1% en MeOH (0,52 ml; 0,0129 mmol) se agitó durante la noche a 30 °C bajo N₂ y se acidificó con una gota de CF₃CO₂H. Esto se evaporó hasta sequedad y se diluyó hasta 15 ml con éter dietílico, se lavó con HCl 0,1 M (2 ml), NaHCO₃ al 5% (2 ml), salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂) dando el compuesto del epígrafe puro (0,007 g; 28%), como cristales incoloros. RMN de ¹H (CDCl₃) 2,47 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 3,92 (s, 6H); 5,94 (s, 1H); 6,93 (d, 1H, J = 8,69 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,69 Hz); 7,1 (s, 2H).

Ejemplo 43

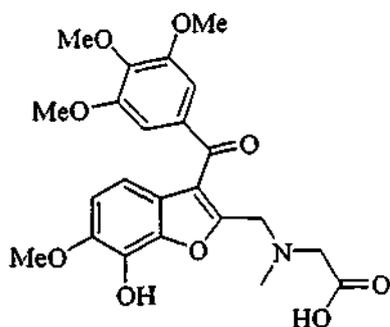
Preparación de 2-[(éster metílico del ácido *N*-metil-2-amino-acético)-metenil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6- metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano:



Una mezcla de 2-bromometil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-acetoxi-benzo[b]furano, ejemplo 33 (185 mg, 0,38 mmol) y clorhidrato del éster metílico de sarcosina (156 mg, 1,11 mmol) en una mezcla de DMF seco: DIEA (3 ml: 0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche (tlc). El disolvente se destiló y el residuo de compuesto bruto se disolvió en THF (1 ml) y se añadió al mismo dimetilamina (0,5 ml, exceso) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló y el producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice dando el producto como una pasta color amarillo claro (132 mg, 75%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ - 7,13(s, 2H, benzoilo Hs), 6,85(s, 2H, Ar-Hs), 4,02 (s, 2H), 3,93 (s, 6H, 2 x OMe), 3,81 (s, 6H, 2 x OMe), 3,64 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 2H), 2,45 (s, 3H, NMe).

Ejemplo 44

Preparación de 2-[(ácido *N*-metil-2-amino-acético)-metenil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano:

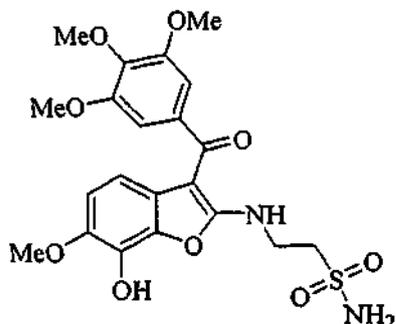


El éster del ejemplo 43 anterior (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en THF:agua (3 ml; 2:1), se añadió solución de LiOH (12 mg, 0,5 mmol en 0,25 ml de agua) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló hasta 1 ml y se diluyó con diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (40 μl, 0,52 mmol) cuando el compuesto se llevó a diclorometano haciendo la solución de color amarillo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló dando el producto como sólido amarillo claro que se cristalizó en hexano/DCM dando el sólido coloreado sucio (66 mg, 57%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ- 7,10(s, 2H, benzoilo Hs), 7,07(d, J = 8,62 Hz, 1H), 6,63(d, J = 8,58 Hz, 1H), 4,69(s, 2H), 4,00(s, 2H), 3,92(s, 3H, OMe), 3,82(s, 3H, OMe), 3,76(s, 6H, 2 x OMe), 2,96(s, 3H, NMe).

Ejemplo 45

Preparación de 2-*N*-(aminoetanosulfonamida)-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*]furano:

5



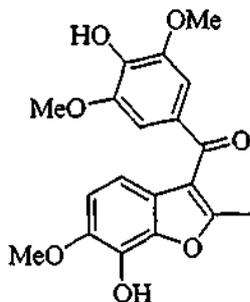
Quando se sustituye la bencilamina por aminoetano sulfonamida-HCl como en el ejemplo 19, etapa 1 el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (25 mg, 25%) junto con 2-amino-3-(3,4,5-tri-metoxi-benzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*]furano (ejemplo 19 27 mg, 35%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ - 9,21 (s ancho, 1H, NH), 6,94 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,62 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,47$ Hz, 1H), 5,1 (ancho, 2H), 4,15 (q, 2H, $J = 12,32, 6,38$ Hz), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 3,54 (t, 2H, $J = 6,18$ Hz).

10

Ejemplo 46

Preparación de 3-(4-hidroxi-3,5-di-metoxi-benzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-benzo[*b*]furano:

15



20

Se disolvió 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[*b*]furano, ejemplo 11 (100 mg, 0,27 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y se añadió al mismo tricloruro de aluminio sólido (72 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas cuando se añadió una cantidad adicional de tricloruro de aluminio (72 mg, 0,54 mmol) y se continuó agitando durante horas más (tlc). La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con DCM (20 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló dando el producto bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice. El compuesto se cristalizó en metanol dando el producto como sólido blanco (42 mg, 44%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,91 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H, OH), 5,68 (s, 1H, OH), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 6H, 2 x OMe), 2,54 (s, 3H, Me).

