

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 309**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2007** **E 07809679 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013** **EP 2066324**

54 Título: **Novedosos compuestos multicíclicos y el uso de los mismos**

30 Prioridad:

**19.06.2006 US 455356**

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

**31.07.2013**

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)  
41 MOORES ROAD, P.O. BOX 4011  
FRAZER, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**CHATTERJEE, SANKAR;  
DIEBOLD, JAMES, L.;  
DUNN, DEREK;  
HUDKINS, ROBERT, L.;  
DANDU, REDDEPPAREDDY;  
WELLS, GREGORY, J. y  
ZULLI, ALLISON, L.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 416 309 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).

**Novedosos compuestos multicíclicos y el uso de los mismos****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a novedosos compuestos multicíclicos y al uso de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a novedosos compuestos multicíclicos y a su uso, por ejemplo, para la mediación de actividad enzimática.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, también llamada poli(ADP-ribosa) sintetasa, o PARS) es una enzima nuclear que cataliza la síntesis de cadenas de poli(ADP-ribosa) de  $\text{NAD}^+$  en respuesta a roturas de ADN monocatenario como parte del proceso de reparación de ADN (de Murcia y col. *Trends Biochem. Sci.* **1994**, 19, 172; Alvarez-Gonzalez y col. *Mol. Cell. Biochem.* **1994**, 138, 33). Los sustratos de proteína asociados a cromatina para la ADP-ribosilación, que incluyen histonas, enzimas metabolizantes de ADN y la propia PARP, están modificados sobre residuos de glutamato de la superficie. La PARP cataliza la unión de una unidad de ADP-ribosa a la proteína (iniciación), seguido de polimerización de hasta 200 monómeros de ADP-ribosa (alargamiento) mediante enlaces 2'-1" glucosídicos. Además, la PARP cataliza la ramificación del polímero a una menor frecuencia.

La función de PARP en el proceso de reparación de ADN está incompletamente definida. Se sugiere que la unión de PARP a ADN bicatenario cortado facilita el proceso de reparación bloqueando transitoriamente la replicación o recombinación de ADN. La posterior poli(ADP-ribosil)ación de PARP e histonas puede producir la introducción de una sustancial carga negativa, provocando la repulsión de las proteínas modificadas del ADN. Entonces se propone que la estructura de cromatina se relaja, potenciando el acceso de las enzimas de reparación de ADN al sitio de lesión.

Se postula que excesiva activación de PARP en respuesta a lesión celular o estrés produce muerte celular (Sims y col. *Biochemistry* **1983**, 22, 5188; Yamamoto y col. *Nature* **1981**, 294, 284). La activación de PARP por roturas de cadenas de ADN puede estar mediada por óxido nítrico (NO) o diversos productos intermedios de oxígeno reactivo. Si el grado de lesión del ADN es grande, la PARP puede catalizar una enorme cantidad de poli(ADP-ribosil)ación, agotando los niveles de  $\text{NAD}^+$  de las células. Como la célula intenta mantener la homeostasis resintetizando  $\text{NAD}^+$ , los niveles de ATP pueden disminuir precipitadamente (ya que la síntesis de una molécula de  $\text{NAD}^+$  requiere cuatro moléculas de ATP) y la célula puede morir mediante el agotamiento de sus reservas de energía.

Se ha informado que la activación de PARP desempeña una función en la muerte celular en varios estados de enfermedad, sugiriendo que los inhibidores de PARP tendrían eficacia terapéutica en aquellas afecciones. Se ha observado poli(ADP-ribosil)ación potenciada tras isquemia cerebral focal en la rata, compatible con la activación de PARP en accidente cerebrovascular (Tokime y col. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1998**, 18, 991). Un conjunto sustancial de datos farmacológicos y genéticos soporta la hipótesis de que los inhibidores de PARP serían neuroprotectores tras isquemia cerebral, o accidente cerebrovascular. Los inhibidores de PARP protegieron contra neurotoxicidad inducida por NMDA o NO en cultivos corticales cerebrales de rata (Zhang y col., *Science* **1994**, 263, 687; Eliasson y col. *Nature Med.* **1997**, 3, 1089). El grado de neuroprotección observado para la serie de compuestos estableció directamente un paralelismo con su actividad como inhibidores de PARP.

Los inhibidores de PARP también pueden mostrar eficacia neuroprotectora en modelos animales de accidente cerebrovascular. El potente inhibidor de PARP DPQ (3,4-dihidro-5-[4-(1-piperidinil)butoxi]-1(2H)-isoquinolinona) (Suto y col., patente de EE.UU. n° 5.177.075) proporcionó una reducción del 54% en el volumen de infarto en un modelo de rata de isquemia cerebral focal (MCAo permanente y oclusión bilateral de 90 min de la arteria carótida común) tras la dosificación i.p. (10 mg/kg) dos horas antes de y dos horas después del inicio de la isquemia (Takahashi y col. *Brain Res.* **1997**, 829, 46). La administración intracerebroventricular de un inhibidor de PARP menos potente, 3-aminobenzamida (3-AB), dio una disminución del 47% en el volumen de infarto en ratones tras una oclusión de dos horas de la MCA por el procedimiento de hilo de sutura (Endres y col. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1997**, 17, 1143). El tratamiento con 3-AB también potenció la recuperación funcional 24 horas después de la isquemia, atenuó la disminución en niveles de  $\text{NAD}^+$  en tejidos isquémicos y disminuyó la síntesis de polímeros de poli(ADP-ribosa) como se ha determinado por inmunohistoquímica. Similarmente, 3-AB (10 mg/kg) redujo significativamente el volumen de infarto en un modelo de oclusión por sutura de isquemia focal en la rata (Lo y col. *Stroke* **1998**, 29, 830). El efecto neuroprotector de 3-AB (3 - 30 mg/kg, i.c.v.) también se observó en un modelo de oclusión permanente de la arteria cerebral medial de isquemia en la rata (Tokime y col. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1998**, 18, 991).

