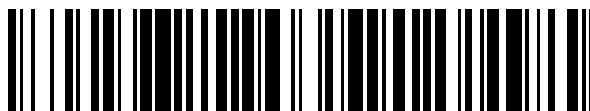


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 671**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 10006826 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2246346**

54 Título: **Derivados de la indolilmaleimida como inhibidores de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

**11.07.2005 GB 0514204**

**11.07.2005 GB 0514205**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.02.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WAGNER, JÜRGEN;**  
**VAN EIS, MAURICE;**  
**VON MATT, PETER;**  
**EVENOU, JEAN-PIERRE y**  
**SCHULER, WALTER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 396 671 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).

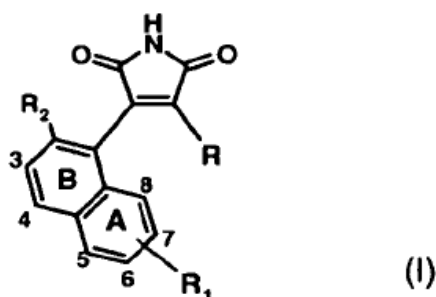
# DESCRIPCIÓN

Derivados de la indolilmaleimida como inhibidores de la proteína quinasa

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de maleimida, los procesos para su producción y las composiciones farmacéuticas que los contiene.

- 5 WO02/38561, WO03/103663 y WO2005/068455 describen los inhibidores de PKC que comprenden una fracción de maleimida sustituida con ciertas estructuras y diferentes selectividades de las de la presente invención.

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I)



en donde

- 10 R<sub>1</sub> es un radical  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ , localizado en las posiciones 6, 7 o 8

en donde

n es 0, 1 o 2; y

cada uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente, es hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; carboxi- alcoxi C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

- 15 o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen, un residuo heterocíclico;

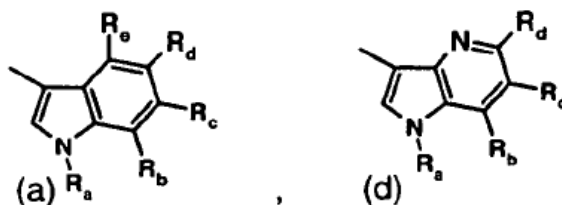
R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; CF<sub>3</sub>; OH; CN; SH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; -CHO; C(O)NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1-4</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfóxido; alquilo C<sub>1-4</sub>-sulfona; NHalquilo C<sub>1-4</sub>; N(di-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub>-carbamoilo;

o di(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo;

- 20 el anillo A contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

el anillo B adicionalmente puede ser sustituido por un halógeno en la posición 4;

R es un radical de fórmula (a) o (d),



en donde

$R_a$  es H; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_{4-8}$  o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es H; halógeno;  $CF_3$ ; CN; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; alcoxi  $C_{1-15}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno y opcionalmente sustituido; carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; mono(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; di(alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo;

o es de fórmula  $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$ , en donde

cada uno de  $R_x$  y  $R_y$ , independientemente, es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $p$  es 2, 3 o 4

o es de fórmula  $-(CH_2)_o-NR_vR_w$  en donde

cada uno de  $R_v$  y  $R_w$ , independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-4}$ -NH-alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$ -N(di- alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub> y  $o$  es 1, 2, 3 o 4;

y  $R_e$  es hidrógeno; halógeno;  $CF_3$ ; CN; alquilo  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

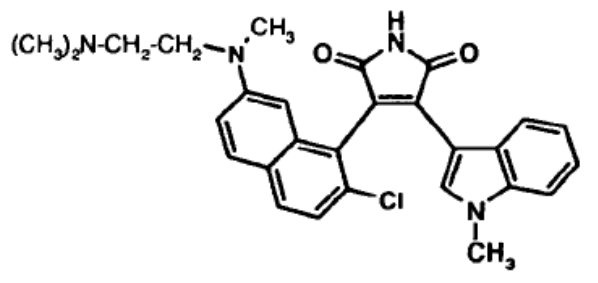
a condición de que

i) cuando  $R$  sea un radical de fórmula (a) y  $R_1$  esté en la posición 7, el anillo A contenga un átomo de nitrógeno en la posición 5, 6 o 8, o dos átomos de nitrógeno en las posiciones 5 y 8;

ii) cuando  $R$  sea un radical de fórmula (b) o (c), entonces  $R_1$  esté en la posición 7;

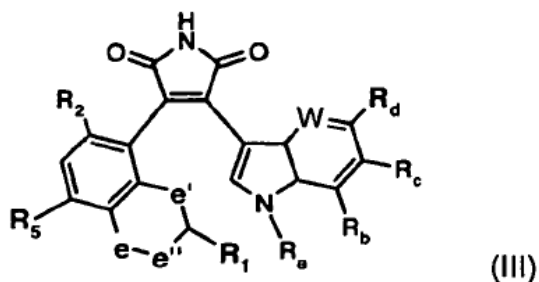
iii) cuando  $R$  sea un radical de fórmula (d), entonces  $R_1$  esté en la posición 7 y el anillo A contenga un átomo de nitrógeno en la posición 5 o 6;

o una sal, hidrato y/o solvato de este, así como a compuesto de la fórmula



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, respectivamente.

En incluso otra modalidad de la invención, se provee un compuesto de fórmula (III),



en donde

cada uno de  $e$ ,  $e'$  y  $e''$ , independientemente, es  $-CH=$  o N,

cada W es un -C-R<sub>e</sub>, uno de e, e' y e'' es N y los otros dos son cada uno -CH=;

o W es -C-R<sub>e</sub>, cada uno de e y e' es N, y e'' es -CH=;

o W es -N=, e es N, y cada uno de e' y e'' es -CH=;

o W es -N=, cada uno de e y e' es -CH= y e'' es N;

- 5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> son como se definen anteriormente;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o halógeno;

o un derivado de este hidrolizable fisiológicamente, una sal, hidrato y/o solvato de este.

El halógeno puede ser F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br.

Alquilo o alcoxi, como un grupo o presente en un grupo, puede ser lineal o ramificado.

- 10 Cuando un alquilo o alcoxi es sustituido por ejemplo por OH, NH<sub>2</sub> o un residuo heterocíclico, el sustituyente está preferiblemente en la posición terminal de la cadena alquilo o alcoxi.

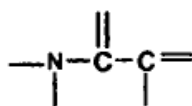
Cuando alquilo o alcoxi, como un grupo o una fracción presente en un grupo, es sustituido por un halógeno, puede ser sustituido por 1 a 5 halógenos, por ejemplo CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- o CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-. El halógeno está preferiblemente en el final de la cadena alquilo.

- 15 Cuando un sustituyente, por ejemplo R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, comprende alcoxi C<sub>1-12</sub> opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno (R<sub>a</sub>) o por uno o dos átomo(s) de oxígeno (R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>), entonces el alcoxi C<sub>1-12</sub> preferiblemente se termina en -O-CH<sub>3</sub>.

Cuando un sustituyente, por ejemplo R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub>, es alqueno C<sub>2-4</sub>, el enlace doble puede estar en cualquier posición en la cadena alquilo, preferiblemente en la posición terminal de la cadena.

- 20 El cicloalquilo C<sub>4-8</sub>, por ejemplo como R<sub>a</sub>, puede contener de 4 a 8 carbonos, preferiblemente de 5 a 7 carbonos, más preferiblemente 6 carbonos. Opcionalmente este se fusiona a otro anillo de cinco a ocho miembros saturado, insaturado o cíclico aromático o heterocíclico.

Por residuo heterocíclico, por ejemplo como R<sub>a</sub> o formado por R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con N al cual se unen, o por R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con la cadena

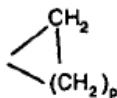


- 25 a la cual ellos se unen para formar un anillo,
- respectivamente, o como un sustituyente de alquilo o alcoxi se entiende un anillo heterocíclico de cinco a ocho, preferiblemente de cinco a seis, miembros saturado, insaturado o aromático que comprende 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionado de N, O y S. El residuo heterocíclico, por ejemplo como R<sub>a</sub> se fusiona opcionalmente
- 30 con otro anillo de cinco a ocho miembros saturado, insaturado o cíclico aromático o heterocíclico, preferiblemente con un anillo de 6 miembros saturado, insaturado o cíclico aromático o heterocíclico, más preferiblemente con un anillo de 6 miembros cíclico aromático o heterocíclico. En el caso de que el residuo heterocíclico no sea un ciclo aromático y sea un sustituyente de una cadena alquilo, por ejemplo como R<sub>a</sub>, entonces la cadena alquilo comprende al menos 2 átomos de carbono y el residuo heterocíclico no se une al primer átomo de carbono de la cadena alquilo.

- 35 En el caso que el residuo heterocíclico sea un sustituyente de una cadena alquilo, por ejemplo como R<sub>a</sub>, puede ser unido a la cadena alquilo a través de ya sea un/el heteroátomo en el anillo, por ejemplo N, o a través de un átomo de carbono en el anillo. En el caso que el residuo heterocíclico sea un aromático no ciclo y sea un sustituyente de una cadena alcoxi, por ejemplo como cualquiera de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> o R<sub>d</sub>, y se une a la cadena alcoxi a través de un/el heteroátomo en el anillo (por ejemplo átomo de N), entonces la cadena alcoxi contiene al menos 2 átomos de
- 40 carbono y el residuo heterocíclico no se une al primer átomo de carbono de la cadena alcoxi.

De acuerdo con la invención, el residuo heterocíclico es opcionalmente sustituido, sobre uno o más átomos de carbono en el anillo y/o, por ejemplo en el caso del residuo heterocíclico formado por R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> y el átomo de N al que ellos se unen, sobre un heteroátomo en el anillo cuando esté presente.

- 5 Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de carbono en el anillo incluyen por ejemplo alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo CH<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, por ejemplo ciclopropilo, además opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub>;



en donde p es 1, 2 o 3, preferiblemente 1; CF<sub>3</sub>; halógeno; OH; NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-OH; piperidin-1-il; o pirrolidinil.

- 10 Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno en el anillo son por ejemplo alquilo C<sub>1-6</sub>; acil, por ejemplo R'<sup>x</sup>-CO en donde R'<sup>x</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o fenil opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o amino, por ejemplo formil; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; fenil; fenil-alquilo C<sub>1-4</sub> por ejemplo bencil; un residuo heterocíclico, por ejemplo como se revela anteriormente, por ejemplo un residuo heterocíclico aromático que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno; o un residuo de fórmula β



en donde R<sub>5</sub> es alquilenos C<sub>1-4</sub> o alquilenos C<sub>2-4</sub> interrumpido por O y Z es OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) o N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>.

- 15 Cuando el sustituyente sobre un nitrógeno cíclico es un residuo heterocíclico, este puede ser un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros saturado, insaturado o aromático que comprende 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionado de N, O y S. Ejemplos incluyen por ejemplo 3- o 4-piridil, piperidil, por ejemplo piperidin-1-il, 3- o 4-piperidil, homopiperidil, piperazinil, homopiperazinil, pirimidinil, morfolin-4-il, imidazolil, imidazolidinil, pirrolil o pirrolidinil.
- 20 Cuando R<sub>a</sub> es un residuo heterocíclico, ejemplos apropiados de sustituyentes incluyen por ejemplo alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente sobre un átomo de carbono en el anillo.
- 25 Ejemplos apropiados de residuo heterocíclico incluyen piridil, por ejemplo 3- o 4-piridil, piperidil, por ejemplo piperidin-1-il, 3- o 4-piperidil, homopiperidil; imidazolil, por ejemplo imidazol-1-il; imidazolidinil; piperazinil; homopiperazinil; morfolin-4-il; piridinil; isoquinolinil, por ejemplo 4-isoquinolinil; pirrolil o pirrolidinil opcionalmente sustituido, por ejemplo mono- o polisustituido, por ejemplo 4-metil-piperazin-1-il. Los residuos heterocíclicos preferidos son imidazolil, piperazinil, isoquinolinil, opcionalmente sustituidos.

Preferiblemente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman un piperazinil, más preferiblemente un piperazinil sustituido, incluso más preferiblemente un piperazinil sustituido por un alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo sobre el átomo de N.

Ejemplos apropiados de R<sub>a</sub> incluyen, isoquinolinil, por ejemplo 4-isoquinolinil.

- 30 Ejemplos apropiados de sustituyente de alquilo como R<sub>a</sub> incluyen imidazol, por ejemplo imidazol-1-il.

Ejemplos apropiados de sustituyente de alcoxi como R<sub>b</sub> incluyen imidazol, por ejemplo imidazol-1-il, piperazina opcionalmente sustituido por ejemplo por un alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo en la posición 4, por ejemplo 4-metil-piperazin-1-il.

- 35 Los compuestos de la invención pueden existir en la forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético.

- 40 Será apreciado que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. Por ejemplo, un átomo de carbono en el anillo que lleva un sustituyente en la posición 3 del residuo piperazinil es asimétrico y puede tener la configuración R- o S-. Se debe entender que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Los enantiómeros se prefieren sobre los racematos. Como se menciona, consideraciones similares aplican en relación con los materiales iniciales que muestran átomos de carbono asimétrico.

De acuerdo con la invención, los siguientes significados se prefieren individualmente o en cualquier sub-combinación:

1. R es un radical de fórmula (a);
2. cuando R es un radical de fórmula (a),  $R_a$  es H; alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por OH,  $NH_2$ , NH-alquilo  $C_{1-4}$ , N(di-alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, grupo heterocíclico o alcoxi  $C_{1-12}$  opcionalmente interrumpido por un átomo de O y opcionalmente sustituido por OH o  $NH_2$ ; o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo piridinil o quinolinil;
3. cuando R es un radical de fórmula (a), cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es H; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo, etilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un alcoxi  $C_{1-12}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno; alcoxi  $C_{1-15}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno y opcionalmente sustituido por OH,  $NH_2$ , halógeno (por ejemplo  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ), o mediante o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; mono(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; di(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ -carbono;
4. cuando R es un radical de fórmula (a), cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es de fórmula  $-(CH_2)_6-NHR_v$  en donde  $R_v$  es hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-6}$ , por ejemplo alquilo  $C_{1-4}-OCH_3$ ; alquilo  $C_{1-4}-NH$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}-N$ (di-alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, por ejemplo alquilo  $C_{1-4}-N(CH_3)_2$  y o es 1 o 2; y  $R_e$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;
5. cuando R es un radical de fórmula (a), cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es de fórmula  $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$ , en donde cada uno de  $R_x$  y  $R_y$ , independientemente, es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y p es 2, 3 o 4;
6. cuando R es un radical de fórmula (a),  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-15}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno y opcionalmente sustituido por un OH;
7. cuando R es un radical de fórmula (a),  $R_e$  es hidrógeno;
8. cuando R es un radical de fórmula (a),  $R_1$  está en la posición 7;
9. cuando R es un radical de fórmula (a),  $R_2$  es H; halógeno, por ejemplo Cl; o alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo;
10. cuando R es un radical de fórmula (a), n es 1;
11. cuando R es un radical de fórmula (a), cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por halógeno, o alcoxi  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen un residuo heterocíclico, por ejemplo piperazinil o pirrolidinil, opcionalmente sustituido por un alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo en el átomo de N del anillo, por ejemplo N-metil piperazinil;
12. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y cada uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  independientemente, es hidrógeno; o alquilo  $C_{1-6}$ ;
13. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo; alqueno  $C_{2-6}$ ; o  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen un residuo heterocíclico;
14. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y  $R_2$  es hidrógeno o halógeno, por ejemplo Cl;
15. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y el anillo B contiene hidrógeno o halógeno en la posición 4;
16. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene dos átomos de N en las posiciones 5 y 8, y  $R_2$  es H; halógeno, por ejemplo Cl; o OH;
17. cuando R es un radical de fórmula (a), el anillo A contiene dos átomos de N en las posiciones 5 y 8, y cada uno de  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, es H; o alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo;
18. R es un radical de fórmula (d);

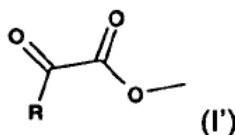
19. cuando R es un radical de fórmula (b), (c) o (d), cada uno de  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es H; o alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo metilo;

20. cuando R es un radical de fórmula (b), (c) o (d), cada uno de  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, es H; o alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R_3$  y  $R_4$ , forman junto con el átomo de N al cual se unen un residuo heterocíclico;

21. cuando R es un radical de fórmula (b), (c) o (d),  $R_2$  es H; o halógeno, por ejemplo Cl;

22. cuando R es un radical de fórmula (d), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5 y  $R_2$  es H; halógeno, por ejemplo Cl.