25

30

Ejemplo 47

Método alternativo adicional para la preparación de 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*]furano por acoplamiento multicomponente:

35

Etapla 1: 2-Metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[*b*]furano:

A una solución agitada de 2-isopropoxi-3-metoxi-6-yodofenol (308 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propinil magnesio (5,6 ml, 3 mmol, solución 0,5 M en THF) a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió catalizador de dicloro-bis-trifenilfosfina paladio (40 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 horas (tlc). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se secó a vacío. Se añadió

40

dimetil sulfóxido seco (8 ml) y se reemplazó la atmósfera de nitrógeno por monóxido de carbono. Se añadió 3,4,5-trimetoxiyodobenceno 6 (310 mg, 1,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 horas y luego se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente = hexano/éter dietílico; 8:2-7:3) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco de aspecto cremoso. El producto se cristalizó en metanol. Rendimiento - 290 mg, 70%; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ- 7,10 (s, 2H, benzoilo Hs), 7,07 (d, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,57), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,87 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 2,52 (s, 3H, Me), 1,37 (d, 6H, J = 6,18 Hz).

10 Etapa 2: 2-Metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano:

A una solución agitada de 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[b]furano (30 mg, 0,073 mmol) a 0 °C en diclorometano seco (1 ml) se añadió solución de tricloruro de boro (solución 1M en DCM, 73 µl, 0,073 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 horas (tlc). La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico y se diluyó con diclorometano (5 ml), se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se destiló dando el producto bruto como un sólido cristalino blanquecino que se recristalizó en metanol dando el producto como material cristalino blanco. Rendimiento - 25 mg, 93% (Nota 1). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ- 7,09 (s, 2H, benzoilo Hs), 6,93 (d, 1H, J = 8,54 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 5,70 (s ancho, 1H, OH), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 2,54 (s, 3H, 2-Me).

Nota: Cuando se aumentó de escala con 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[b]furano (1,25 gm) y solución de tricloruro de boro (solución 1M en DCM, 3,1 ml) una reacción similar dio el compuesto del epígrafe (930 mg, 83%).

25 **Ejemplo 48**

Método alternativo adicional para la preparación de 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano por acilación de Friedel-Crafts:

30 Etapa 1: 2-Metil-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano:

La solución de diacetato de 3-yodo-6-metoxi-1,2-fenileno [(preparada por yodación de diacetilglucinol con I₂ y CF₃CO₂Ag (1 gm, 2,86 mmol), RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ- 7,59(d, 1H, J = 8,88 Hz), 6,66(d, 1H, J = 8,94 Hz), 3,81(s, 3H, OMe), 2,34(s, 3H), 2,27(s, 3H)] en una mezcla de DMF/diisopropiletilamina (12 ml: 1,5 ml) se desgasificó con nitrógeno gas y la solución se enfrió hasta -40 °C. Se hizo pasar propino gas (peso aparente 3 gm, exceso) a través de esta solución agitada durante un período de 30 minutos. A esta mezcla se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (120 mg) seguido por la adición de yoduro de cobre (I) (40 mg) y se dejó que la mezcla llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 40 horas (tlc). A esta solución se añadió dimetilamina (4 ml, solución 1M en THF) y la mezcla se agitó durante otras 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el disolvente dando el compuesto bruto que se caracterizó como tal por RMN. RMN de ¹H (300 MHz, intercambio CDCl₃: D₂O) δ- 6,82 (d, 1H, J = 8,58 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 3,85 (s, 3H, OMe), 2,08 (s, 3H, Me).

El producto bruto anterior se disolvió en THF seco (6 ml) y se añadió al mismo TBAF (1 ml, solución 1M en THF) y la mezcla se agitó con reflujo durante 8 horas. Se destiló el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con solución 1M de HCl. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el compuesto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente = Hexano: éter dietílico; 100:0 hasta 60:40) dando el producto puro (17) como una pasta color crema claro (390 mg, 77%). RMN de ¹H (300 MHz, intercambio CDCl₃: D₂O) δ- 6,89 (d, 1H, J = 8,37 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 8,38 Hz), 6,26 (s, 1H, 3H), 5,61 (s ancho, 1H, OH), 3,91 (s, 3H, OMe), 2,42 (s, 3H, Me).

55 Etapa 2: 2-Metil-6-metoxi-7-(4-toluilsulfonato)-benzo[b]furano:

Se disolvió 2-metil-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano, de la etapa 1 anterior, (180 mg, 1 mmol) en piridina seca (2 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (228 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Se destiló el disolvente y el compuesto bruto se recogió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló dando el compuesto bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente = Hexano:acetato de etilo:éter dietílico; 80:0:20 hasta 70:10:20) dando el compuesto (3,128 mg, 39% + material de partida) como pasta color amarillo claro que solidificó en reposo a temperatura ambiente. RMN de ¹H (300 MHz, intercambio CDCl₃: D₂O) δ- 7,84 (d, 2H, J = 7,71 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,05 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,49 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,47 Hz), 6,22 (s, 1H, 3H), 3,69 (s, 3H, OMe), 2,42 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me).

Etapa 3: 2-Metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-(4-metil-benceno-sulfonato)-benzo[b]furano:

Se disolvió 2-metil-6-metoxi-7-(4-metilbencenosulfonato)-benzo[b]furano, de la etapa 2 anterior (65 mg, 0,2 mmol) en diclorometano seco (2 ml) y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (55 mg, 0,24 mmol) seguido por la adición de cloruro de estaño (II) (28 μ l, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 8 horas, se añadió más cloruro de ácido (20 mg) y la reacción continuó durante otras 6 horas (tlc). La reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destiló dando el compuesto bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente = Hexano:éter dietílico; 80:0 hasta 70:30) dando el producto (70 mg, 68%) como sólido amarillo claro. RMN de ^1H (300 MHz, intercambio CDCl_3 : D_2O) δ 7,86 (d, 2H, $J = 8,31$ Hz), 7,34-7,22 (dobletes solapados, 3H), 7,06 (s, 2H, benzoilo H), 6,83 (d, 1H, $J = 8,73$ Hz), 3,93 (s, 3H, OMe), 3,84 (s, 6H, 2 x OMe), 3,68 (s, 3H, OMe), 2,46 (s, 3H, Me), 2,39 (s, 3H, Me). Nota: Se llevó a cabo la misma reacción usando 240 mg de benzofurano de partida, cloruro de ácido 254 mg, cloruro de estaño (IV) 101 μ l. (Rendimiento = 297 mg, 78%).

Etapa 4: 2-Metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano (ejemplo 11)

Se disolvió 2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-(4-metil-bencenosulfonato)-benzo[b]furano, de la etapa 3 anterior, en una mezcla de disolvente (THF/MeOH; 4 ml: 10 ml) y se añadió a la misma hidróxido sódico (32 mg) y la mezcla se agitó con reflujo durante 6 horas. El disolvente se destiló y el compuesto bruto se recogió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml x 2). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el disolvente. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice dando el producto (150 mg, 76%).

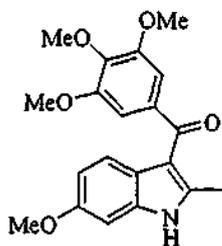
Ejemplo 49

Método alternativo para la preparación del ejemplo 29 usando POCl_3 :

A una solución de POCl_3 recién destilado (0,125 ml; 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) se añadió una mezcla del ejemplo 11 (0,2 g; 0,54 mmol) y trietilamina (0,12 ml; 0,86 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml), gota a gota de -5 a 0 $^\circ\text{C}$ bajo N_2 con agitación. Después de agitar durante 10 minutos a 0 $^\circ\text{C}$, la mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en tolueno anhidro (2 ml), se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se mantuvo a vacío durante 30 minutos y luego se volvió a suspender en acetonitrilo (2 ml). Este se añadió de una vez a NaOH acuoso 0,5 M (5 ml). La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (2 ml). Después de ajustar el pH de la solución hasta ~ 10 con NaOH 0,5 M, la solución resultante se filtró a través de filtro de microfibras de vidrio Whatman para separar las trazas de material sólido. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 0,5 ml y se acidificó hasta pH ~ 1 con HCl concentrado. Para facilitar la eliminación de agua y el exceso de HCl, se diluyó la mezcla repetidas veces hasta 5 ml con acetonitrilo y se evaporó hasta sequedad (x 3), seguido por dilución con CH_2Cl_2 y evaporación. El residuo formado se mantuvo a vacío durante 30 minutos y se suspendió en una mezcla de metanol / CH_2Cl_2 (5 : 95; 10 ml) (NOTA 2) y se separó por filtración el NaCl insoluble. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo cristalino se lavó con mezcla de hexano/ CH_2Cl_2 (1:1; 10 ml) y se secó dando ácido libre como un sólido de aspecto ligeramente cremoso (0,209 g; 87%). RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1) 2,5 (s, 3H); 3,29 (m, CD_3OD); 3,81 (s, 6H); 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,6 (s, HDO); 6,91 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 7,08 (s, 2H); 7,12 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 7,55 (s, CDCl_3); CL, tiempo de retención = 1,19 min (+99%); EM 452,8 ($\text{MH}_2 + 1$). El ácido libre se suspendió en metanol (2 ml) y se ajustó el pH de la suspensión resultante hasta ~ 10 mediante la adición de NaOH 0,5 M. Durante este proceso la mezcla se hizo gradualmente homogénea. Esta se concentró hasta aproximadamente 1 ml y el producto se precipitó mediante la adición de acetonitrilo (10 ml). El sólido se lavó con acetonitrilo nuevo, éter etílico anhidro y se secó a vacío hasta masa constante dando 0,215 g de compuesto del epígrafe puro (94% de rendimiento) como un sólido de aspecto cremoso. RMN de ^1H (D_2O) δ 7,09 (s, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,68$ Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8,68$ Hz), 4,66 (HDO), 3,8 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). CL, tiempo de retención = 1,19 (+99%). EM 452,8 ($\text{MH}_2 - 2\text{Na} + 1$). Anál. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{P} \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$: Na 9,10%; P 6,13%; Encontrado Na 9,09%; P 9,26%.

Ejemplo 50 (comparador F)

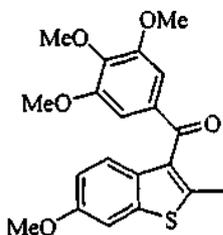
Preparación de 6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1H-indol:



Una mezcla de 2-yodo-5-metoxi-N-trifluoroacetilaniolina (Flynn et al, J.Med.Chem., 2002, 45(12), 2670; 0,508 g; 1,5 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0,102 g; 0,145 mmol); CuI (0,016 g; 0,085 mmol), N,N-diisopropil etilamina anhidra (1 ml) en DMF anhidro (10 ml) se enfrió hasta -40°C , se desgasificó a presión reducida y se saturó con N_2 seco. Se añadió propino gas (0,53 g; 13,3 mmol) a -40°C . El matraz de reacción se selló con un septo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de eliminar de exceso de propino a presión reducida se añadió yoduro de 3,4,5-trimetoxifenilo (0,5 g; 1,7 mmol), seguido por K_2CO_3 seco (0,621 g; 4,5 mmol). La mezcla resultante se desgasificó a vacío y se saturó con CO gas y se agitó durante 3 h bajo una presión de globo de CO . La mezcla se diluyó hasta 50 ml con éter dietílico, se lavó con H_2O (2 x 15 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2) dando compuesto del epígrafe puro (0,295 g; 55%) como cristales amarillos: RMN de ^1H (CDCl_3) 2,52 (s, 3H); 3,8 (m, 9H); 3,91 (s, 3H); 6,73 (dd, 1H, J = 2,22, 8,75 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 2,22 Hz); 7,06 (s, 2H); 7,35 (d, 1H, J = 8,75 Hz); 8,6 (s ancho, 1H, NH).