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I')

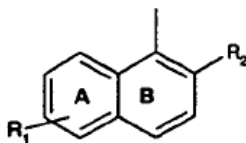


en donde R es como se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (I'')



en donde  $R''$  es



en donde

$R_1$  y  $R_2$  son como se definen anteriormente,

el anillo A contiene uno o dos átomos de nitrógeno en las posiciones 5, 6 o 8, y

el anillo B puede ser sustituido por un halógeno en la posición meta vis-a-vis  $R_2$ ;

con las condiciones de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como se indica anteriormente;

y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula (I) resultante, obtenido en la forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

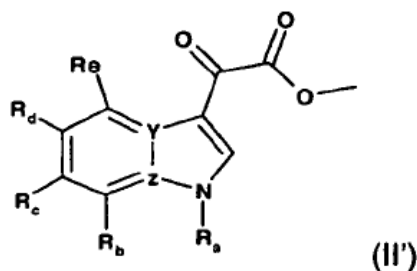
Los procesos convenientemente se pueden realizar en la presencia de una base fuerte, por ejemplo t-BuOK, por ejemplo como se revela en WO02/38561, WO2005/068454 y WO2005/068455, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia, y como se ilustran en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I') y (I'') se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como se revela en WO02/38561 o WO 03/08259, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia, y como se ilustran en los Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I') y (I'') se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como se revela en WO02/38561 o WO 03/08259, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia, y como se ilustran en los Ejemplos.

Adicionalmente se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II), proceso que comprende la reacción de un compuesto

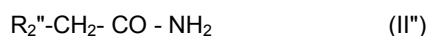
de fórmula (II')



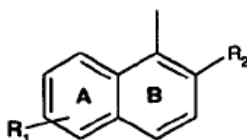
en donde  $R_a$  a  $R_e$ , Y y Z son como se definen anteriormente,

con la condición que cuando Z o Y sean un átomo de nitrógeno, entonces  $R_a$  es hidrógeno

5 con un compuesto de fórmula (II'')



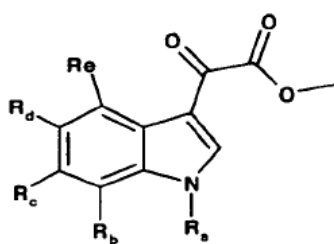
en donde  $R_2''$  es



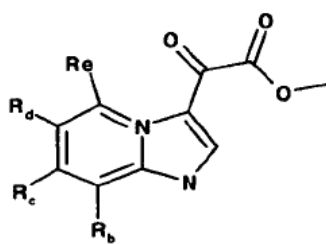
en donde  $R_1$  y  $R_2$ , el anillo A y el anillo B son como se definen anteriormente,

10 y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula (II) resultante, obtenido en la forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

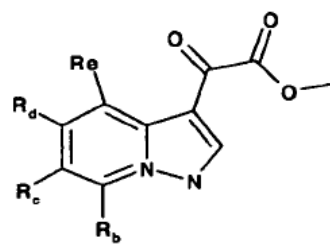
En la presente divulgación se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa), (IIb) y (IIc), proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIa'), (II'b) o (II'c), respectivamente,



(IIa')



(II'b)



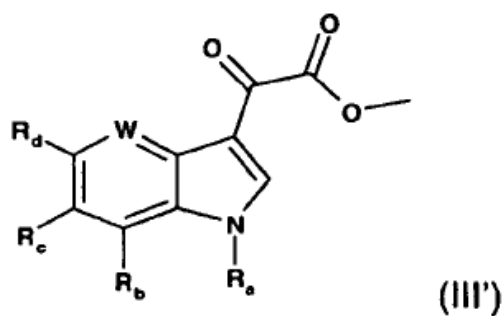
(II'c)

15 con un compuesto de fórmula (II'') como se define de ahora en adelante y,

cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula (IIa), (IIb) y (IIc) resultante, obtenido en la forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

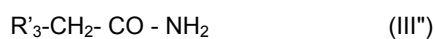
En incluso otra modalidad de la invención se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (III), proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III')



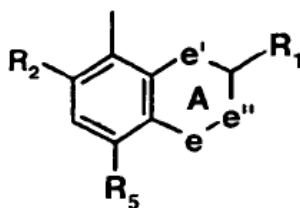


en donde  $R_a$  a  $R_d$  y  $W$  son como se definen anteriormente,

con un compuesto de fórmula (III'')



5 en donde  $R'_3$  es



en donde

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_5$  son como se definen anteriormente,

$e$ ,  $e'$  y  $e''$  son como se definen anteriormente y el anillo  $A$  es un anillo aromático,

10 y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula (III') resultante, obtenido en la forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

En la medida en que la producción de los materiales iniciales particularmente no se describe, los compuestos se conocen o se pueden preparar análogamente con métodos conocidos en la técnica o como se describe en lo sucesivo.

15 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención sin ninguna limitación.

RT = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

DMF = dimetilformamida

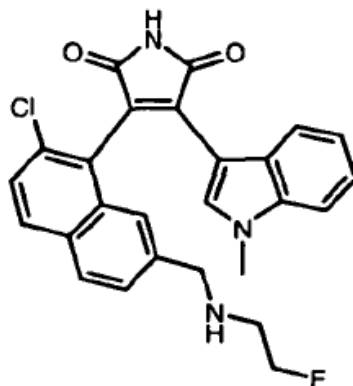
EtOAc = acetato de etilo

20 KOtBu = butóxido de potasio terciario

FCC = cromatografía de columna instantánea

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

TLC = cromatografía de capa delgada

**Ejemplo-Referencia 1: 3-{2-Cloro-7-[(2-fluoro-etilamino)-metil]-naftalen-1-il}-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona**

Se adiciona ácido trifluoroacético (0.5 ml) a RT bajo una atmósfera de argón a una solución de terbutil éster del ácido 7 -cloro-8-[4-(1- metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-naftalen-2-il-metil)-(2-fluoro-etil)-carbámico (118 mg, 0.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Después de 1 h a RT, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para producir el compuesto base como su sal de trifluoroacetato. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 2.45 - 3.10 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22 - 4.28 (br m, 2H), 4.48 - 4.64 (m, 2H), 6.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.46 - 6.50 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 - 8.18 (m, 3H), 9.0 - 9.3 (br, 2H). ES+-MS: 462, 464 [M + H + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. ES--MS: 460, 462 [M - H]<sup>-</sup>.

Preparación del ter-butil éster del ácido {7-cloro-8-[4-(1-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-naftalen-2-ilmometil)-(2-fluoro-etil)-carbámico

Ter-butil éster del ácido (8-carbamoilmetil-7-cloro-naftalen-2-ilmetil)-(2-fluoro-etil)-carbámico (80 mg, 0.20 mmol) y metil éster del ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (57 mg, 0.26 mmol) se disuelven bajo una atmósfera de argón en THF seco (4 ml). Se adiciona el tamiz molecular activado 3Å (100 mg). Después de 10 minutos a RT, se adiciona en una porción una solución de KOtBu 1.0 M en THF (0.61 ml, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se vierte en una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El residuo se utiliza directamente en la siguiente reacción. ES+-MS: 579.2, 580.5 [M + H + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. ES--MS: 560.2, 561.5 [M - H]<sup>-</sup>.

Preparación de ter-butil éster del ácido (8-carbamoilmetil-7-cloro-naftalen-2-ilmetil)-(2-fluoro-etil)-carbámico

Se adicionó carbonil diimidazol (95 mg, 0.58 mmol) a RT bajo una atmósfera de argón a una solución de ácido (7-{[ter-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (210 mg, 0.53 mmol) en DMF (2.0 ml). Después de 2 h a RT, se adiciona amoníaco acuoso concentrado (4.3 ml), y la mezcla se agita durante 15 minutos a RT. La emulsión se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el residuo se purifica por FCC (EtOAc) para producir el compuesto base. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 1.38 + 1.46 (2 x br s, 9H), 3.3 - 3.6 (br m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.40 - 4.65 (br m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.02 (br s, NH), 7.42 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (br m, 3H), 7.80 - 7.90 (br m, 2H), 7.95 (br d, J = 9 Hz, 1H). ES+-MS: 412.3, 414.2 [M + H + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. ES--MS: 393.3, 395.3 [M - H]<sup>-</sup>.

Preparación del ácido (7-{[ter-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético

Una solución acuosa de NaOH (2 M, 0.59 ml, 1.17 mmol) se adicionó a RT bajo una atmósfera de argón a una solución de etil éster del ácido (7-{[ter-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (249 mg, 0.59 mmol) en dioxano (2.7 ml). La mezcla ligeramente turbia se vuelve clara, mediante la adición de 6 gotas de MeOH. Después de calentar a 45 °C, durante 2.5 h, el análisis de HPLC indicó el consumo completo del material inicial. La eliminación del solvente produjo un residuo, el cual se recogió en agua. Después de acidificar a pH 4 mediante la adición de HCl 1M, la mezcla fue extraída con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa. ES+-MS: 413.3, 415.5 [M + H + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. ES--MS: 394.2, 396.2 [M - H]<sup>-</sup>.

Preparación del etil éster del ácido (7-{[ter-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético

Ter-butiloxycarbonil anhídrido (135 mg, 0.62 mmol) se adiciona a RT a una solución de etil éster del ácido 7-[[2-fluoro-etil]-amino]-metil]-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (200 mg, 0.62 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml). Después de agitar a RT durante 2 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. La eliminación del solvente produjo el producto de reacción crudo, el cual se purificó por FCC (EtOAc / hexanos 3:2) para proveer el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.29 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 1.48 + 1.55 (2 x br s, 9H), 3.40 - 3.62 (br m, 2H), 4.18 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.40 - 4.70 (br m, 2H), 4.72 (br s, 2H), 7.35 - 7.48 (br m, 1H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H). ES+-MS: 441.3, 443.6  $[\text{M} + \text{H} + \text{H}_2\text{O}]^+$ .

#### Preparación del etil éster del ácido (7-[[2-fluoro-etil]-amino]-metil]-2-cloro-naftalen-1-il)-acético

Se adiciona bajo una atmósfera de argón 2-fluoroetilamina clorhidrato (94 mg, 0.94 mmol) a una solución de etil éster del ácido (2-cloro-7-formil-naftalen-1-il)-acético (200 mg, 0.72 mmol) en 7.6 ml de THF. Se adiciona trietilamina (0.13 ml, 0.94 mmol), y la mezcla se agita a RT durante 18 h, antes se adicionan una solución de cianoborohidruro de sodio (50 mg, 0.80 mmol) en MeOH (2.0 ml) y ácido acético glacial (0.21 ml, 3.61 mmol). Después de agitar a RT durante 1 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH 8 mediante la adición de una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  1 M. La extracción con EtOAc, lavado con salmuera, secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y la eliminación del solvente produce el producto de reacción crudo. La purificación por FCC (EtOAc / MeOH 9:1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.26 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.19 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.52 - 4.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H). ES+-MS: 324.2, 326.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Preparación de etil éster del ácido (2-cloro-7-formil-naftalen-1-il)-acético

El etil éster del ácido (2-cloro-7-ciano-naftalen-1-il)-acético (5.53 g, 20.20 mmol) se disuelve en una mezcla de agua (70 ml), piridina (130 ml) y ácido acético glacial (70 ml). Se adicionan a RT hipofosfito de sodio (17.13 g, 161.62 mmol) y níquel Raney (13 g). La mezcla de reacción se calienta a 100°C, durante 1 h., el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se enfría a RT, se filtra a través de Celite y se concentra en un rotavapor. El residuo se recoge en HCl acuoso 2M. La extracción con EtOAc, la eliminación del solvente y la purificación por FCC (hexano/EtOAc 5:1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.28 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.22 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). ES--MS: 275.3, 277.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-7-ciano-naftalen-1-il)-acético

Etil éster del ácido (2-cloro-7-trifluorometanosulfonilo-oxi-naftalen-1-il)-acético (9.30 g, 23.43 mmol) se disuelve en DMF (80 ml) bajo una atmósfera de argón. Se adicionan paladio (0) tetrakis(trifenilfosfano) (1.08 g, 0.9375 mmol) y cianuro de zinc(II) (5.50 g, 46.87 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 125 °C. Después de 1 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. La suspensión se enfría a RT y se vierte en agua. Después de agitar durante 15 minutos, la filtración y concentración produce el producto de reacción crudo. La purificación por FCC (hexano / EtOAc 4 :1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.26 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.62 - 7.66 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). ES+-MS: 274.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-7-trifluorometanosulfonilo-oxi-naftalen-1-il)-acético

Etil éster del ácido (2-cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)-acético (8.03 g, 30.33 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en piridina (60 ml). Después de enfriar a 0°C, se adiciona gota a gota ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (5.50 ml, 33.36 mmol) durante 15 minutos. Después de agitar a 0°C, durante 15 minutos y a RT durante 1 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se vierte en solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  1M. Después de la extracción con EtOAc, el lavado con salmuera y el secado de la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , la concentración produce el producto de reacción crudo. La purificación por FCC (hexano/EtOAc 4:1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.13 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (d, J = 11 Hz, 1H). ES+-MS: 414.2, 416.0, 397.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)-acético

Etil éster del ácido (2-cloro-7-metoxi-naftalen-1-il)-acético (12.0 g, 43.10 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20.7 g, 56.04 mmol) se disuelven bajo una atmósfera de argón en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (240 ml). La mezcla de reacción se enfría a -78 °C y una solución de  $\text{BBr}_3$  1M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (108 ml, 107.77 mmol) se adiciona durante 30 minutos. Después de agitar a -78 °C, durante 15 minutos y a RT durante 1 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. Una solución acuosa sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (8 ml) se adiciona cuidadosamente. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. La purificación por FCC (hexano/EtOAc 4:1 a 3:2) produce el

compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.51 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.28 - 6.36 (br, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.48 - 7.49 (m, 1H), 7.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10 Hz, 1H). ES<sup>+</sup>-MS: 265.2, 267.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-7-metoxi-naftalen-1-il)-acético

- 5 Una mezcla del etil éster del ácido [2-cloro-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-(1E/Z)-ilideno]-acético y de etil éster del ácido (2-cloro-7-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-acético (26.82 g, 95.52 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en dioxano (280 ml). Se adiciona 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ, 47.70 g, 210.16 mmol), y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 h. el análisis de TLC indica la conversión completa del material inicial. Después de enfriar a RT, la adición de MeOH suministra la mezcla de reacción homogénea. Se adiciona silica  
10 gel (250 g), y el solvente se retira mediante evaporación rotatoria. La purificación por FCC (hexano/EtOAc 9:1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.24 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 10 Hz, 1H). ES<sup>+</sup>-MS: 279.2, 281.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-7-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-acético

- 15 El etil éster del ácido (2-cloro-1-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético (42.7 g, 142.9 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en piridina (250 ml). Se adiciona ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (30.7 ml, 185.8 mmol) durante 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 25 °C con enfriamiento ocasional con un baño de hielo. Después de que la adición se completa, la mezcla de reacción se calienta a 50 °C, durante 2 h. el análisis de TLC indica la conversión completa del material inicial. Se adiciona cuidadosamente HCl acuoso 2M (100  
20 ml), y a continuación la mezcla de reacción se concentra a sequedad en el rotavapor. El residuo se recoge en HCl acuoso 2M (100 ml) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. La purificación por FCC (EtOAc) produce el compuesto base. ES<sup>+</sup>-MS: 281.2, 283.2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (2-cloro-1-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético

- 25 Una solución de EtOAc (16.1 ml, 164.48 mmol) en THF (250 ml) se adiciona lentamente bajo una atmósfera de argón a -78 °C, a una solución de litio diisopropilamina (preparada a partir de 23.3 ml de diisopropilamina (164.48 mmol) y 102.8 ml de n-BuLi 1.6 M en hexano (164.48 mmol) en THF (250 ml). Después de agitar a -78 °C, durante 30 minutos, una solución de 2-cloro- 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (31.5 g, 149.53 mmol) en THF (250 ml) se adiciona lentamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78 °C, durante 1 h. el análisis de TLC indica la conversión completa del material inicial. Una solución sat. acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 ml) se adiciona  
30 cuidadosamente a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla se calienta a RT. La capa orgánica se separa, se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. Después del secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el solvente se elimina. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 4:1) produce el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.27 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.18 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 1H), 7.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.19 (m, 1H). ES<sup>+</sup>-MS: 281.3, 283.3 [M + H -  $\text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup>.  
35

#### Preparación de la 2-Cloro-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

- Una solución de 7-Metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (25.6 g, 145.28 mmol) en THF (300 ml) se adiciona lentamente bajo una atmósfera de argón a -78 °C, a una solución de litio diisopropil amina en THF (300 ml; preparada a partir de 22.6 ml de diisopropilamina (160 mmol) y 100 ml de 1.6 M n-BuLi en hexano (160 mmol)).  
40 Después de 30 minutos a -78 °C, una solución de para-tolilsulfonil cloruro (30.5 g, 159.8 mmol) en THF (300 ml) se adiciona durante 20 minutos. El baño de enfriamiento de hielo seco se elimina, y la mezcla de reacción se deja alcanzar RT. Después de 1 h, el análisis de TLC indica el consumo completo del material inicial. Una solución sat. acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) se adiciona, y la mezcla se agita a RT durante 15 minutos. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. La purificación por FCC (hexano / EtOAc 3:1) produce  
45 el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.32 - 2.52 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 4.52 - 4.58 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.48 (m, 1H). ES<sup>+</sup>-MS: 211.3, 213.3 [M + H]<sup>+</sup>.