Ejemplo 51 (comparador G)

Preparación de 6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzo[b]tiofeno:



Etapa A: 5-Metoxi-2-(prop-1-inil)fenil sulfuro de bencilo:

Quando se sustituyó la 6-yodo-2-isopropoxi-3-metoxi-N-trifluoroacetilaniolina de la etapa C de ejemplo 38 por 2-yodo-5-metoxifenil sulfuro de bencilo (Flynn et al, Org. Lett. 2001, 3(5), 651) y el tiempo de reacción se prolongó hasta 72 horas, el procedimiento similar proporcionó el compuesto del epígrafe en 69% de rendimiento como un sólido de aspecto cremoso. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,1 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 4,17 (s, 2H); 6,61 (dd, 1H, J = 2,53, 8,5 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 2,53 Hz); 7,2 - 7,33 (m, 5H); 7,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

Etapa B: 3-Yodo-6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno:

A una solución del producto de la etapa A (0,156 g; 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 1 ml se añadió I_2 (0,147g; 0,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se lavó con solución acuosa al 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad dando el compuesto bruto 3-yodo-2-isopropoxi-3-metoxianilina, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , hexano, hexano/acetato de etilo 9,5 : 0,5) dando el compuesto del epígrafe (0,0863 g; 47 %) como jarabe incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,58 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,99 (dd, 1H, J = 2,33, 8,8 Hz); 7,19 (d, 1H, J = 2,33 Hz); 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Etapa C: 6-Metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno:

Se añadió t-BuLi (1,7 M en pentano; 0,32 ml; 0,54 mmol) a una solución de 3-yodo-6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno (0,0863 g; 0,27 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a -78°C bajo N_2 . Se dejó calentar la mezcla hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (1 ml). Esto se diluyó hasta 15 ml con éter dietílico y se lavó con NaHCO_3 al 5% (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , hexano, hexano/acetato de etilo 9,5 : 0,5) dando

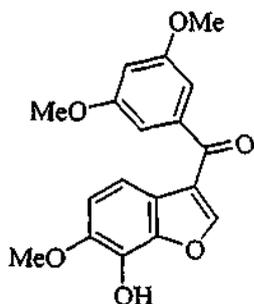
el compuesto del epígrafe (0,024 g; 50 % de rendimiento) como sólido incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,53 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,86 (s, 1H); 6,92 (dd, 1H, $J = 2,24, 8,87$ Hz); 7,222 (d, 1H, $J = 2,24$ Hz); 7,51 (d, 1H, $J = 8,67$ Hz).

Etapa D: 6-Metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzo[b]tiofeno:

- 5 A una mezcla de 6-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno (0,024 g; 0,132 mmol) y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (0,052 g; 0,225 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió SnCl_4 (0,023 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 40°C , se inactivó con H_2O (1 ml), se diluyó hasta 15 ml con éter dietílico, se lavó con NaHCO_3 al 5% (5 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 ; hexano/acetato de etilo 9:1) dando el compuesto del epígrafe puro (0,020 g; 41%) como cristales incoloros. RMN de ^1H (CDCl_3) 2,47 (s, 3H); 3,8 (s, 6H); 3,84 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 6,90 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,89$ Hz); 7,1 (s, 2H); 7,24 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J = 8,89$ Hz).

15 **Ejemplo 52 (ejemplo de referencia)**

Preparación de 3-(3,5-dimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxibenzo[b]furano:



- 20 Etapa 1: 2-*t*-Butildimetilsilanil-3-(3,5-dimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[b]furano:

25 Cuando se reemplazó el 3,4,5-trimetoxiyodobenceno como en el ejemplo 4 (etapa 3) por 3,5-dimetoxiyodobenceno, el procedimiento idéntico proporcionó el compuesto del epígrafe como una pasta amarillo claro (102 mg, 49%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 2,32$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 2,31$ Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,86 (s, 3H, OMe), 3,78 (s, 6H, 2 x OMe), 1,38 (d, 6H, $J = 6,16$ Hz), 1,01 (s, 9H), 0,27 (s, 6H).

- 30 Etapa 2: 3-(3,5-Dimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[b]furano:

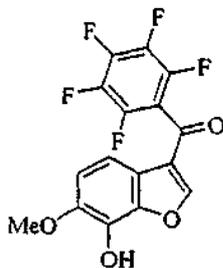
30 El mismo procedimiento que en el ejemplo 6 (etapa 1) proporcionó el compuesto del epígrafe (57 mg, 83%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H, C_2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,59$ Hz), 7,04 (d, $J = 8,63$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,31$ Hz, 2H), 6,67 (t, $J = 2,30$ Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe), 1,36 (d, 6H, $J = 6,15$ Hz).

- 35 Etapa 3: 3-(3,5-Dimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxibenzo[b]furano:

40 El mismo procedimiento que en el ejemplo 6 (etapa 2) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de aspecto cremoso (21 mg, 49%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H, C_2H), 7,69 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,03$ Hz, 2H), 6,67 (t ancho, 1H), 5,70 (s ancho, 1H, OH), 3,97 (s, 3H, OMe), 3,83 (s, 6H, 2 x OMe); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 189,48(CO), 160,50, 152,09, 144,56, 143,32, 140,79, 130,84, 120,87, 120,48, 112,53, 109,22, 106,27, 104,28, 56,84, 55,25.