- 50 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo-Referencia 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados y omitiendo las etapas de protección/desprotección en los casos dónde ambos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4 \neq \text{H}$ , se pueden obtener como Ejemplos-Referencia los compuestos de fórmula A, en donde  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_d$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son como se indican en la siguiente Tabla 1, y  $\text{R}_e$  es H,:

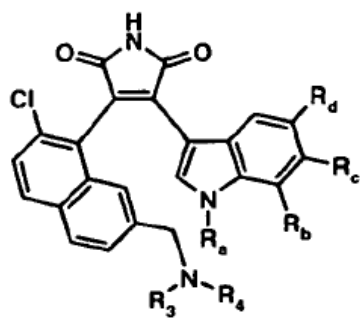
**A**

Tabla 1

|    | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                                              | R <sub>a</sub>  | R <sub>b</sub>  | R <sub>c</sub>  | R <sub>d</sub>  | MS                  |
|----|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 2. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>F                        | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H               | MH <sup>+</sup> 477 |
| 3. | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>F                        | H               | CH <sub>3</sub> | H               | H               | MH <sup>+</sup> 463 |
| 4. | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>F                        | H               | H               | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 463 |
| 5. | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>F                        | H               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 463 |
| 6. | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>F                        | H               | H               | H               | H               | MH <sup>+</sup> 449 |
| 7. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>) | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H               | MH <sup>+</sup> 485 |
| 8. | H               | CH <sub>2</sub> CH(<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>) | CH <sub>3</sub> | H               | H               | H               | MH <sup>+</sup> 471 |

(continuación)

|     | R <sub>3</sub>                                                                         | R <sub>4</sub>                                      | R <sub>a</sub>                                            | R <sub>b</sub>                                                                     | R <sub>c</sub>   | R <sub>d</sub>  | MS                  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| 9.  | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 489 |
| 10. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 475 |
| 11. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | H                                                         | CH <sub>3</sub>                                                                    | H                | H               | MH <sup>+</sup> 475 |
| 12. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | H                                                         | H                                                                                  | CH <sub>3</sub>  | H               | MH <sup>+</sup> 475 |
| 13. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | H                                                         | H                                                                                  | H                | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 475 |
| 14. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OCH <sub>3</sub> | H                                                         | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 461 |
| 15. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>2</sub> CH=<br>CH <sub>2</sub>              | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 471 |
| 16. | H                                                                                      | CH <sub>2</sub> CH=<br>CH <sub>2</sub>              | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 457 |
| 17. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH(CH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> )             | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 471 |
| 18. | H                                                                                      | CH(CH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> )             | CH <sub>3</sub>                                           | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 457 |
| 19. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | H                | H               | MH <sup>+</sup> 560 |
| 20. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | (N)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-(C) |                                                                                    | H                | H               | MH <sup>+</sup> 487 |
| 21. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                     | H                                                         | CH <sub>3</sub>                                                                    | H                | H               | MH <sup>+</sup> 500 |
| 22. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                                     | H                                                         | H                                                                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 486 |
| 23. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 519 |
| 24. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 491 |
| 25. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>3</sub>                                                                   | CH <sub>3</sub>  | H               | MH <sup>+</sup> 475 |
| 26. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 475 |
| 27. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                    |                  | H               | MH <sup>+</sup> 485 |
| 28. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | CHCHCHCH                                                                           |                  | H               | MH <sup>+</sup> 481 |
| 29. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 505 |
| 30. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | H                | H               | MH <sup>+</sup> 518 |
| 31. | CH <sub>3</sub>                                                                        | CH <sub>3</sub>                                     | H                                                         | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                | H               | MH <sup>+</sup> 549 |

(continuación)

|     | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | R <sub>a</sub>                                      | R <sub>b</sub>                                                                       | R <sub>c</sub>                                                                        | R <sub>d</sub> | MS                  |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| 32. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | CH <sub>2</sub> N(H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                 | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 518 |
| 33. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | CH <sub>2</sub> N(H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 531 |
|     |                 |                 |                                                     |                                                                                      |                                                                                       |                |                     |
| 34. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 572 |
| 35. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>   | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 546 |
| 36. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 474 |
| 37. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 460 |
| 38. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | H                                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                     | H              | MH <sup>+</sup> 504 |
| 39. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | H                                                                                    | OCH <sub>3</sub>                                                                      | H              | MH <sup>+</sup> 460 |
| 40. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>    | H                                                                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 488 |
| 41. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>   | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 562 |
| 42. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH                | H                                                                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 501 |
| 43. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>    | OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 518 |
| 44. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH                                 | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 518 |
| 45. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH | H                                                                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 502 |
| 46. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>     | H                                                                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 473 |
| 47. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 489 |
| 48. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                     | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                   | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 518 |
| 49. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                                                   | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 492 |
| 50. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 528 |
| 51. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCF <sub>3</sub>                                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 514 |
| 52. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCHF <sub>2</sub>                                                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 510 |
| 53. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                   | H                                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H              | MH <sup>+</sup> 534 |
| 54. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 490 |
| 55. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                    | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 490 |
| 56. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                     | H                                                                                     | H              | MH <sup>+</sup> 446 |

(continuación)

|     | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | R <sub>a</sub>                                                                        | R <sub>b</sub>                                                                                      | R <sub>c</sub>                                                                        | R <sub>d</sub>  | MS                  |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 57. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                  | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 534 |
| 58. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH<br>2CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>               | H                                                                                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 517 |
| 59. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 534 |
| 60. | H               | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | H                                                                                                   | OCH <sub>3</sub>                                                                      | H               | MH <sup>+</sup> 446 |
| 61. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 503 |
| 62. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH               | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 562 |
| 63. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | H                                                                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 548 |
| 64. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                    | H                                                                                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 474 |
| 65. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH<br>2CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>              | OCH <sub>3</sub>                                                                                    | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 562 |
| 66. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O<br>H               | H                                                                                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 518 |
| 67. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 3-quinolinil                                                                          | H                                                                                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 557 |
| 68. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 562 |
| 69. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 518 |
| 70. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                                       | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH                                                | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 532 |
| 71. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O<br>CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                                                     | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 546 |
| 72. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH<br>2CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>              | H                                                                                                   | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 532 |
| 73. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                      | CH <sub>3</sub>                                                                                     | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 502 |
| 74. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O                                 | CH <sub>3</sub>                                                                       | H               | MH <sup>+</sup> 562 |
| 75. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                   | CH <sub>3</sub>                                                                       | H               | MH <sup>+</sup> 518 |
| 76. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                  | H                                                                                     | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 562 |
| 77. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                   | H                                                                                     | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 518 |
| 78. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | H                                                                                                   | Cl                                                                                    | H               | MH <sup>+</sup> 464 |
| 79. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | H                                                                                                   | H                                                                                     | Cl              | MH <sup>+</sup> 464 |
| 80. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                                     | C(O)OCH <sub>3</sub>                                                                                | H                                                                                     | H               | MH <sup>+</sup> 488 |



(continuación)

|     | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | R <sub>a</sub>                                    | R <sub>b</sub>                                                                     | R <sub>c</sub>                                                                        | R <sub>d</sub>   | MS                  |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| 81. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 504 |
| 82. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 504 |
| 83. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                   | H                | MH <sup>+</sup> 490 |
| 84. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O<br>H                              | H                | MH <sup>+</sup> 518 |
| 85. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | H                                                                                  | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 572 |
| 86. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>                                   | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 516 |
| 87. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | Cl                                                                                 | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 464 |
| 88. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                     | H                | MH <sup>+</sup> 518 |
| 89. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                | MH <sup>+</sup> 562 |
| 90. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>3</sub>                                                                   | H                                                                                     | OCH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 490 |
| 91. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | H                                                                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                      | OCH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 490 |
| 92. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | O CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-metil-piperazin-1-il)                         | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 556 |
| 93. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 548 |
| 94. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> )                              | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 503 |
| 95. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | O CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-imidazol-1-il)                                | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 540 |
| 96. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-imidazol-1-il) | H                                                                                  | H                                                                                     | H                | MH <sup>+</sup> 524 |
| 97. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | OCH <sub>3</sub>                                                                      | H                | MH <sup>+</sup> 534 |
| 98. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                                                                                     | CH <sub>3</sub>  | MH <sup>+</sup> 578 |
| 99. | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                   | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O<br>H                              | H                | MH <sup>+</sup> 532 |
| 100 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OH               | H                | MH <sup>+</sup> 534 |
| 101 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub>  | MH <sup>+</sup> 532 |
| 102 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | MH <sup>+</sup> 576 |
| 103 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                 | OCH <sub>3</sub>                                                                   | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                | MH <sup>+</sup> 578 |

(continuación)

|     | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | R <sub>a</sub>                                                           | R <sub>b</sub>                                                                     | R <sub>c</sub>                                                                                          | R <sub>d</sub>                  | MS                  |
|-----|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 104 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                                                                          | H                                                                                  | OCH <sub>3</sub><br>OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                   | H                               | MH <sup>+</sup> 534 |
| 105 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                       | H                               | MH <sup>+</sup> 518 |
| 106 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | CH <sub>3</sub>                                                                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                   | H                               | MH <sup>+</sup> 562 |
| 107 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>3</sub>                                                                   | H                                                                                                       | F                               | MH <sup>+</sup> 478 |
| 108 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | H                                                                                                       | F                               | MH <sup>+</sup> 522 |
| 109 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                                                                                                       | F                               | MH <sup>+</sup> 566 |
| 110 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub> | H                               | MH <sup>+</sup> 576 |
| 111 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                          | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O CH <sub>3</sub> | H                               | MH <sup>+</sup> 590 |
| 112 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                          | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub><br>C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O H               | H                               | MH <sup>+</sup> 576 |
| 113 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH<br>2CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                                                                                                       | Cl                              | MH <sup>+</sup> 684 |
| 114 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>3</sub>                                                                   | H                                                                                                       | Cl                              | MH <sup>+</sup> 494 |
| 115 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                         | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | H                                                                                                       | Cl                              | MH <sup>+</sup> 596 |
| 116 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                                                                                                       | Cl                              | MH <sup>+</sup> 582 |
| 117 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | H                                                                                                       | Cl                              | MH <sup>+</sup> 538 |
| 118 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                          | H                                                                                  | OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O<br>CH <sub>3</sub>                                  | H                               | MH <sup>+</sup> 546 |
| 119 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                       | CH <sub>3</sub>                                                                    | H                                                                                                       | H                               | MH <sup>+</sup> 488 |
| 120 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       | H                                                                                  | H                                                                                                       | H                               | MH <sup>+</sup> 488 |
| 121 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                       | CH <sub>3</sub>                                                                    | H                                                                                                       | H                               | MH <sup>+</sup> 502 |
| 122 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                       | OCH <sub>3</sub>                                                                   | H                                                                                                       | H                               | MH <sup>+</sup> 504 |
| 123 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H                                                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 576 |
| 124 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  | H                                                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 532 |
| 125 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                                                        | OCH <sub>3</sub>                                                                   | H                                                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 488 |
| 126 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                       | H                                                                                  | H                                                                                                       | CH <sub>3</sub>                 | MH <sup>+</sup> 488 |

(continuación)

|     | R <sub>3</sub>          | R <sub>4</sub>  | R <sub>a</sub>                     | R <sub>b</sub> | R <sub>c</sub>  | R <sub>d</sub> | MS                  |
|-----|-------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 127 | CH <sub>3</sub>         | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | H              | CH <sub>3</sub> | H              | MH <sup>+</sup> 488 |
| 128 | C(O)<br>CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                    | H              | H               | H              | MH <sup>+</sup> 472 |
| 129 | C(O)<br>CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H                                  | H              | H               | H              | MH <sup>+</sup> 458 |

**Ejemplo-Referencia 130: 3-(2-cloro-7-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-imidazol[1,2-a]piridin-3-il-pirrol-2,5-diona**

Preparación de la {2-(2-Cloro-7-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-acetamida}: se revela en WO2005/068454 (ejemplo 1). Adición al metil éster del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-oxo- acético como se revela en Ejemplo-Referencia 1.

Seguendo los procedimientos del Ejemplo-Referencia 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener como los Ejemplos-Referencia los compuestos de fórmula B en donde R<sub>b</sub>' y R<sub>c</sub>' son como se indican en la siguiente Tabla 2;

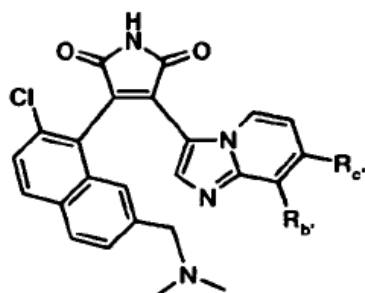
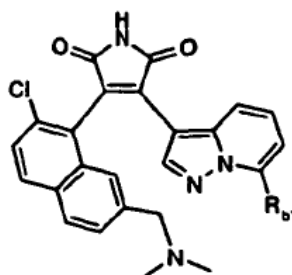
**B**

Tabla 2

|     | R <sub>b</sub> ' | R <sub>c</sub> ' | MS                  |
|-----|------------------|------------------|---------------------|
| 130 | H                | H                | MH <sup>+</sup> 432 |
| 131 | CH <sub>3</sub>  | H                | MH <sup>+</sup> 446 |
| 132 | H                | CH <sub>3</sub>  | MH <sup>+</sup> 446 |

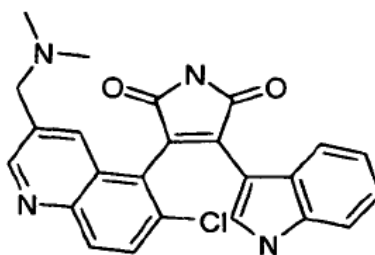
Seguendo los procedimientos del Ejemplo-Referencia 130, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener como los Ejemplos Referencia, los compuestos de fórmula C en donde R<sub>b</sub>' es como se indicó en la Tabla 3 a continuación:



C

Tabla 3

|     | R <sub>b</sub>  | MS                  |
|-----|-----------------|---------------------|
| 133 | H               | MH <sup>+</sup> 432 |
| 134 | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 446 |

**Ejemplo 135: 3-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona**

5

A una solución de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-acetamida (100 mg, 0.36 mmol) y metil éster del ácido (1H-indol-3-il)-oxo- acético (110 mg, 0.54 mmol) en THF anhidro se le adicionó gota a gota una solución 1M de *t*-BuOK en THF (1.8 mL) bajo una atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción de color rojo profundo resultante se agitó durante 30 min. a 0 °C, se vertió en una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido de color naranja. La purificación mediante cromatografía de exclusión molecular (Sephadex LH-20, MeOH proporcionó el compuesto base como un sólido de color naranja (88.3 mg, 0.205 mmol, 57%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 11.88 (bs, 1H), 11.25 (bs, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (AB-sistema: δA = 3.48 (d, *J*<sub>AB</sub> = -13.2 Hz, 1H), δB = 3.25 (d, *J*<sub>AB</sub> = -13.2 Hz, 1H)), 1.78 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 431 (M(C<sub>24</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de la 2-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-acetamida**

Una solución de metil éster del ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)- acético (462 mg, 1.58 mmol) en una mezcla de metanol (4 mL) y amoníaco líquido (20 mL) se agitó durante 4 días en un autoclave a temperatura ambiente. Después de la evaporación cuidadosa del amoníaco, el solvente remanente se evaporó *in vacuo* para proveer el compuesto base como un sólido de color marrón pálido (413 mg, 1.48 mmol, 94 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (bs, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (bs, 2H), 2.23 (bs, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 278 (M(C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del metil éster del ácido (6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)- acético**

A una solución de metil éster del ácido de (3-bromometil-6-cloro-quinolin-5-il)- acético (500 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 mL) se le adicionó una solución de dimetilamina al 33 % en etanol (547 mL, 3.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, seguido por la eliminación de los solventes *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (silica gel, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100 : 0 a 90 : 10) para

proveer el compuesto base como un sólido de color violeta (424 mg, 1.45 mmol, 95 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):  $\delta$  = 8.89 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.24 (bs, 6H). MS (ES $^+$ ): 293 (M(C<sub>15</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H) $^+$ .

#### Preparación del metil éster del ácido (3-Bromometil-6-cloro-quinolin-5-il)- acético

- 5 A una solución de metil éster del ácido (6-cloro-3-metil-quinolin-5-il)- acético (1.70 g, 6.81 mmol) en tetraclorometano (140 mL) se adicionó N-bromosuccinimida (1.28 g, 6.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, durante 1 h bajo irradiación simultánea por una lámpara UV a 300 W. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano/EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) para proveer el compuesto base como un polvo de color blanco (1.34 g, 4.1 mmol, 60 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). MS (ES $^+$ ): 328 (M(C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>)+H) $^+$ .
- 10

#### Preparación del metil éster del ácido (6-Cloro-3-metil-quinolin-5-il)- acético

- 15 A una solución de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)quinolina (4.11 g, 13.3 mmol) en metanol anhidro (35 mL) se le adicionó una solución al 30 % de NaOMe en metanol (10.7 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución de color marrón resultante se calentó durante 4 h a 70 °C. Después de enfriar a 0 °C, se adicionó cuidadosamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (7 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 1 h a 70 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se hizo básica (pH = 9) con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae tres veces con TBDM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano/EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) proporcionó el compuesto base como un polvo de color blanco (2.22 g, 8.90 mmol, 67%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS (ES $^+$ ): 250 (M(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>)+H) $^+$ .
- 20

#### Preparación de la 6-Cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)quinolina

- 25 A una suspensión de CuCl<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O (5.23 g, 30.1 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le adicionó *t*-butilnitrito (5.52 mL, 37.6 mmol) y 1,1-dicloroetano (30.7 mL, 376 mmol) a 0 °C, bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 minutos, una suspensión de 6-cloro-3-metil-5-aminoquinolina (4.82 g, 24.0 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se adicionó gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, seguido por la eliminación de los volátiles *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y TBDM. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída dos veces con TBDM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, gradiente de ciclohexano / EtOAc 100 : 0 a 83 : 17) proporcionó el compuesto base como un sólido de color violeta ((4.11 g, 13.3 mmol, 53%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ES $^+$ ): 308 (M(C<sub>12</sub>H<sub>9</sub><sup>35</sup>Cl<sub>4</sub>N)+H) $^+$ .
- 30

#### Preparación de 6-Cloro-3-metil-5-aminoquinolina

- 35 A una solución de 6-cloro-3-metil-5-nitroquinolina (6.70 g, 30.1 mmol) en metanol (45 mL) se adicionó polvo de hierro (5.55 g, 99.3 mmol), seguido por la adición cuidadosa de una solución acuosa concentrada de HCl (15.6 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 1 h a 50 °C y se concentró a presión reducida utilizando un rotavapor. El residuo se disolvió en agua y se basificó (pH = 9) utilizando una solución acuosa de amoníaco al 33%. La suspensión de color marrón resultante fue extraída dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer el compuesto base como un sólido de color marrón (4.92 g, 25.5 mmol, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ES $^+$ ): 193 (M(C<sub>10</sub>Hg<sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>)+H) $^+$ .
- 40

#### Preparación de la 6-Cloro-3-metil-5-nitroquinolina

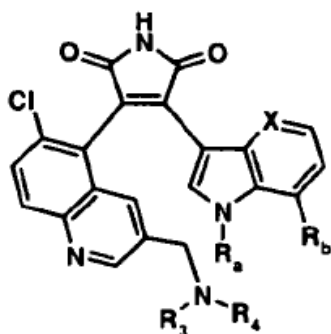
- 45 A una solución de 6-cloro-3-metilquinolina (6.3g, 35.6 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (22 mL) se le adicionó gota a gota una solución de KNO<sub>3</sub> (3.77 g, 37.2 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (22 mL) a 0 °C. Se tuvo cuidado de que la temperatura de la mezcla de reacción no subiera por encima de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y 12 h a temperatura ambiente. A continuación se vertió sobre hielo (150 g) y se basificó (pH = 10) con una solución acuosa de amoníaco al 33%. Se formó un precipitado de color amarillo oscuro, el cual se filtró completamente, se aclaró a fondo con agua y se secó *in vacuo* para proveer el compuesto base como un sólido de color marrón (7.1 g, 31.9 mmol, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K):  $\delta$  = 8.89 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.59 (s, 3H). MS (ES $^+$ ): 223 (M(C<sub>10</sub>H<sub>7</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H) $^+$ .
- 50

## Preparación de la 6-Cloro-3-metilquinolina

5 A una solución de 4-cloroanilina (9.59 g, 75.2 mmol) en dioxano (112 mL) se le adicionó una solución acuosa 6 M de HCl (180 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y una solución de 2-metil-2-propeno-1,1-diol acetato (15.5 g, 90.3 mmol) en dioxano (20 mL) se adicionó gota a gota durante 1 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de  
 10 reacción se agitó durante 2 h a 120 °C después de lo cual una alícuota se tomó y analizó mediante HPLC. Dado que todavía quedaba algo del material inicial, la mezcla de reacción se enfrió a 100 °C y se adicionó durante 1 h, otra porción de 2-metil-2-propeno-1,1-diol acetato (5.2 g, 30 mmol). Después de calentar durante 2 h a 120 °C, la mezcla de reacción se enfrió otra vez a 100 °C y se adicionó durante 1 h a 100 °C una porción final de 2-metil-2-propeno-  
 15 1,1-diol acetato (5.2 g, 30 mmol). El calentamiento se continuó durante 30 min. a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con 2-metoxi-2-metilpropano (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución de HCl 4 M (100 mL). Las fases acuosas combinadas se basificaron a pH 9 con una solución 4 M de NaOH y se extrajeron con TBME (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un aceite de color marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano / EtOAc 95 : 5) para proveer la 6-cloro-3-metilquinolina como un sólido cristalino de color marrón pálido (6.32 g, 35.6 mmol, 47%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 178 (M(C<sub>10</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClN)+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplos 136-144

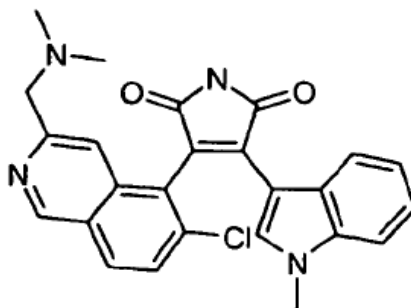
20 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 135, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener los compuestos de fórmula D, en donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son como se indican en la siguiente Tabla 4, y R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> es H.



D

Tabla 4

|      | R <sub>3</sub>                                                  | R <sub>4</sub>                       | R <sub>a</sub>  | R <sub>b</sub>  | X  | MS                  |
|------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----|---------------------|
| 136. | CH <sub>3</sub>                                                 | CH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>3</sub> | CH | MH <sup>+</sup> 445 |
| 137. | CH <sub>3</sub>                                                 | CH <sub>3</sub>                      | CH <sub>3</sub> | H               | H  | MH <sup>+</sup> 445 |
| 138. | CH <sub>3</sub>                                                 | CH <sub>3</sub>                      | H               | H               | N  | MH <sup>+</sup> 432 |
| 139. | H                                                               | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H               | H               | CH | MH <sup>+</sup> 443 |
| 140. | H                                                               | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H               | CH <sub>3</sub> | CH | MH <sup>+</sup> 457 |
| 141. | H                                                               | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H               | H               | N  | MH <sup>+</sup> 444 |
| 142. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                      | H               | H               | CH | MH <sup>+</sup> 457 |
| 143. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                      | H               | CH <sub>3</sub> | CH | MH <sup>+</sup> 471 |
| 144. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                      | H               | H               | N  | MH <sup>+</sup> 458 |

**Ejemplo 145: 3-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona**

A una solución de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acetamida (47 mg, 0.17 mmol) y metil éster del ácido (1- metil-1H-indol-3-il)-oxo- acético (56 mg, 0.26 mmol) en THF anhidro se le adicionó gota a gota una solución 1M de potasio *t*-BuOK en THF (1.8 mL) bajo una atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción de color rojo profundo resultante se agitó durante 1.5 h a 0 °C, se apagó con una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, EtOAc / agua / ácido acético 7:1:1) proporcionó el compuesto base como su sal de acetato (61 mg, 0.12 mmol, 70 %). MS (ES<sup>+</sup>): 445 (M(C<sub>25</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>CIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de la 2-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acetamida**

Una solución de metil éster del ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)- acético (515 mg, 1.76 mmol) en una mezcla de metanol (10 mL) y amoníaco líquido (10 mL) se agitó durante 16 h en un autoclave a 70 °C. Después de la evaporación cuidadosa del amoníaco, el solvente remanente se evaporó *in vacuo* para proveer el compuesto base como un sólido de color marrón (410 mg, 1.48 mmol, 84 %). MS (ES<sup>+</sup>): 278 (M(C<sub>14</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>CIN<sub>3</sub>O)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del metil éster del ácido (6-Cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)- acético**

A una solución del metil éster del ácido (3-bromometil-6-cloro-isoquinolin-5-il)- acético (500 mg, 1.52 mmol) en THF (50 mL) se le adicionó una solución de dimetilamina al 50 % en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente, seguido por la eliminación de los solventes *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 100:0 a 95:5) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo (445 mg, 1.52 mmol, 100%). MS (ES<sup>+</sup>): 293 (M(C<sub>15</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>CIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del metil éster del ácido (3-bromometil-6-cloro-isoquinolin-5-il)- acético**

A una solución del metil éster del ácido (6-cloro-3-metil-isoquinolin-5-il)- acético (1.9 g, 7.63 mmol) en tetraclorometano (190 mL) se le adicionó *N*-bromosuccinimida (1.36 g, 7.63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, durante 1 h bajo irradiación simultánea por una lámpara UV a 300 W, se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, ciclohexano / EtOAc 80:20) para proveer el compuesto base como un polvo de color blanco (1.00 g, 3.05 mmol, 40 %). MS (ES<sup>+</sup>): 328 (M(C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>CINO<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación del metil éster del ácido (6-Cloro-3-metil-isoquinolin-5-il)- acético**

A una solución de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)isoquinolina (3.3 g, 10.7 mmol) en metanol anhidro (64 mL) se le adicionó una solución al 30 % de NaOMe en metanol (9.6 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución de color marrón resultante se calentó durante 3 h a 70 °C. Después de enfriar a 0 °C, se adicionó cuidadosamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (5.7 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 1 h a 70 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se hizo básica (pH = 9) con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (sílica gel, ciclohexano / acetato de etilo 70:30) proporcionó el compuesto base como un polvo de color marrón (1.91 g, 7.63 mmol, 70 %). MS (ES<sup>+</sup>): 250 (M(C<sub>13</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>CINO<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de la 6-Cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)-isoquinolina**

A una suspensión de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (5.96 g, 35.0 mmol) en acetonitrilo (175 mL) se le adicionó *t*-butilnitrito (5.97 mL, 43.7 mmol) y 1,1-dicloroetano (35.0 mL, 437 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 minutos, se adicionó gota a gota a 0 °C una suspensión de 6-cloro-3-metil-5-aminoisoquinolina (5.62 g, 29.2 mmol) en acetonitrilo (175 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, seguido por la eliminación de los volátiles *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano/EtOAc 50:50) proporcionó el compuesto base como un polvo de color amarillo oscuro (3.3 g, 10.7 mmol, 37 %). MS (ES<sup>+</sup>): 308 ( $\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_4\text{N}) + \text{H})^+$ .

#### Preparación de la 6-Cloro-3-metil-5-aminoisoquinolina

A una solución de 6-cloro-3-metil-5-nitroisoquinolina (8.00 g, 36 mmol) en metanol (200 mL), se le adicionó polvo de hierro (6.68 g, 119 mmol), seguido por la adición cuidadosa de una solución acuosa concentrada de HCl (18 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 1 h a 50 °C y se concentró a presión reducida utilizando un rotavapor. El residuo se disolvió en agua y se basificó (pH = 9) utilizando una solución acuosa al 25% de amoníaco. La suspensión de color marrón resultante fue extraída dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer el compuesto base como un sólido de color marrón (6.09 g, 31.6 mmol, 88%). MS (ES<sup>+</sup>): 193 ( $\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2) + \text{H})^+$ .

#### Preparación de la 6-Cloro-3-metil-5-nitroisoquinolina

A una solución de 6-cloro-3-metilisoquinolina (10.0 g, 57.5 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (100 mL), se le adicionó gota a gota durante 10 min. una solución de  $\text{KNO}_3$  (6.05 g, 60 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (50 mL) a 5 °C. Se tuvo cuidado de que la temperatura de la mezcla de reacción no subiera por encima de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo (200 g) y se basificó (pH = 10) con una solución acuosa de amoníaco al 33%. Se formó un precipitado de color amarillo oscuro, el cual se filtró completamente, se aclaró a fondo con agua y se recogió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se secó *in vacuo* para proveer un sólido de color marrón pálido. La re-cristalización a partir del diclorometano/pentano proporcionó el compuesto base como cristales de color marrón pálido (9.2 g, 41.4 mmol, 72 %). MS (ES<sup>+</sup>): 223 ( $\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2) + \text{H})^+$ .

#### Preparación de 6-Cloro-3-metilisoquinolina

Durante 10 min. (4-cloro-bencil)-[2,2-dimetoxi-1-metil-eth-(Z)-ilidenol-amina (120 g, 0.496 mol) se adicionó gota a gota al ácido polifosfórico (1000 g) a 130 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó durante 3 h a 140 °C. Después de enfriar por debajo de 100 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (1 kg) y se neutralizó (pH = 7) con una solución acuosa al 33 % de NaOH. Se tuvo cuidado de que la temperatura no subiera por encima de 35 °C mediante la adición de hielo adicional. La mezcla de reacción fue extraída con diclorometano (3 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un aceite color negro. El producto crudo se purificó por destilación bulbo a bulbo (105 -110 °C, 2 mbar) para proveer el compuesto base como aceite incoloro, el cual se cristalizó en reposo (66.7 g, 0.375 mol, 76%). MS (ES<sup>+</sup>): 178 ( $\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN}) + \text{H})^+$ .