Ejemplo 53 (ejemplo de referencia)

- 45 Preparación de 3-(pentafluorobenzoil)-6-metoxi-7-hidroxibenzo[b]furano:



Etapa 1: 2-*t*-Butildimetilsilanil-3-(pentafluorobenzoyl)-7-isopropoxi-6-metoxibenzo[*b*]furano:

- 5 Cuando se reemplazó el 3,4,5-trimetoxiyodobenceno como en el ejemplo 4 (etapa 3) por pentafluoroyodobenceno, se usó el mismo procedimiento para la adición nucleófila, sin embargo, la etapa de oxidación fue diferente y fue como sigue [se destilaron 180 mg del material bruto obtenido junto con tolueno y se disolvió en diclorometano seco (5 ml) y se añadió piridina-dicromato (266 mg, 0,71 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante la noche (tlc). La solución se diluyó con diclorometano, se decantó el disolvente y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el disolvente dando el compuesto producto bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe como una pasta amarillo claro (156 mg, 35%)] RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (d, $J = 8,67$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,86 (s, 3H, OMe), 1,37 (d, 6H, $J = 6,15$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,42 (s, 6H).

15 Etapa 2: 3-(Pentafluorobenzoyl)-6-metoxi-7-isopropoxi-benzo[*b*]furano:

El mismo procedimiento que en el ejemplo 6 (etapa 1) proporcionó el compuesto del epígrafe como una pasta color amarillo claro (31 mg, 83%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (s, 1H, C_2H), 7,83 (d, $J = 8,58$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,93 (s, 3H, OMe), 1,35 (d, 6H, $J = 6,16$ Hz).

20

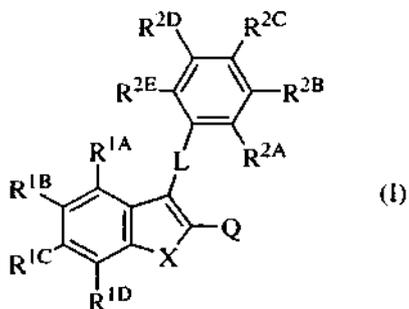
Etapa 3: 3-(Pentafluorobenzoyl)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[*b*]furano:

El mismo procedimiento que en el ejemplo 6 (etapa 2) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino de aspecto cremoso (21 mg, 63%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H, C_2H), 7,70 (d, $J = 8,55$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,56$ Hz, 1H), 5,73 (s ancho, 1H, OH), 3,98 (s, 3H, OMe).

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales;



5

en la que:

10 X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

15 R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi
 20 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 25 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
 30 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B} forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-amino o dialquil C₁₋₃-amino;

35 R^{1D} representa hidroxilo o amino;

L representa C=O, O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂, C=NZ', o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y donde R' se selecciona de H, O, acilo
 40 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^{2A}-R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloeteno, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo
 45 opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
 50 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo
 opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi
 opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo
 opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido,

sulfinilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B} , R^{2B} y R^{2C} , R^{2C} y R^{2D} , y R^{2D} y R^{2E} , forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

5

opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; and

Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'' , SR'' o $NR''R''$, donde cada R'' representa

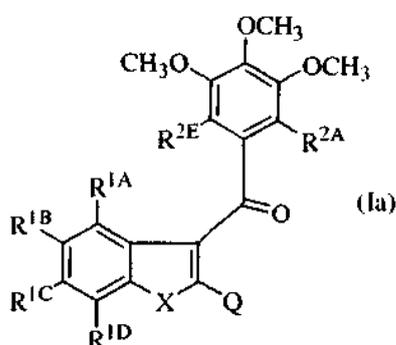
10

independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido and oxiacilo opcionalmente sustituido, o $NR'''NR'''$, donde cada R''' representa

15

independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo;



20

en la que:

X representa O, S, SO, SO_2 , Se, SeO, SeO_2 o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo

25

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo

opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloetenilo, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo

30

opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio

35

opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi

40

opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi

45

opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi

opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi

opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo

opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino

opcionalmente sustituido, oxisulfinilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido,

oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido,

sulfinilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio

opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B}

forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -amino o dialquil C_{1-3} -amino;

R^{1D} representa hidroxilo o amino;

50

R^{2A} y R^{2E} representan independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, pentahaloetilo,

fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloetenilo, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente

sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminotio

sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido,

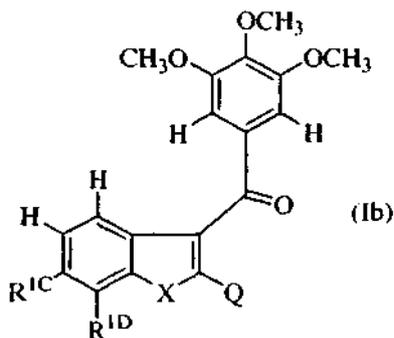
alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo

opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 5 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino
 10 opcionalmente sustituido, tio opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi opcionalmente sustituido; y

Q representa halógeno, trialquilililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR¹, SR¹ o NR¹R¹, donde cada R¹ representa
 15 independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido and oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR¹NR¹, donde cada R¹ representa independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

3. Un compuesto de fórmula (Ia) según la reivindicación 2, en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A} y R^{2E} representan H.
 4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib) o una sal del mismo;

25



en la que:

30 X representa O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂ o NR donde R se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;