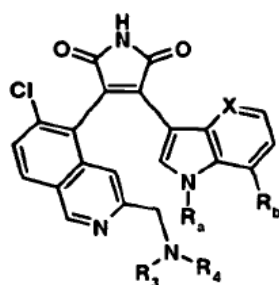
#### Preparación de la (4-Cloro-bencil)-[2,2-dimetoxi-1-metil-eth-(Z)-ilidenol-amina

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una trampa Dean Stark y enfriador de reflujo, una solución de 4-clorobencilamina (97.3 g, 0.687 mol) y 1,1-dimetoxi-propan-2-ona (89.5 g, 0.758 mol) en tolueno (300 mL) se calentó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró *in vacuo* para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (166 g, 0.687 mol, 100%). MS (ES<sup>+</sup>): 242 ( $\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_2) + \text{H})^+$ . MS (ES<sup>+</sup>): 242 ( $\text{M} + \text{H})^+$ .

### Ejemplos 146-150

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 145, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener los compuestos de fórmula E en donde  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y X son como se indican en la siguiente Tabla 5, y  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  es H.



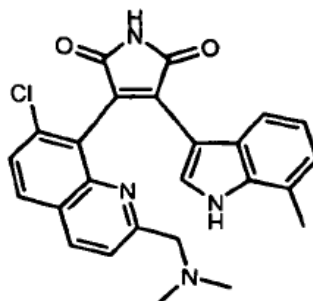


E

Tabla 5

|      | R <sub>3</sub>                                                  | R <sub>4</sub>                       | R <sub>a</sub> | R <sub>b</sub>  | X  | MS                  |
|------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|----|---------------------|
| 146. | CH <sub>3</sub>                                                 | CH <sub>3</sub>                      | H              | H               | CH | MH <sup>+</sup> 431 |
| 147. | CH <sub>3</sub>                                                 | CH <sub>3</sub>                      | H              | H               | N  | MH <sup>+</sup> 432 |
| 148. | H                                                               | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H              | H               | CH | MH <sup>+</sup> 443 |
| 149. | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |                                      | H              | H               | CH | MH <sup>+</sup> 457 |
| 150. | H                                                               | -CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H              | CH <sub>3</sub> | CH | MH <sup>+</sup> 457 |

**Ejemplo 151: 3-(7-Cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-4-(7-metil-1 H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona**



5

10

15

Se adicionó ter-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 0.60 ml, 0.60 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de metil éster del ácido (7-metil-1H-indol-3-il)-oxo- acético (65 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) y de 2-(7-cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acetamida (55 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía HPLC preparativa proporcionó el compuesto base (64 mg, 58%) como su sal de trifluoroacetato. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.90 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.69 (br s, 6H), 2.38 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 445.3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación de la 2-(7-Cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acetamida**

20

Se adicionó formamida (118 mg, 2.62 mmol, 3.35 equiv) a una solución de etil éster del ácido (7-cloro-2-dimetilaminometilquinolin- 8-il)-acético (240 mg, 0.78 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 ml). La solución se calentó a 105 °C, y a continuación se adicionó gota a gota metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.14 ml, 0.78 mmol, 1.0 equiv) durante 20 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 96 : 4 a 60 : 40) proporcionó el compuesto base (161 mg, 74%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 278.3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (7-Cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acético

Se adicionó dimetilamina (solución 5.6 M en EtOH, 0.27 ml, 1.54 mmol, 1.5 equiv) a una solución del etil éster del ácido (7-cloro-2-formil-quinolin-8-il)-acético (285 mg, 1.03 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (77 mg, 1.23 mmol, 1.2 equiv) en metanol (2 ml), inmediatamente seguido por la adición de ácido acético (308 mg, 5.13 mmol, 5.0 equiv). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el análisis de TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH = 8 con solución acuosa concentrada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 99 : 1 a 90 : 10) para proveer el compuesto base (245 mg, 78%) como un sólido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 307.3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (7-Cloro-2-formil-quinolin-8-il)-acético

Se adicionó ácido selenioso (193 mg, 1.50 mmol, 1.1 equiv) a una solución de etil éster del ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético en dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 20 y 40 minutos, se adicionaron porciones adicionales de ácido selenioso (88 mg cada una), y el calentamiento se continuó durante un total de 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) para proveer el compuesto base (292 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.18 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 278.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido (7-Cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

Ter-butil éster del ácido (7-Cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético (650 mg, 2.23 mmol) se disolvió en etanol (13 ml) saturado con gas HCl. La solución se calentó a 90 °C, durante 10 minutos. Después de enfriar, los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano : EtOAc 95 : 5 a 80 : 20) para proveer el compuesto base (372 mg, 63%) como un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 264.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del ter-butil éster del ácido (7-Cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

n-Butil litio (1.6 M en hexano, 5.3 ml, 8.52 mmol, 1.5 equiv) se adicionó a -78 °C, bajo una atmósfera de argón a una solución desgasificada de hexametil disilazida (1.38 g, 8.52 mmol, 1.5 equiv) en tolueno (16 ml). Después de agitar a -78 °C, durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos, se adicionaron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (156 mg, 0.17 mmol, 0.03 equiv) y (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (141 mg, 0.36 mmol, 0.063 equiv). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se trató gota a gota con ácido acético terbutil éster (858 mg, 7.38 mmol, 1.3 equiv). Después de agitar durante 10 minutos a -10 °C, 7-cloro-2-metil-quinolin-8-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (1.85 g, 5.68 mmol) se adicionó en una porción, y el baño de enfriamiento se retiró. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 29 °C dentro de los siguientes 30 minutos. Después de 40 minutos, el análisis de TLC indicó la formación de productos secundarios no deseados (por ejemplo ter-butil éster del ácido 4-(7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-3-oxo-butírico). La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de tolueno / EtOAc 100 : 0 a 95 : 5) para proveer el compuesto base (662 mg, 40%) como un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 292.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación 7-cloro-2-metil-quinolin-8-il éster del ácido Trifluoro-metanosulfónico

Se adicionó 2,6-Lutidina (4.43 g, 41.32 mmol, 2.5 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (3.20 g, 16.53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (65 ml). A 0 °C, se adicionó gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (5.60 g, 19.83 mmol, 1.2 equiv), y la solución resultante se agitó a 0 °C,

durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) para proveer el compuesto base (1.86 g, 35%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H). MS ( $\text{ES}^+$ ): 326 (M+H) $^+$ .

#### Preparación del 7-Cloro-2-metil-quinolin-8-ol

Ácido 7-cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico (5.50 g, 20.09 mmol) se disolvió en ácido acético (30 ml) y ácido sulfúrico (3 ml), y la solución resultante se calentó a 130 °C, durante 72 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se neutralizó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sólido. La fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 95 : 5 a 70 : 30) para proveer el compuesto base (3.20 g, 82%) como un sólido de color amarillo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 10.6 -10.1 (br, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H). MS ( $\text{ES}^-$ ): 192.2 (M-H) $^-$ .

#### Preparación del ácido 7-cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico

Se adicionó ácido 8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico (14.0 g, 58.52 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (9.20 g, 164 mmol, 2.8 equiv) en agua (136 ml) para formar una solución de color amarillo. Se adicionó una solución acuosa de hipoclorito de sodio (13%, 136 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Bajo dilución con agua (300 ml), la mezcla se filtró a través de amberlite IR-120 (H+). Después de lavar la columna con agua (2 litros), el eluyente se concentró (a - 200 ml) y se diluyó con acetona (300 ml). El precipitado se filtró completamente y se lavó con acetona para proveer el compuesto base (5.51 g, 34%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.58 (s, 3H). MS ( $\text{ES}^-$ ): 274 (M-H) $^-$ .

#### Preparación del ácido 8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico

Se adicionó oleum (18 - 24% de  $\text{SO}_3$  20 ml) a una solución de 2-metil-quinolin-8-ol (10 g, 62.8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml). Después de calentar a 65 °C, durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en 200 g de hielo picado. La suspensión se diluyó con acetona (60 ml) y se agitó durante 10 minutos, después de lo cual los sólidos se filtraron completamente. Después del lavado con acetona (3 x 60 ml) y el secado bajo alto vacío, el compuesto base (14.13 g, 94%) fue obtenido como un sólido ligeramente amarillento.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  = 9.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). MS ( $\text{ES}^+$ ): 240.2(M+H) $^+$ .

#### Ejemplos 152-164

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 151, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener los compuestos de fórmula F en donde  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$ , son como se indican en la Tabla 6 a continuación, y  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_d$ , y  $\text{R}_e$  es H.

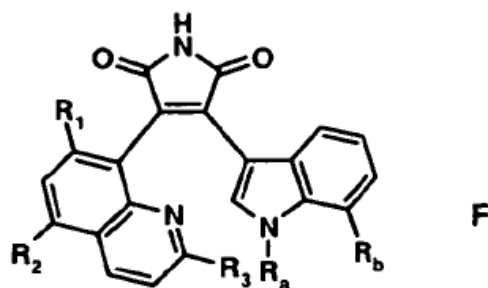
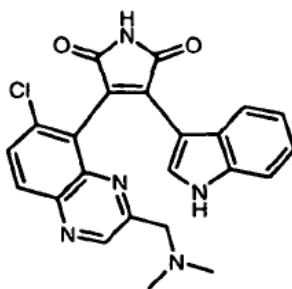


Tabla 6

|      | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                    | R <sub>a</sub>  | R <sub>b</sub>  | MS                  |
|------|----------------|----------------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 152. | H              | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 445 |
| 153. | Cl             | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 480 |
| 154. | H              | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H               | MH <sup>+</sup> 431 |
| 155. | OH             | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 461 |
| 156. | Cl             | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H               | MH <sup>+</sup> 466 |
| 157. | H              | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 445 |
| 158. | OH             | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 461 |
| 159. | Cl             | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 480 |
| 160. | OH             | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 427 |
| 161. | OH             | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H               | MH <sup>+</sup> 413 |
| 162. | Cl             | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H               | MH <sup>+</sup> 431 |
| 163. | Cl             | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 445 |
| 164. | H              | H              | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 411 |

**Ejemplo 165: 3-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona**

- 5 Se adicionó ter-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 0.86 ml, 0.86 mmol, 4.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución del metil éster del ácido (1H-indol-3-il)-oxo- acético (66 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv) y de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acetamida (60 mg, 0.22 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- 10 A continuación se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía HPLC preparativa proporcionó el compuesto base (32 mg, 27%) y 3-(3-dimetilaminometil-6-hidroxi-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona (14 mg, 12%) como sus sales de trifluoroacetato. Datos para 3-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.97 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.66 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 432.2 (M+H)<sup>+</sup>. Datos para 3-(3-dimetilaminometil-6-hidroxi-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.80 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz,
- 15

1H), 6.93 (dt, J = 7.6 / 0.9 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz), 4.58 (s, 2H), 2.67 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 414.3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de la 2-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acetamida

5 Una solución de hidróxido de litio (28 mg, 1.16 mmol, 1.2 equiv) en agua (2 ml) se adicionó a una solución del metil éster del ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)- acético (283 mg, 0.96 mmol) en dioxano (6 ml). Después de 1 hora a 50 °C, se adicionó otra porción de hidróxido de litio (28 mg en 1 ml de agua), y el calentamiento a 50 °C se continuó por otra hora. Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ES<sup>+</sup>): 280.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Se adicionó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 8 gotas) a una solución del anterior ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se adicionó una solución de carbonilo dimidazol (188 mg, 1.16 mmol, 1.2 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó amoníaco acuoso concentrado (25%, 10 ml), y después de 10 minutos a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95 : 5 a 70 : 30) para proveer el compuesto base (180 mg, 67%) como una espuma. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.02 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.7 - 4.5 (br, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.78 (br s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 279.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del metil éster del ácido (6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)- acético

20 Se adicionó dimetilamina (solución 5.6 M en EtOH, 1.0 ml, 5.6 mmol, 1.5 equiv) a una solución de metil éster del ácido (6-cloro-3-formil-quinoxalin-5-il)- acético (966 mg, 3.65 mmol) en THF anhidro (23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó una solución de NaCNBH<sub>3</sub> (275 mg, 4.37 mmol, 1.2 equiv) en metanol (6 ml), inmediatamente seguido por la adición de ácido acético (1.10 g, 18.25 mmol, 5.0 equiv). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el análisis de TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se ajustó a pH = 8 con solución acuosa concentrada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 99 : 1 a 90 : 10) para proveer el compuesto base (303 mg, 28%) como un sólido incoloro y el metil éster del ácido (6-cloro-2-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)- acético regioisomérico (48 mg, 5%). Datos para el metil éster del ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)- acético: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.80 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 294.2 (M+H)<sup>+</sup>. Datos para el metil éster del ácido (6-cloro-2-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)- acético: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 294.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del metil éster del ácido (6-cloro-3-formil-quinoxalin-5-il)- acético

35 Se adicionó ácido selenioso (645 mg, 5.00 mmol, 1.1 equiv) a una solución del metil éster del ácido (6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-il)- acético en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. Después de 60 minutos, una porción adicional de ácido selenioso (645 mg) se adicionó, y el calentamiento se continuó durante otros 60 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) para proveer el compuesto base (966 mg, 81 %). MS (ES<sup>+</sup>): 264 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del metil éster del ácido (6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-il)- acético

45 Se adicionó NaOMe (5.4 M en MeOH, 8.3 ml, 44.71 mmol, 4.5 equiv) a temperatura ambiente a una solución de 7-cloro-2-metil-8-(2,2,2-tricloro-etil)-quinoxalina (3.08 g, 9.94 mmol) en metanol (24 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, durante 3 horas. Después de enfriar a 0 °C, se adicionó ácido sulfúrico (4.7 ml) disuelto en metanol (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 70°C, durante una hora. Después de enfriar y diluir con EtOAc y H<sub>2</sub>O, la mezcla se filtró y extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 70 : 30) para proveer el compuesto base (1.14 g, 46%) como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 251.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de la 7-Cloro-2-metil-8-(2,2,2-tricloro-etil)-quinoxalina

Se adicionó cloruro dihidrato de estaño (II) (21.7 g, 96.12 mmol, 5.4 equiv) a temperatura ambiente a una solución de 7-cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina (3.98 g, 17.80 mmol) en una mezcla de EtOAc (56 ml) y etanol (28 ml).

Después de 40 minutos a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada, se filtró, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa concentrada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y concentraron *in vacuo* para proveer la 6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-ilamina, la cual se utilizó en la siguiente transformación sin purificación. MS (ES<sup>+</sup>): 194.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Se adicionó ter-butilnitrito (2.74 g, 26.60 mmol, 1.5 equiv) a una suspensión de cloruro de cobre(II) (2.86 g, 21.28 mmol, 1.2 equiv) en acetonitrilo anhidro (25 ml). Se adicionaron 1,1-dicloroetano (25.8 g, 266 mmol, 15 equiv) y una solución de 6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-ilamina (3.43 g, 17.74 mmol) en acetonitrilo anhidro (16 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, se adicionaron solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. La mezcla se filtró y extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 90 : 10) para proveer el compuesto base (3.08 g, 56%) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.71 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.77 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 310 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de la 7-Cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina

- 15 A temperatura ambiente, se adicionó 2-oxo-propionaldehído (40% solución acuosa, 3.03 ml, 20.15 mmol, 1.0 equiv) a una solución de 4-cloro-3-nitro-benzene-1,2-diamina (3.78 g, 20.15 mmol) en THF (600 ml) y HCl acuoso (5N, 9.5 ml). La mezcla se calentó a 65°C, durante 10 minutos, a continuación se concentró a aproximadamente 200 ml y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 9 : 1 a 7 : 3) para proveer el compuesto base (3.86 g, 81%, 92 : 8 mezcla de 7-cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina y 6-cloro-2-metil-5-nitro-quinoxalina). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 224 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de 4-Cloro-3-nitro-benceno-1,2-diamina

- 25 A temperatura ambiente, se adicionó una solución acuosa de ácido yodhídrico (48%, 25 ml) a una solución de 5-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]selenadiazol (8.14 g, 31.01 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (76 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se adicionó una solución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 5% (150 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A 0 °C, se adicionó solución acuosa concentrada de NaOH hasta que el valor de pH alcanzó 8. La mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proveer el compuesto base (4.98 g, 86%), el cual se utilizó en la siguiente transformación sin una purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-acetona): δ = 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.78 (br s, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): 186.2 (M-H).

#### Preparación del 5-Cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]selenadiazol

- 35 A 0 - 5 °C, se adicionó una solución acuosa de HNO<sub>3</sub> al 65% (6.5 g, 103.5 mmol, 3.3 equiv) a una solución de 5-cloro-benzo[1,2,5]selenadiazol (6.82 g, 31.35 mmol; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.2/1.4 Hz, 1H)) en ácido sulfúrico (95 - 97%, 100 ml). Después de 2 horas a 5 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, y el precipitado se filtró completamente. El sólido se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para proveer el compuesto base (8.14 g, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

#### Ejemplos 166-168

- 40 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 165, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener los compuestos de fórmula G en donde R<sub>a</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, son como se indican en la siguiente Tabla 7, y R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, y R<sub>e</sub> es H,.

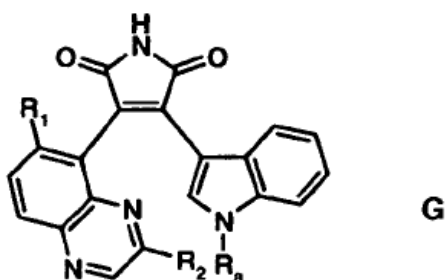
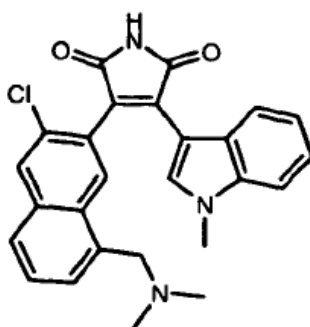


Tabla 7

|      | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                    | R <sub>a</sub>  | MS                  |
|------|----------------|---------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 166. | OH             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 414 |
| 167. | OH             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 428 |
| 168. | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 446 |

**Ejemplo-Referencia 169:** 3-(3-Cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona



5

Se adicionó ter-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 0.26 ml, 0.26 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de (1-metil-1 H-indol-3-il)-oxo-metil éster del ácido acético (24 mg, 0.11 mmol, 1.3 equiv) y de 2-(3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetamida crudo (24 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2.5 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía HPLC preparativa proporcionó el compuesto base (4.9 mg, 4% para dos etapas) como su sal de trifluoroacetato. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (br d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 2.76 (br s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 444 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

Preparación de la 2-(3-Cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetamida

Se adicionaron cloruro de paladio (II) (4.3 mg, 0.024 mmol, 0.1 equiv) y acetamida (60 mg, 1.0 mmol, 4.2 equiv) a una solución de (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo en THF (0.75 ml) y agua (0.25 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se adsorbió sobre silica gel, se concentró a sequedad, y se purificó vía dos columnas instantáneas. Dado que con la purificación sobre silica gel no se pudo eliminar la acetamida sin reaccionar, la mezcla resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (ES<sup>+</sup>): 277 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Preparación del (3-Cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo

Se adicionó trietilamina (0.12 ml, 0.87 mmol, 2.0 equiv) a una solución de (3-cloro-8-dimetilaminometilnaftalen-2-il)-metanol (109 mg, 0.44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml). A -25°C, a continuación se adicionó gota a gota una solución de metanosulfonil cloruro (0.05 ml, 0.66 mmol, 1.5 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml). Después de 15 minutos a 0 °C, se adicionó agua fría (4°C, 10 ml), y la mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron. El mesilato crudo se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se trató a 0 °C con cianuro de potasio (39 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, hasta que el análisis de TLC indicó una conversión completa. Después de diluir con agua (50 ml), la mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 100 : 0 a 80 : 20) proporcionó el compuesto base (54 mg, 48%, mezcla de 2 regioisómeros). Los regioisómeros se podrían separar por HPLC preparativa. Datos para (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4 / 6.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.78 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 259 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

35

## Preparación del (3-Cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-metanol

Se adicionó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en THF, 4.2 ml, 4.1 mmol, 9.0 equiv) a una solución de etil éster del ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-2-carboxílico (133 mg, 0.46 mmol) en 3.2 ml de THF anhidro a 0 °C. Después de 15 minutos a 0 °C, el análisis de TLC reveló la conversión completa del material inicial. Se adicionó agua (30 ml), y la mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 97 : 3 a 90 : 10) proporcionó el compuesto base (109 mg, 96%, mezcla de 2 regiosómeros) como un aceite incoloro. Datos para (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-metanol: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1 / 1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.45 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 250 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación del etil éster del ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionó una solución de dimetilamina (5.6 M en EtOH, 0.36 ml, 2.0 mmol, 1.5 equiv) a una solución de etil éster del ácido 3-cloro-8-formil-naftaleno-2-carboxílico (350 mg, 1.33 mmol) en THF (6.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se adicionaron una solución de cianoborohidruro de sodio (101 mg, 1.6 mmol, 1.2 equiv) en MeOH (3.0 ml) y ácido acético (0.38 ml, 6.7 mmol, 5.0 equiv), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de diluir con agua (75 ml), la mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (total de 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa concentrada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 1 : 2) para proveer el compuesto base (133 mg, 34%) como una mezcla de regiosómeros, los cuales se podrían separar para propósitos analíticos. Etil éster del ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-2-carboxílico: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 292 (M+H)<sup>+</sup>. Etil éster del ácido 3-Cloro-5-dimetilaminometil-naftaleno-2-carboxílico: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 292 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación del etil éster del ácido 3-cloro-8-formil-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionaron a temperatura ambiente NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> x H<sub>2</sub>O (2.12 g, 20.02 mmol, 8.0 equiv) y níquel Raney (1.50 g) a una solución de etil éster del ácido 3-cloro-8-ciano-naftaleno-2-carboxílico (0.65 g, 2.50 mmol) en piridina (16 ml) / AcOH (8 ml) / H<sub>2</sub>O (8 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 125 °C, durante 2 horas. Después de enfriar y filtrar completamente el catalizador níquel Raney, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 x 400 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 90 : 10) para proveer el compuesto base (350 mg, 53%, inseparable 1 : 1.5 mezcla de regiosómeros A : B) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.35 (s, 1H isómero B), 10.33 (s, 1H isómero A), 9.70 (s, 1H isómero B), 9.41 (s, 1H isómero A), 8.39 (s, 1H isómero A), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H isómero A), 8.08 (dd, J = 7.1 / 1.2 Hz, 1H isómero B), 8.04 - 8.01 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 7.99 (1H isómero B), 7.77 - 7.70 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A). MS (ES<sup>+</sup>): 263 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación del etil éster del ácido 3-Cloro-8-ciano-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón Zn(CN)<sub>2</sub> (1.50 g, 12.80 mmol, 2.0 equiv) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (296 mg, 0.26 mmol, 0.04 equiv) a una solución desgasificada de etil éster del ácido 3-cloro-8-trifluorometanosulfonilo-naftaleno-2-carboxílico (2.45 g, 6.40 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). La mezcla se calentó a 125 °C. Después de 30 minutos, el análisis de TLC indicó una conversión completa. Después de enfriar, se adicionó agua, y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 90 : 10) proporcionó el compuesto base (1.43 g, 86%, 1 : 1.3 mezcla de regiosómeros A : B) como un sólido de color blanco. Para propósitos analíticos, los regiosómeros se podrían separar por cuidadosa cromatografía sobre sílica gel. Regiosómero A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.1 / 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3 / 7.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 260 (M+H)<sup>+</sup>. Regiosómero B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.65 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.4 / 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3 / 7.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 260 (M+H)<sup>+</sup>.

## Preparación del etil éster del ácido 3-Cloro-8-trifluorometanosulfonilo-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionó trifluorometanosulfónico anhídrido (2.46 g, 8.73 mmol, 1.2 equiv) a -20 °C bajo una atmósfera de argón a una solución de etil éster del ácido 3-cloro-8-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (1.82 g, 7.28 mmol) en piridina (55 ml).



Después de 1 hora a 0 °C, una porción adicional de trifluorometanosulfónico anhídrido (2.46 g, 8.73 mmol, 1.2 equiv) se adicionó, y la agitación se continuó a 0 °C, durante otras 1.5 horas. Se adicionó cuidadosamente agua fría (4°C, 100 ml), y la mezcla de reacción fue extraída con EtOAc (1 litro en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente lento de hexano / EtOAc 100:0 a 90 : 10) proporcionó el compuesto base (2.45 g, 88%, inseparable 1:1.3 mezcla de regioisómeros A : B) como un aceite. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.56 (s, 1H isómero B), 8.40 (s, 1H isómero A), 8.12 (s, 1H isómero A), 8.01 (s, 1H isómero B), 7.93 - 7.91 (m, 1H isómero A), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H isómero B), 7.62 - 7.51 (m, 2H isómero A + 2H isómero B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A + 2H isómero B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A + 3H isómero B). 19F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -73.02. MS (ES<sup>+</sup>): 383 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido 3-cloro-8-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionó yoduro de tetrabutilamonio (3.74 g, 10.12 mmol, 1.3 equiv) a una solución del etil éster del ácido 3-cloro-8-metoxinaftaleno-2-carboxílico (2.06 g, 7.79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (39 ml). Después de enfriar a -78°C, se adicionó gota a gota BCl<sub>3</sub> (solución 1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 19.46 ml, 19.46 mmol, 2.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a -78°C, durante 30 minutos y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se adicionó lentamente agua fría (4°C, 40 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes fue extraída con EtOAc (800 ml total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa concentrada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 a 6:4) proporcionó el compuesto base (1.84 g, 95%, inseparable 1 : 1.3 mezcla de regioisómeros A : B) como un sólido de color ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 10.69 (br s, 1H isómero B), 10.55 (br s, 1H isómero A), 8.60 (s, 1H isómero B), 8.35 (s, 1H isómero A), 8.16 (s, 1H isómero A), 8.06 (s, 1H isómero B), 7.55 - 7.36 (m, 2H isómero A + 2H isómero B), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero A), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H isómero B), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A + 2H isómero B), 1.37 - 1.33 (m, 3H isómero A + 3H isómero B). MS (ES<sup>+</sup>): 251 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido 3-Cloro-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

Una solución de NaNO<sub>2</sub> (884 mg, 12.81 mmol, 1.45 equiv) en agua (20 ml) se adicionó gota a gota a 0 °C a una solución del etil éster del ácido 3-amino-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico (2.165 g, 8.83 mmol) en HCl acuoso al 18 % (50 ml). Después de esto se agitó durante 30 minutos a 0 °C, esta mezcla se adicionó gota a gota a -20 °C a una solución de Cu (I) Cl preparada recientemente (2.62 g, 26.50 mmol, 3.0 equiv) en HCl acuoso concentrado (90 ml). Después de 1 hora a -10°C y 1 hora a rt, se adicionó cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> sólido a la mezcla de reacción hasta que el pH fue >7.0. Después de diluir con agua (200 ml), la fase acuosa fue extraída con EtOAc (2 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 10 : 0 a 9 : 1) proporcionó el compuesto base (1.36 g, 58%, inseparable - 1 : 1 mezcla de regioisómeros A : B) como un aceite de color ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.76 (s, 1H isómero A/B), 8.31 (s, 1H isómero A/B), 7.85 (s, 1H isómero A/B), 7.50 - 7.40 (m, 3H isómero A/B), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H isómero A/B), 6.90 (dd, J = 6.6 / 2.0 Hz, 1H isómero A/B), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero A/B), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H isómero A/B), 4.00 (s, 3H isómero A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A/B). MS (ES<sup>+</sup>): 265 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido 3-amino-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

Se adicionó paladio-sobre-carbono (10%, 1.281 g, 1.204 mol, 0.1 equiv) bajo una atmósfera de argón a una solución de etil éster del ácido 8-metoxi-3-nitro-naftaleno-2-carboxílico (3.313 g, 12.04 mmol) en EtOH (50 ml). La atmósfera se reemplazó por gas hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas (balón de hidrógeno). La atmósfera se cambió de nuevo a argón, el catalizador se filtró completamente y el filtrado se concentró *in vacuo* para proveer el compuesto base (2.820 g, 96%, inseparable 1:1.15 mezcla de regioisómeros A : B) de pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.88 (s, 1H isómero B), 8.44 (s, 1H isómero A), 7.36 (s, 1H isómero A), 7.32 - 7.26 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 6.91 (s, 1H isómero B), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H isómero A), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero B), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H isómero B), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A), 3.97 (s, 3H isómero B), 3.96 (s, 3H isómero A), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero B), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H isómero A). MS (ES<sup>+</sup>): 246 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del etil éster del ácido 8-metoxi-3-nitro-naftaleno-2-carboxílico

Una solución del etil éster del ácido 3-nitro-propionico (16.25 g, 110.45 mmol, 4.0 equiv) en EtOH (150 ml) se adicionó a 0 °C bajo una atmósfera de argón a una solución de sodio preparada recientemente (2.54 g, 110.45 mmol, 4.0 equiv) en EtOH (110 ml). Después de 15 minutos, una solución de 3-metoxi-benceno-1,2-dicarbaldehído (4.53 g, 27.61 mmol) en EtOH (150 ml) se adicionó a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura

ambiente, y después de 40 minutos, el análisis de TLC indicó una conversión completa. Se adicionó cuidadosamente a 0 °C HOI 2 N acuoso (55 ml, 4 equiv), y la mezcla fue extraída con EtOAc (1.5 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml), salmuera (400 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (gradiente de tolueno / hexano 5 : 5 a 10 : 0) para proveer el compuesto base (0.942 g, 12%, inseparable 1 : 1.15 mezcla de regioisómeros A : B) como un aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.87 (s, 1H isómero A), 8.69 (s, 1H isómero B), 8.33 (s, 1H isómero B), 8.15 (s, 1H isómero A), 7.64 - 7.59 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H isómero B), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H isómero A), 7.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H isómero B), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H isómero A), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H isómero A), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero B), 4.04 (s, 3H isómero A), 4.03 (s, 3H isómero B), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 3H isómero A + 3H isómero B). MS (ES<sup>+</sup>): 276 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del 3-Metoxi-benceno-1,2-dicarbaldehído

Una solución de DMSO (63.35 g, 810.8 mmol, 4.4 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 ml) se adicionó lentamente a -78 °C bajo una atmósfera de argón a una solución de oxalil cloruro (51.46 g, 405.4 mmol, 2.2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml). Se adicionó gota a gota una solución de (2-hidroximetil-6-metoxi-fenil)-metanol (30.97 g, 184.3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml), mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -68 °C. 90 minutos después de que la adición se completó, se adicionó trietilamina (335.65 g, 3.317 mol, 18 equiv) lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual el análisis de TLC indicó la conversión completa. Se adicionó agua (500 ml), y la mezcla fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 0 : 100) proporcionó 28.78 g de un sólido de color marrón-naranja, el cual fue recrystalizado a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / hexano para proporcionar una primera cosecha del compuesto base puro (sólido de color marrón, 9.68 g). Otra purificación del licor madre a través de cromatografía instantánea y la recrystalización proporcionó otros 7.95 g del compuesto base puro (total: 17.63 g, 58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.64 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5 / 0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 165 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del (2-hidroximetil-6-metoxi-fenil)-metanol

Una solución de 7-metoxi-3H-isobenzofuran-1-ona (16.65 g, 101.4 mmol) en THF anhidro (200 ml) se adicionó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución preparada recientemente de LiAlH<sub>4</sub> (7.70 g, 202.8 mmol, 2.0 equiv) en THF (100 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el análisis de TLC indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota agua hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se adicionó agua (500 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) para formar una suspensión de color blanco. Después de la filtración, el filtrado fue extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proveer el compuesto base (15.34 g, 90%) en la pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.8 - 2.6 (br s, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): 169 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de la 7-Metoxi-3H-isobenzofuran-1-ona