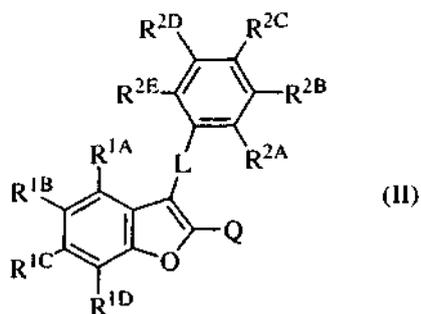
35 R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃;

R^{1D} representa hidroxilo o amino; y

Q representa halógeno, trialquilililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR¹, SR¹ o NR¹R¹, donde cada R¹ representa independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido and oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR¹NR¹, donde cada R¹ representa independientemente H, alquilo
 40 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo;

50



en la que:

- 5 R^{1A} y R^{1B} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxí, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloetenilo, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi
- 10 opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
- 15 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
- 20 opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{1B} forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{1C} representa alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-amino o dialquil C₁₋₃-amino; R^{1D} representa hidroxí o amino;

- 25 L representa C=O, O, S, SO, SO₂, Se, SeO, SeO₂, C=NZ', o NR' donde Z' es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; y donde R' se selecciona de H, O, acilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

- 30 R^{2A}-R^{2E} representan cada uno independientemente H, carboxi, ciano, dihalometoxi, halógeno, hidroxí, nitro, pentahaloetilo, fosforilamino, fosfono, fosfinilo, sulfo, trihaloetenilo, trihalometanotio trihalometoxi, trihalometilo, acilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, aciliminioxi opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi
- 35 opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alqueniloxi opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquiniloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aminoacilo opcionalmente sustituido, aminoaciloxi
- 40 opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, aminotioacilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, oxiacilo
- 45 opcionalmente sustituido, oxiacilamino opcionalmente sustituido, oxiacilimino opcionalmente sustituido, oxiaciloxi opcionalmente sustituido, oxisulfonilamino opcionalmente sustituido, oxitioacilo opcionalmente sustituido, oxitioaciloxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino opcionalmente sustituido, tio
- opcionalmente sustituido, tioacilo opcionalmente sustituido, tioacilamino opcionalmente sustituido o tioaciloxi opcionalmente sustituido; o cualquiera de R^{2A} y R^{2B}, R^{2B} y R^{2C}, R^{2C} y R^{2D}, y R^{2D} y R^{2E}, forman juntos un arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
- opcionalmente sustituido o cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y

- 50 Q representa halógeno, trialkilsililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, oxiacilo opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, aminoacilamino opcionalmente sustituido, OR'', SR'' o NR''R'', donde cada R'' representa

- independientemente, H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido and oxiacilo opcionalmente sustituido, o NR^{'''}NR^{'''}, donde cada R^{'''} representa independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 5 6. Un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 5, en la que L es un grupo carbonilo (C=O), y al menos uno de R^{2D}, R^{2C} o R^{2B} es un grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₃.
- 10 7. Un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 5, en la que L es un grupo carbonilo (C=O), y R^{2D}, R^{2C} y R^{2B} son metoxi.
- 15 8. Un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 5, en la que L es un grupo carbonilo (C=O), R^{2D}, R^{2C} y R^{2B} son metoxi y R^{1A}, R^{1B}, R^{2A} y R^{2E} son H.
9. Un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 5, en la que L es un grupo carbonilo (C=O), R^{2D}, R^{2C} y R^{2B} son metoxi, R^{1A}, R^{1B}, R^{2A} y R^{2E} son H, y R^{1C} es hidroxilo.
- 20 10. Un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que Q representa alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxiacilo opcionalmente sustituido, NR^{''}R^{''}, SR^{''} (donde cada R^{''} es independientemente H, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido), NR^{'''}NR^{'''} donde cada R^{'''} es independientemente H, alquilo C₁₋₃), acilamino opcionalmente sustituido o halógeno.
- 25 11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado de:
- 2-Bromo-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano;
- 30 2-Etínil-7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofurano;
- 7-Hidroxi-6-metoxi-2-metilsulfanil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofurano;
- 2-Hidrazino-7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofurano;
- 35 2-Metil-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano;
- [7-Hidroxi-6-metoxi-2-((E)-pent-1-enil)benzofuran-3-il]-3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
- Éster metílico del ácido (E)-3-[7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-il]-acrílico;
- 40 (E)-3-[7-Hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)benzofuran-2-il]-acrilamida;
- Carboxilato de 7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofuran-2-metilo;
- 45 2-(N-Metilamino)-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-benzofurano;
- (2-Amino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona;
- [7-Hidroxi-2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metoxi-benzofuran-3-il]-(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
- 50 [2-(2-Dimetilamino-etilamino)-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il]-(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
- (2-N,N'-Dimetilamino-7-hidroxi-6-metoxi-benzofuran-3-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metanona;
- 55 Ácido [7-hidroxi-6-metoxi-3(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-ilamino]-acético;
- Éster metílico del ácido [7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-benzofuran-2-ilamino]-acético;
- [7-Hidroxi-6-metoxi-2-(piridin-3-ilamino)-benzofuran-3-il]-(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona;
- 60 Carbamato de terc-butílo-2-(7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-2-ilamino)etilo;
- [2-(2-Aminoetilamino)-7-hidroxi-6-metoxibenzofuran-3-il]-(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;
- 65 1-[2-(7-Hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-2-ilamino)etil]guanidina;

- 2-Butil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 2-Etil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 5 2-Dimetilaminometileno-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 2-(1H-Imidazol-1-il)-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 10 2-(5-Amino-2H-tetrazol-2-il)-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 2-(4-Metilpiperazin-1-il)metil-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 7-Hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1H-indol;
- 15 3-(3,5-Dimetoxi-4-hidroxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-1H-indol;
- 7-Hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzo[b]tiofeno;
- 20 2-[(Éster metílico del ácido N-metil-2-amino-acético)-metenil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 2-[(Ácido N-metil-2-amino-acético)-metenil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 25 2-N-(Aminoetanosulfonamida)-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 3-(4-Hidroxi-3,5-di-metoxi-benzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-benzo[b]furano; y sales de los mismos.
- 30 12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 2-Dimetilaminometileno-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 2-(1H-Imidazol-1-il)-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 35 Carbamato de terc-butil-2-(7-hidroxi-6-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzofuran-2-ilamino)etilo;
- 2-(5-Amino-2H-tetrazol-2-il)-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-7-hidroxi-6-metoxi-benzo[b]furano;
- 40 2-(4-Metilpiperazin-1-il)metil-3-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 2-[(Ácido N-metil-2-amino-acético)-metenil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- 45 2-N-(Aminoetanosulfonamida)-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxi-7-hidroxi-benzo[b]furano;
- y sales de los mismos.
13. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1. que es 2-metil-7-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-6-metoxibenzofurano o una sal del mismo.
- 50 14. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1. que es 6-metoxi-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-benzofuran-7-il fosfato disódico.
15. Un compuesto terapéutico seleccionado de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1; un compuesto de fórmula (Ia) como se define en la reivindicación 2; un compuesto de fórmula (Ib) como se define en la reivindicación 4; un compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 5; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia.
- 55 16. Un compuesto terapéutico seleccionado de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1; un compuesto de fórmula (Ia) como se define en la reivindicación 2; un compuesto de fórmula (Ib) como se define en la reivindicación 4; un compuesto de fórmula (II) como se define en la reivindicación 5; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de un estado de enfermedad inhibiendo la polimerización de tubulina.
- 60 17. Un compuesto terapéutico según la reivindicación 1, en el que el estado de enfermedad es un tumor sólido.
- 65

18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad inhibiendo la polimerización de tubulina.
- 5 19. Uso según la reivindicación 18, en el que el estado de enfermedad es un tumor sólido.
20. Uso según la reivindicación 18, en el que dicho tratamiento comprende la etapa de administrar al menos otro compuesto citotóxico en combinación con un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (Ia), un compuesto de fórmula (Ib) o un compuesto de fórmula (II).
- 10 21. Uso según la reivindicación 18, en el que dicho tratamiento comprende la etapa de administrar un agente antihipertensivo o antihipotensivo en combinación con un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (Ia), un compuesto de fórmula (Ib) o un compuesto de fórmula (II).
- 15 22. Uso de un compuesto según la reivindicación 13 o la reivindicación 14 en la fabricación de un medicamento para terapia.