Se adicionó en porciones borohidruro de sodio sólido (14.02 g, 370.5 mmol, 1.75 equiv) a una solución de N,N-diethyl-2-formil-6-metoxi-benzamida (49.81 g, 211.7 mmol) en metanol (800 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que el análisis de TLC indicó el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se adicionó cuidadosamente HCl 6N acuoso (134 ml). La solución se calentó a 90 °C, durante 90 minutos. Después de enfriar, los volátiles se retiraron *in vacuo*. El residuo se recogió en agua (500 ml) y se extrajo cuatro veces con EtOAc (1.6 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proveer el compuesto base (33.92 g, 98%) en la pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 165 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del N,N-Dietil-2-formil-6-metoxi-benzamida

Se adicionó gota a gota a -78 °C sec-butil litio (99.6 ml, 1.3 M en ciclohexano, 129.45 mmol, 1.3 equiv) a una solución de N,N,N',N'-tetrametil-etano-1,2-diamina (15.04 g, 129.45 mmol, 1.3 equiv) en THF anhidro (400 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos a -78 °C, se adicionó gota a gota durante 50 minutos una solución de N,N-diethyl-2-metoxi-benzamida (20.64 g, 99.58 mmol) en THF (100 ml). Después de 2 horas a -78 °C, se adicionó gota a gota N,N-dimetilformamida (8.74 g, 119.49 mmol, 1.2 equiv). 30 minutos después de completar la adición, el análisis de TLC indicó la conversión completa. Se adicionó cuidadosamente a 0 °C HCl 6N acuoso (90 ml). Después de la separación de la fase, la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo* para producir el compuesto

base (24.71 g, cuant.) en la pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.99 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 6.6 / 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3 / 1.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 236 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 Preparación de N,N-Dietil-2-metoxi-benzamida

N,N-dimetilformamida (0.52 ml, 6.70 mmol, 0.034 equiv) se adicionó gota a gota a una solución de ácido 2-metoxibenzoico (30.0 g, 197.2 mmol) en tionil cloruro (200 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los volátiles se retiraron *in vacuo*, y el residuo formó el azeotropo con tolueno (2 x 100 ml). El cloruro ácido se disolvió en THF anhidro (220 ml), se enfrió a 0 °C, y se adicionó gota a gota dietilamina (105 ml, 1.01 mol, 5.1 equiv). La suspensión se agitó a 0 °C, durante 10 minutos, cuando el análisis de TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y solución acuosa concentrada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 6 : 4 a 3 : 7) proporcionó el compuesto base (40.87 g, cuant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (ddd, J = 9.0/7.3/1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.1 Hz /1.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 7.5/1.0 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (br m, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 208 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos-Referencia 170-177

20 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo-Referencia 169, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se pueden obtener como los Ejemplos-Referencia, los compuestos de fórmula H en donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se indican en la siguiente Tabla 8, y R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, y R es H:

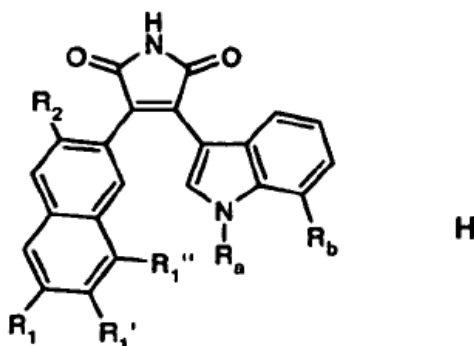
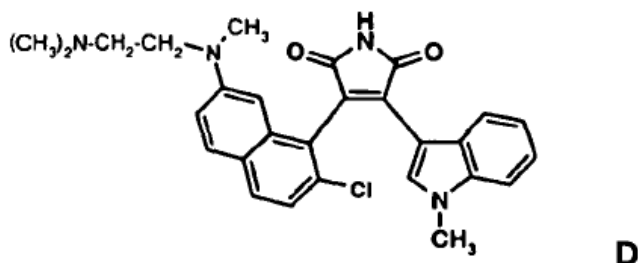


Tabla 8

|      | R <sub>2</sub> | R <sub>1</sub>                                    | R <sub>1</sub> '                                  | R <sub>1</sub> ''                | R <sub>a</sub>  | R <sub>b</sub>  | MS                  |
|------|----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 170. | H              | -CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                  | H                                                 | H                                | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 382 |
| 171. | H              | H                                                 | H                                                 | -CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 382 |
| 172. | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                                 | H                                | H               | H               | MH <sup>+</sup> 430 |
| 173. | Cl             | H                                                 | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                | H               | H               | MH <sup>+</sup> 430 |
| 174. | Cl             | -                                                 | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 444 |
| 175. | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                                 | H                                | H               | CH <sub>3</sub> | MH <sup>+</sup> 444 |
| 176. | Cl             | H                                                 | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 444 |
| 177. | Cl             | -CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                                 | H                                | CH <sub>3</sub> | H               | MH <sup>+</sup> 444 |

**Ejemplo 178**

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo-Referencia 1, pero utilizando los materiales iniciales apropiados, se puede obtener el compuesto de fórmula D.  $MH^+$  487.



- 5 Los compuestos de la invención, i.e. de fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) y (III), en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo la inhibición de la Proteína Quinasa C (PKC), por ejemplo isoformas de PKC como actividad  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  o  $\theta$ , en particular las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ , la inhibición de la proliferación y activación de la célula T, por ejemplo mediante la inhibición de la producción por las células T o citoquinas, por ejemplo IL-2, mediante la inhibición de la respuesta proliferativa de células T a citoquinas, por ejemplo IL-2, por ejemplo como se indicó en pruebas *in vitro* e *in vivo* y por lo tanto se indican para terapia.

**A. In vitro****1. Ensayo de Proteína Quinasa C**

- 15 Los compuestos de la invención se prueban para su actividad sobre diferentes isoformas de PKC de acuerdo con el siguiente método. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación blanca con 384-pozos de fondo claro con superficie de no-enlace. La mezcla de reacción (25  $\mu$ l) contiene 1.5  $\mu$ M de un sustrato aceptor tridecapéptido que imita la secuencia pseudo sustrato de PKC  $\alpha$  con el reemplazo Ala  $\rightarrow$  Ser,  $^{33}$ P-ATP 10  $\mu$ M,  $Mg(NO_3)_2$  10 mM,  $CaCl_2$  0.2 mM, PKC a una concentración de la proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotipo utilizado), vesículas de lípidos (que contienen 30 % mol de fosfatidilserina, 5 % mol de DAG y 65 % mol de fosfatidilcolina) a una concentración de lípidos final de 0.5 mM, en solución reguladora de Tris-HCl 20mM pH 7.4 + 0.1 % de BSA. La incubación se realiza durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de 50  $\mu$ l de mezcla de parada (EDTA 100 mM, ATP 200 mM, 0.1% de Triton X-100, 0.375 mg/pozo perlas de SPA cubiertas con estreptavidina en solución salina estandarizada con fosfato w/o de Ca, Mg. Después de 10 min de incubación a temperatura ambiente, la suspensión se centrifuga durante 10 min a 300g. La radioactividad incorporada se mide en un contador Trilux durante 1 min. La medida de  $IC_{50}$  se realiza sobre una base rutinaria mediante la incubación de una dilución en serie de inhibidor a concentraciones que varían entre valores de  $IC_{50}$  de 1-1000  $\mu$ M se calculan de la gráfica, mediante el ajuste de curva con software XL fit®.

**2. Ensayo de Proteína Quinasa C  $\theta$** 

- 30 PKC $\theta$  recombinante humana se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKC  $\theta$  con una  $IC_{50} \leq 1 \mu$ M.

**3. Ensayo de Proteína Quinasa C $\alpha$** 

- 35 PKC $\alpha$  recombinante humana fue obtenida de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe en la anterior Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKC $\alpha$  con una  $IC_{50} \leq 1 \mu$ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 20 inhibe PKC $\alpha$  con una  $IC_{50}$  de 28nM; el compuesto del ejemplo 37 con una  $IC_{50}$  de 3nM, el compuesto de ejemplo 38 con una  $IC_{50}$  de 9nM.

**4. Ensayo de Proteína Quinasa C $\beta$ 1**

PKC $\beta$ 1 recombinante humana fue obtenida de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe en la anterior Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKC $\beta$ 1 con una  $IC_{50} \leq 1 \mu$ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 20 inhibe PKC $\alpha$  con una  $IC_{50}$  de 12.4 nM; el

compuesto del ejemplo 136 con una  $IC_{50}$  de 51 nM; compuesto del ejemplo 146 con una  $IC_{50}$  de 25nM; el compuesto del ejemplo 163 con una  $IC_{50}$  de 41 nM.

#### 5. Ensayo de Proteína Quinasa C $\delta$

PKC $\delta$  recombinante humana fue obtenida de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describen en la anterior Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKC $\delta$  con una  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ .

#### 6. Ensayo de Proteína Quinasa C $\epsilon$

PKC $\epsilon$  recombinante humana fue obtenida de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe en la anterior Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) inhiben PKC $\epsilon$  con una  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ .

#### 7. Ensayo de Proteína Quinasa C $\eta$

PKC $\eta$  recombinante humana fue obtenida de PanVera y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe en la anterior Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKC $\eta$  con una  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ .

#### 8. Ensayo de coestimulación vía CD28

El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen indicador/promotor interleucina-2 humana como se describe por Baumann G et al. in Transplant. Proc. 1992;24:43-8, el gen indicador de  $\beta$ -galactosidasa que se reemplaza por el gen luciferasa (de Wet J., et al., Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan mediante anticuerpos acoplados a la fase sólida o acetato de forbol miristato (PMA) y la ionóforo de  $Ca^{++}$  ionomicina de la siguiente manera. Para la estimulación mediada de anticuerpo, las placas de microtitulación TM1 Microlite (Dynatech) se cubrieron con 3  $\mu g/ml$  de anticuerpos IgG Fc cabra anti-ratón (Jackson) en 55  $\mu l$  de solución salina estandarizada de fosfato (PBS) por pozo, durante tres horas a RT. Las placas se bloquean después de eliminar los anticuerpos mediante la incubación con albúmina de suero de bovino al 2% (BSA) en PBS (300  $\mu l$  por pozo) durante 2 horas a RT. Después de lavar tres veces con 300  $\mu l$  de PBS por pozo, 10 ng/ml de anticuerpos del receptor de anti célula T (WT31, Becton & Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50  $\mu l$  de 2% BSA/PBS se adicionan como anticuerpos estimulantes y se incuban durante la noche a 4°C. Finalmente las placas se lavan tres veces con 300  $\mu l$  de PBS por pozo. Siete diluciones en serie de tres veces de los compuestos de prueba en duplicados en medio de ensayo (RPMI 1640/10% de suero de ternera fetal (FCS) que contiene 2-mercaptoetanol 50  $\mu M$ , 100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu g/ml$  de estreptomycin) se preparan en placas separadas, se mezclan con células Jurkat transfectadas (clon K22 290\_H23) y se incuban durante 30 minutos a 37°C en 5% de  $CO_2$ . 100  $\mu l$  de esta mezcla que contiene  $1 \times 10^5$  células a continuación se transfieren a las placas de ensayo cubiertas con anticuerpo. En paralelo 100  $\mu l$  se incuban con 40 ng/ml de PMA e ionomicina 2  $\mu M$ . Después de la incubación durante 5.5 horas a 37°C en 5% de  $CO_2$ , el nivel de luciferasa se determina mediante la determinación de la bioluminiscencia. Las placas se centrifugan durante 10 min a 500 g y el sobrenadante se retira con un movimiento rápido. La solución reguladora de lisis que contiene Tris-fosfato 25 mM, pH 7.8, DTT 2 mM, ácido 1.2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetra acético 2 mM, 10 % (v/v) de glicerol y 1 % (v/v) de Triton X-100 se adiciona (20  $\mu l$  por pozo). Las placas se incuban a RT durante 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de luciferasa se evalúa con un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finland) después de la adición automática de 50  $\mu l$  por pozo de solución reguladora de reacción de luciferasa que contiene Tricina 20 mM, 1.07 mM ( $MgCO_3$ ) $_4$ Mg(OH) $_2$ 5H $_2$ O,  $MgSO_4$  2.67 mM, EDTA 0.1 mM, DTT 33.3 mM, coenzima A 270 mM, luciferina 470 mM (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 mM, pH 7.8. El tiempo de retraso es 0.5 segundos, tiempo de medición total es 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz de las células estimuladas de PMA o receptor anti célula T, los controles altos son del receptor anti célula T/anti-CD28- o PMA/células estimuladas con ionomicina sin ninguna muestra de prueba. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de un compuesto de prueba se calcula como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba que resultan en el 50% de inhibición ( $IC_{50}$ ) se determina de las curvas dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben el receptor de anti -célula T/anti-CD28 y células Jurkat estimuladas con ionomicina/PMA con una  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ .

#### 9. Reacción de Mezcla de Linfocito Alogénico (MLR)

La MLR de dos vías se realiza de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c ( $1.6 \times 10^5$  células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación de cultivo de tejido de fondo plano,  $3.2 \times 10^5$  en total) se incuban en medio RPMI que contiene 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu g/ml$  de estreptomycin (Gibco BRL, Basel, Switzerland), 2-mercaptoetanol 50  $\mu M$  (Fluka, Buchs, Switzerland) y los

- 5 compuestos se diluyen en serie. Se llevan a cabo siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se adiciona 1  $\mu\text{Ci}$  de  $^3\text{H}$ -timidina. Las células se cultivaron después de un periodo adicional de incubación de cinco horas, y se determina la  $^3\text{H}$ -timidina incorporada de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) de la MLR son la proliferación de células BALB/c solas. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones necesarias para el 50% de inhibición (valores de  $\text{IC}_{50}$ ).

### Resultados

Los ensayos utilizados se describen anteriormente en este documento.

- 10 Las relaciones del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\beta$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\delta$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\delta$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\varepsilon$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\eta$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\theta$  con el valor  $\text{IC}_{50}$  para PKC  $\alpha$ , del valor  $\text{IC}_{50}$  según se determina mediante el ensayo MLR y con el valor  $\text{IC}_{50}$  según se determina mediante el ensayo BM, obtenido para algunos compuestos de la invención se indican en la tabla 11.
- 15 Los ensayos de PKC  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\eta$  y  $\theta$ , los ensayos MLR y BM, son como se describen anteriormente.

Tabla 11

| Ejemplo     | $\beta/\alpha$ | $\delta/\alpha$ | $\varepsilon/\alpha$ | $\eta/\alpha$ | $\theta/\alpha$ | BM/MLR |
|-------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------|-----------------|--------|
| (1) (Ref.)  | 0.5            | 7.1             | 19.4                 | 39.3          | 2.9             | 41.3   |
| (7) (Ref.)  | 0.4            | 28.0            | > 28.3               | > 28.3        | 13.6            | 12.2   |
| (18) (Ref.) | 0.3            | 5.8             | 6.6                  | 22.4          | 2.0             | 6.0    |
| (20) (Ref.) | 0.4            | 30.6            | > 35.7               | > 35.7        | 14.2            | >10    |
| (23) (Ref.) | 1.4            | 67.8            | > 88.5               | > 88.5        | 26.1            | 17.6   |
| (31) (Ref.) | 2.1            | 90.6            | 133.2                | > 145         | 25.4            | > 63.3 |

- 20 Los compuestos de la invención preferiblemente muestran una selectividad de al menos 10 veces, más preferiblemente 20 veces, más preferiblemente 100 veces para las PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , sobre una o más de las otras isoformas de PKC, por ejemplo sobre una o más isoformas de PKC seleccionadas de  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\eta$  y  $\theta$ , preferiblemente sobre la isoforma de PKC  $\delta$ , más preferiblemente sobre las isoformas de PKC  $\varepsilon$  y  $\eta$ , e incluso más preferiblemente sobre las isoformas de PKC  $\delta$ ,  $\varepsilon$  y  $\eta$ .

- 25 La selectividad para las isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\theta$  de la PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC se puede determinar, mediante la comparación de la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto para la PKC  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\theta$  con la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto para las otras isoformas de PKC, por ejemplo  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\eta$ . Preferiblemente, la selectividad se puede determinar calculando la relación de  $\text{IC}_{50}$  del compuesto para las isoformas de PKC  $\alpha$ ,  $\varepsilon$  o  $\eta$  con la  $\text{IC}_{50}$  del compuesto para la PKC  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\theta$ . Los valores de  $\text{IC}_{50}$  se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el ensayo de PKC descrito a continuación.

Los compuestos de la invención preferidos muestran un valor de  $\text{IC}_{50}$  para la  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , PKCs de  $\leq 1$   $\mu\text{M}$ , preferiblemente  $\leq 10$  nM en el ensayo mencionado anteriormente.

### 30 B. In vivo

#### Trasplante de Corazón en ratas

- 35 La combinación de cepa utilizada: Lewis Machos (haplotipo RT1) y BN (haplotipo RT1). Los animales se anestesiaron utilizando isoflurano por inhalación. Después la heparinización de la rata donante a través de la vena cava inferior abdominal con desangramiento simultáneo a través de la aorta, se abre el pecho y el corazón se enfría rápidamente. La aorta se liga y divide distal a la primera rama y el tronco branquiocefálico se divide en la primera

bifurcación. La arteria pulmonar izquierda se liga y divide y se divide el lado derecho pero se deja abierto. Todos los otros vasos se diseccionan libres, se ligan y dividen y el corazón donante se extrae en solución salina congelada.

El receptor se prepara por disección y sujeción cruzada de la vena cava y aorta abdominal infra-renal. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a lado, utilizando sutura de monofilamento 10/0, entre el tronco branquiocefálico del donante y la aorta receptora y la arteria pulmonar derecha del donante a la vena cava del receptor. Las grapas se retiran, el injerto se ata de forma retroabdominal, los contenidos abdominales se lavan con solución salina caliente y el animal se cierra y se deja recuperar bajo una lámpara de calentamiento. La supervivencia del injerto se monitorea mediante la palpación diaria del latido del corazón donante a través de la pared abdominal. Se considera que el rechazo es completo cuando el latido del corazón se detiene. Los incrementos de supervivencia del injerto se obtienen en los animales tratados con un compuesto de la invención administrado por vía oral a una dosis diaria de 1 a 30 mg/kg bid.

#### Modelo Injerto v. Huésped

Las células del bazo (2x10<sup>7</sup>) de ratas Wistar/F se inyectaron por vía subcutánea en la almohadilla de la pata trasera derecha de ratas híbridas F1 (Wistar/F x Fischer 344). La almohadilla de la pata izquierda se deja sin tratar. Los animales se trataron con los compuestos de prueba en 4 días consecutivos (0-3). Los ganglios linfáticos poplíteos se retiran el día 7, y se determinan las diferencias de peso entre dos correspondientes ganglios linfáticos. Los resultados se expresan como la inhibición de ampliación del ganglio linfático (dado en porcentaje) comparando las diferencias de peso del ganglio linfático en los grupos experimentales con la diferencia de peso entre los correspondientes ganglios linfáticos a partir de un grupo de animales sin tratamiento con un compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención, por lo tanto, son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo rechazo agudo o crónico de órgano o tejido allo- o xenoinjertos, injerto versus enfermedades huésped, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del CNS tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, shock séptico o síndrome de dificultad respiratoria de adulto, lesión por reperusión/isquemia por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia del intestino, falla renal o shock hemorrágico, o shock traumático, por ejemplo lesión cerebral traumática. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos o enfermedades inflamatorias crónicas o agudas mediadas por célula T o enfermedades autoinmunes por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroides de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes del tipo I o II y los trastornos asociados con esta, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de enfermedades o trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades de la piel hiperproliferativa e inflamatoria (tal como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias de los ojos, por ejemplo síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis o uveitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Para los usos anteriores la dosificación necesaria por su puesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que se trata y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistemáticamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos superiores, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o para mejorar la función cardíaca después de la isquemia. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos y enfermedades oculares, por ejemplo involucrando inflamación y neovascularización.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectable, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o una de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente del producto farmacéutico aceptable se pueden fabricar de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para la administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

La administración tópica es por ejemplo a la piel. Otra forma de administración tópica es al ojo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional y muestran el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior la presente divulgación además describe:

- 5 1.1 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo tal como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable;
- 10 1.2 Un método para prevenir o tratar rechazo agudo o crónico del trasplante o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por célula T, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable;
- 15 1.3 Un método para prevenir o tratar trastornos y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o para mejorar la función cardíaca después de la isquemia; en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable;
- 20 1.4 Un método para prevenir o tratar trastornos y enfermedades oculares, por ejemplo que involucra la inflamación y la neovascularización, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, método que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable;
- 25 2. (Como modalidad de la invención) un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para utilizar como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indicó anteriormente bajo 1.1 a 1.4.
- 30 3. (Como modalidad de la invención) una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los métodos como en 1.1 a 1.4 anteriormente que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , en la forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para este.
4. Un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en cualquiera de los métodos como en 1.1 a 1.4 anteriormente.
- 35 Los compuestos de la invención se pueden administrar como el ingrediente activo solo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico allo- o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, pueden ser utilizados en combinación con ciclosporinas, o ascomicinas o sus derivados o análogos inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578, o un rapalogo, por ejemplo AP23573, AP23464, AP23675, AP23841,
- 40 TAFA-93, biolimus 7 o biolimus 9 etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; un agonista del receptor de EDG que tienen propiedades acelerantes de la migración del linfocito, por ejemplo FTY 720 o un análogo de este; leflunomida o análogos de esta; mizoribina; ácido micofenólico o una sal de este, por ejemplo sal de sodio; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina o análogos de esta; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, por ejemplo, MHC, CD2,
- 45 CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de este, por ejemplo una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de este unido a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA4lg (por ej. designada ATCC 68629) o un mutante de este, por ejemplo LEA29Y, u otros
- 50 inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas de LFA-1, antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4. Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con un fármaco antiproliferativo, por ejemplo un fármaco quimioterapéutico, por ejemplo como se utiliza en el tratamiento del cáncer, incluyendo pero no limitado a inhibidores de la aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos del microtúbulo, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa,
- 55



5 inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida, o con un fármaco anti-diabético, un secretagogo de insulina o potenciador de la secreción de la insulina, por ejemplo una sulfonil urea, por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida o tolilciclamida, un derivado del agente insulínico oral, por ejemplo un potenciador de la insulina de acción corta, por ejemplo meglitinida, repaglinida, un derivado del ácido fenil acético, por ejemplo nateglinida, un inhibidor de DPP IV, por ejemplo 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-(2S)-ciano-pirrolidina dihidrocloruro, LAF237, GLP-1 o un análogo del agonista de GLP-1, o un sensibilizador de la insulina por ejemplo un receptor activado por proliferador de la peroxisoma y agonista (PPAR $\gamma$ ), por ejemplo una glitazona, un tipo no-glitazona tal como un análogo de la N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo GI-262570, o una oxolidindiona, por ejemplo JTT501, un agonista de PPAR $\gamma$ /PPAR $\alpha$  doble, por ejemplo DRF-554158, NC-2100 o NN-622, un agonista del receptor del retinoide X o un retinoide, por ejemplo ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-ciclopropil]-piridina-5-carboxílico, ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-carbonil]-benzoico, ácido 9-cis retinoico o un análogo, derivado o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en terapia de diabetes,

De acuerdo con lo anterior la presente divulgación provee en incluso otro aspecto:

20 5. Un método como se define anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PKC o de proliferación y activación de la célula T, por ejemplo un compuesto de la invención en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia farmacéutica, siendo dicha segunda sustancia farmacéutica un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo o anti-diabético, por ejemplo como se indica anteriormente.

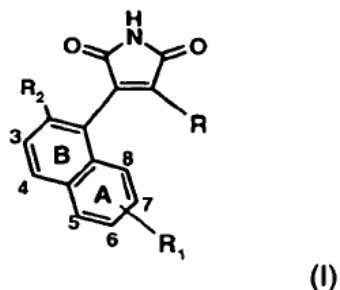
25 6. (Como modalidad de la invención) una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un inhibidor de PKC o de proliferación y activación de la célula T, por ejemplo un compuesto de la invención, en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un segundo agente seleccionado de fármaco un inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo y anti-diabético. El componente a) y el componente b) se pueden utilizar concomitantemente o en secuencia. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

30 Cuando un inhibidor de PKC o de proliferación y activación de la célula T, por ejemplo un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs  $\alpha$  y  $\beta$ , y opcionalmente  $\theta$ , se administra en conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, anti-inflamatoria, antiproliferativa o anti-diabética, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo agudo o crónico del injerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes como se ha especificado, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo o anti-diabético co-administrado por su puesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico empleado, de la condición que se trata y así sucesivamente.

Los compuestos de la invención, i.e. de las fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) y (III), tienen un interesante perfil farmacocinético e interesantes actividades in vitro e in vivo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

5  $R_1$  es un radical  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ , localizado en las posiciones 6, 7 u 8

en donde

$n$  es 0, 1 o 2; y

cada uno de  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo;

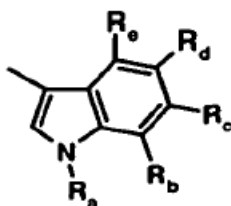
10 o  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen un residuo heterocíclico;

$R_2$  es hidrógeno; halógeno;  $CF_3$ ;  $OH$ ;  $CN$ ;  $SH$ ;  $NH_2$ ;  $NO_2$ ;  $-CHO$ ;  $C(O)NH_2$ ; alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; alquilo  $C_{1-4}$ ; alcoxi  $C_{1-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$ -sulfoxido; alquilo  $C_{1-4}$ -sulfona;  $NH$ -alquilo  $C_{1-4}$ ;  $N$ (di-alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$ -carbamoilo; o di(alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ -carbamoilo;

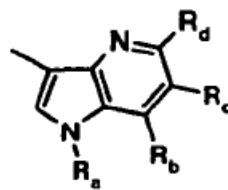
el anillo A contiene uno o dos átomos de nitrógeno;

15 el anillo B adicionalmente puede ser sustituido por un halógeno en la posición 4;

$R$  es un radical de fórmula (a) o (d),



(a)



(d)

en donde

$R_a$  es H; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_{4-8}$  o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido;

20 cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es H; halógeno;  $CF_3$ ;  $CN$ ; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; alcoxi  $C_{1-15}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno y opcionalmente sustituido; carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; mono (alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; di(alquilo  $C_{1-4}$ ) $_2$ carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$  carbonil;

o es de fórmula  $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$ , en donde

cada uno de  $R_x$  y  $R_y$ , independientemente, es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y

p es 2, 3 o 4

o es de fórmula  $-(CH_2)_o-NR_vR_w$  en donde

5 cada uno de  $R_v$  y  $R_w$ , independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-4}$ -NH-alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$ -N(di-alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub> y

o es 1, 2, 3 o 4;

y  $R_e$  es hidrógeno; halógeno;  $CF_3$ ; CN; alquilo  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

a condición de que

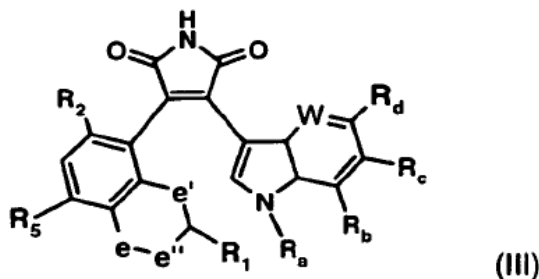
10 i) cuando R sea un radical de fórmula (a) y  $R_1$  esté en la posición 7, el anillo A contenga un átomo de nitrógeno en la posición 5, 6 u 8, o dos átomos de nitrógeno en las posiciones 5 y 8;

ii) cuando R sea un radical de fórmula (b) o (c), entonces  $R_1$  esté en la posición 7;

iii) cuando R sea un radical de fórmula (d), entonces  $R_1$  esté en la posición 7 y el anillo A contenga un átomo de nitrógeno en la posición 5 o 6;

o una sal, hidrato y/o solvato de estos.

15 2. Un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 1,



en donde

cada uno de e, e' y e'', independientemente, es -CH= o N,

cada W es un -C- $R_e$ , uno de e, e' y e'' es N y los otros dos son cada uno -CH=;

20 o W es -C- $R_e$ , cada uno de e y e' es N, y e'' es -CH=;

o W es -N=, e es N, y cada uno de e' y e'' es -CH=;

o W es -N=, cada uno de e y e' es -CH= y e'' es N;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$  son como se definen en la reivindicación 1;

$R_5$  es hidrógeno o halógeno;

25 o una sal, hidrato y/o solvato de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es de fórmula (a),

o una sal, hidrato y/o solvato de este.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde

el anillo A comprende un átomo de nitrógeno en la posición 6 u 8;

cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  independientemente, es hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se unen un residuo heterocíclico opcionalmente sustituido;

$R_2$  es H; halógeno; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

o una sal, hidrato y/o solvato de este.

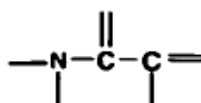
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde

$R_a$  es H; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido; y ya sea cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$ , independientemente, es H; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; alcoxi  $C_{1-15}$  opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo(s) de oxígeno y opcionalmente sustituido; carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; mono(alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; di (alquilo  $C_{1-4}$ )carbamoil-alcoxi  $C_{1-6}$ ; carboxi-alcoxi  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ -carbono; o cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  es de fórmula  $-(CH_2)_0-NHR_v$  en donde  $R_v$  es hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-6}$ , por ejemplo alquilo  $C_{1-4}-OCH_3$ ; alquilo  $C_{1-4}-NH$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}-N$ (di-alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, por ejemplo alquilo  $C_{1-4}-N(CH_3)_2$ ; y O es 1 o 2; y  $R_e$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ; o cada uno de  $R_b$ ,  $R_c$  y  $R_d$  es de fórmula  $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$ , en donde cada uno de  $R_x$  y  $R_y$ , independientemente, es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y p es 2, 3 o 4; y

$R_e$  es hidrógeno; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

o

$R_a$  y  $R_b$  forman juntos con la cadena

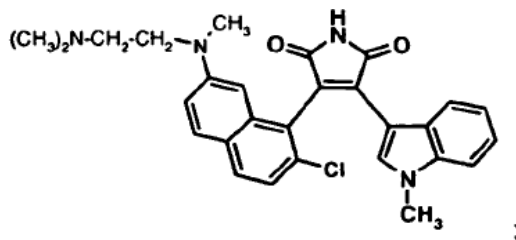


a la cual ellos se unen, un residuo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

cada uno de  $R_c$ ,  $R_d$  y  $R_e$ , independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; o alcoxi  $C_{1-6}$ ; o una sal, hidrato y/o solvato de este.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es de fórmula (d).

7. 3-(3-Cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrolo-2,5-diona o el compuesto de la fórmula



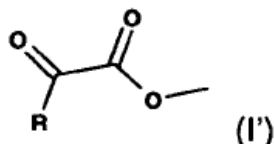
o una sal de este farmacéuticamente aceptable, respectivamente.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 7, en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 7, en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o portador de este farmacéuticamente aceptable.

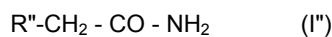
**10.** Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 7, en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y otro agente seleccionado de agentes inmunosupresivos, inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéutico, antiproliferativo y anti-diabético.

5 **11.** Un proceso para la producción del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I')

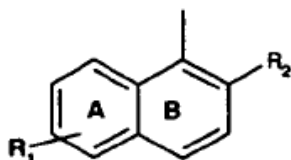


en donde R es como se define en la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula (I'')



10 en donde R'' es



en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen en la reivindicación 1,

el anillo A puede contener uno o dos átomos de nitrógeno en las posiciones 5, 6 u 8, y

15 el anillo B puede ser sustituido por un halógeno en la posición meta vis-à-vis R<sup>2</sup>,

con las condiciones (i), (ii), (iii), (iv) y (v) tal como se definen en la reivindicación 1;

y, cuando sea necesario, la conversión del compuesto de fórmula (I) resultante, obtenido en la forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

20 **12.** Una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico para tratar o prevenir los trastornos o enfermedades mediadas por los linfocitos T y/o PKC, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.