Figura 1

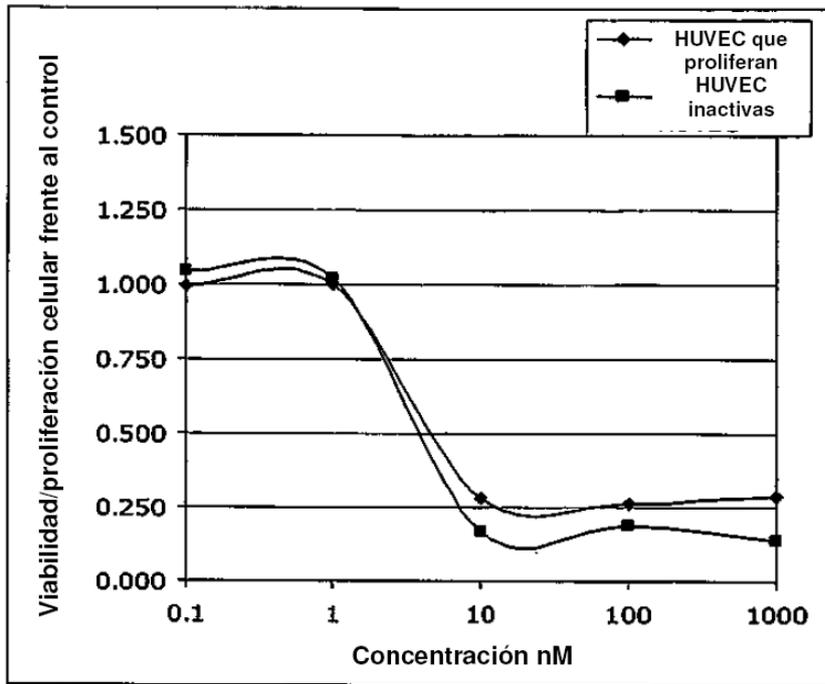


Figura 2

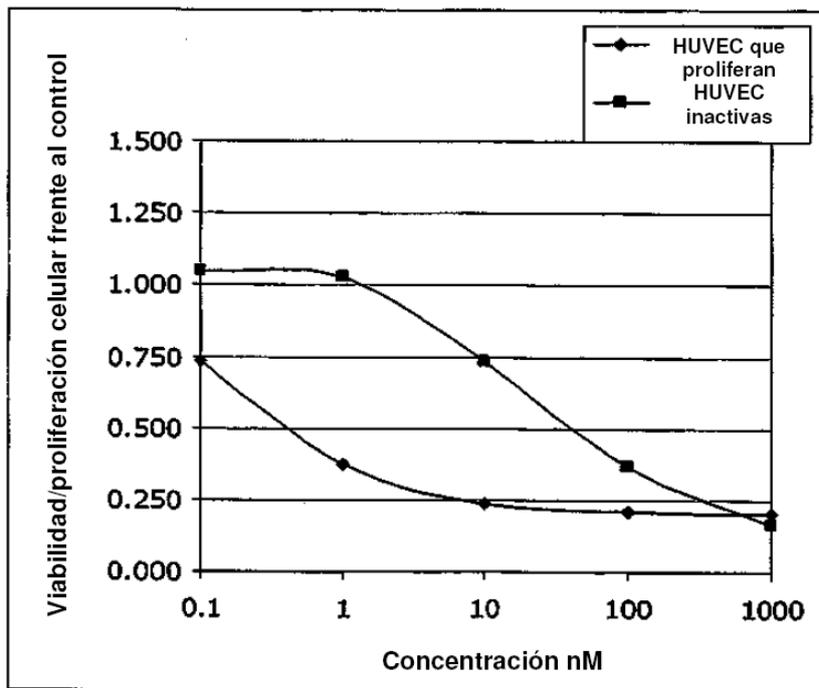


Figura 3

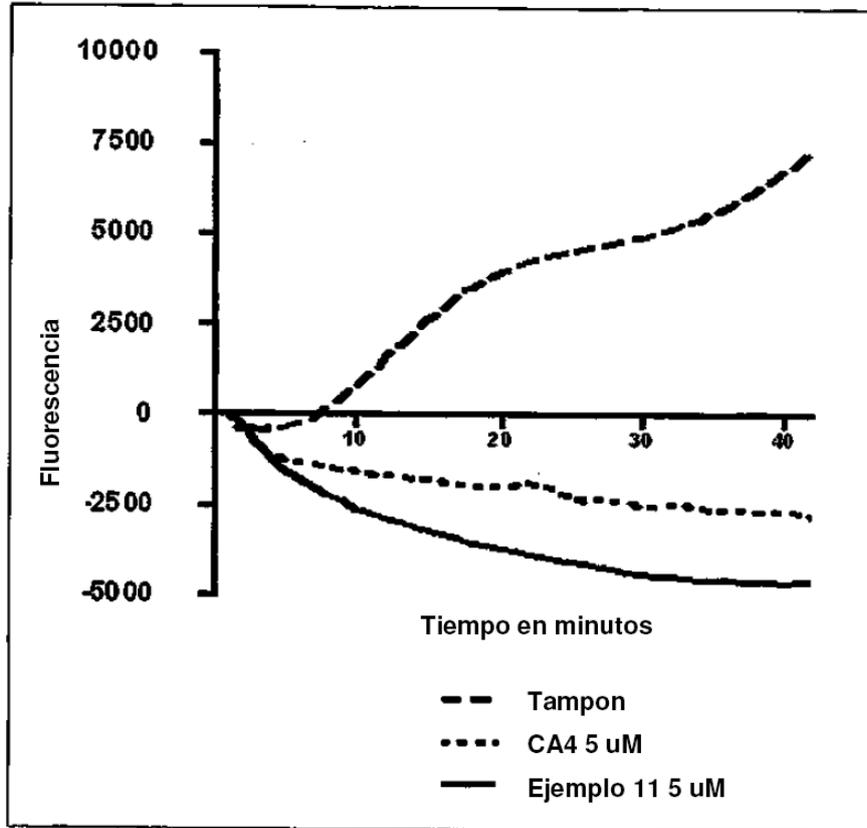


Figura 4

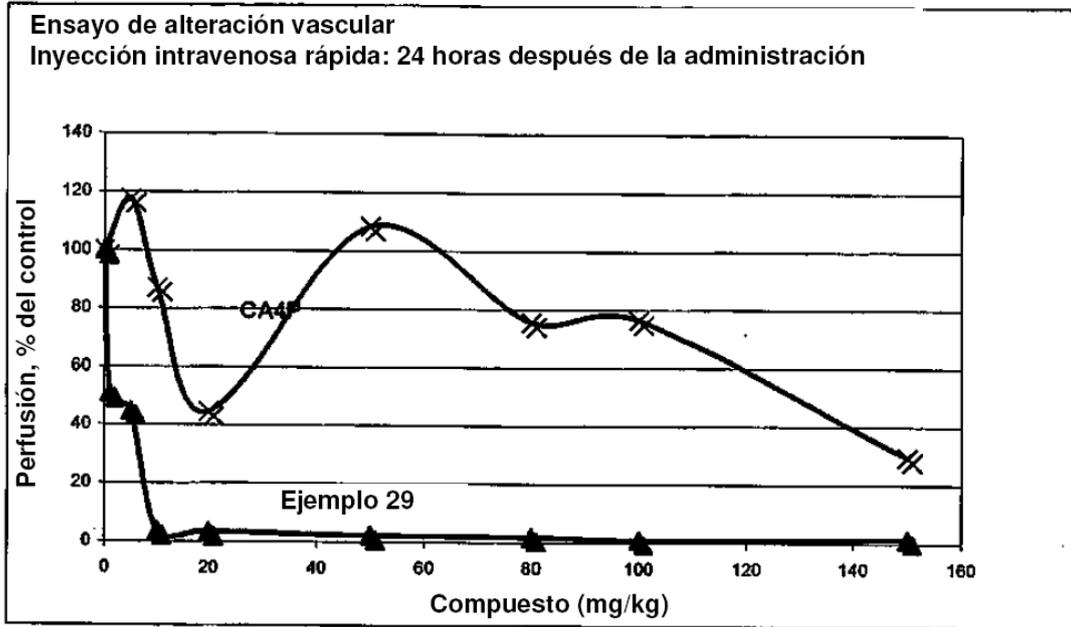


Figura 5