La disponibilidad de ratones en los que el gen PARP se ha vuelto no funcional (Wang, *Genes Dev.* **1995**, 9, 509) también ha ayudado a validar la función de PARP en neurodegeneración. La neurotoxicidad debida a NMDA, NO o privación de oxígeno-glucosa se abolió prácticamente en cultivos corticales cerebrales primarios de ratones  $\text{PARP}^{-/-}$  (Eliasson y col. *Nature Med.* **1997**, 3, 1089). En el modelo de hilo de sutura en ratón de isquemia, una

reducción del 80% en el volumen de infarto se observó en ratones PARP<sup>-/-</sup>, y una reducción del 65% se observó en ratones PARP<sup>+/-</sup>. En Endres y col. (1997) se informó de una reducción del 35% en el volumen de infarto en ratones PARP<sup>-/-</sup> y una reducción del 31% en animales PARP<sup>+/-</sup>. Además de la neuroprotección, los ratones PARP<sup>-/-</sup> demostraron una mejora en la puntuación neurológica y mostraron niveles de NAD<sup>+</sup> elevados tras isquemia.

5 También existen pruebas preclínicas que sugieren que los inhibidores de PARP pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedad de Parkinson. Esto es debido a que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es un distintivo de enfermedad de Parkinson. El tratamiento de animales experimentales o seres humanos con la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) duplica la pérdida de neuronas dopaminérgicas y los síntomas motores de enfermedad de Parkinson. MPTP activa PARP en la sustancia negra y ratones que carecen PARP son resistentes a los efectos neurodegenerativos de MPTP (Mandir y col. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, 96, 5774). Similarmente, se informa de que el inhibidor de PARP 3-aminobenzamida atenúa la pérdida de NAD<sup>+</sup> en el estriado tras la administración de MPTP a ratones (Cosi y col. *Brain Res.* **1998**, 809, 58).

15 La activación de PARP participa en las deficiencias funcionales que pueden resultar de lesión cerebral traumática y lesión de médula espinal. En un modelo de impacto cortical controlado de lesión cerebral traumática, ratones PARP<sup>-/-</sup> mostraron función motora y cognitiva significativamente mejorada con respecto a ratones PARP<sup>+/+</sup> (Whalen y col. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1999**, 19, 835). También se ha demostrado la producción de peroxinitrito y la activación de PARP en ratas lesionadas en la médula espinal (Scott y col. *Ann. Neurol.* **1999**, 45, 120). Estos resultados sugieren que los inhibidores de PARP pueden proporcionar protección de la pérdida de función tras traumatismo craneal o espinal.

25 La función de PARP como mediador de muerte celular tras isquemia y reperfusión puede no limitarse al sistema nervioso. A este respecto, una publicación reciente informó de que una variedad de inhibidores de PARP estructuralmente distintos, que incluyen 3-AB y compuestos relacionados, reducen el tamaño de infarto tras isquemia cardíaca y reperfusión en el conejo (Thiemermann y col. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1997**, 94, 679). En el modelo de corazón de conejo perfundido aislado, la inhibición de PARP redujo el volumen de infarto y la disfunción contráctil tras isquemia global y reperfusión. La necrosis del músculo esquelético tras isquemia y reperfusión también se atenuó por inhibidores de PARP. Zingarelli y colaboradores (Zingarelli y col. *Cardiovascular Research* **1997**, 36, 205) informaron de efectos cardioprotectores similares de 3-AB en un modelo de isquemia/reperfusión miocárdica de rata. Estos resultados *in vivo* son adicionalmente soportados por los datos de experimentos en miocitos cardíacos de rata cultivados (Gilad y col. *J. Mol. Cell Cardiol.* **1997**, 29, 2585). Los inhibidores de PARP (3-AB y nicotinamida) protegieron los miocitos de las reducciones en la respiración mitocondrial observada tras el tratamiento con oxidantes tales como peróxido de hidrógeno, peroxinitrito o donante de óxido nítrico. Se demostró recientemente que la alteración genética de PARP en ratones proporcionaba protección de lesión celular retardada y producción de mediadores inflamatorios tras isquemia miocárdica y reperfusión (Yang y col. *Shock* **2000**, 13, 60). Estos datos respaldan la hipótesis de que la administración de un inhibidor de PARP podría contribuir a un desenlace positivo tras infarto de miocardio. Una aplicación particularmente útil de un inhibidor de PARP podría implicar la administración simultánea con un tratamiento diseñado para reperfundir al área afectada del corazón, que incluye angioplastia o un fármaco disolvente de coágulos tal como tPA.

45 La actividad de PARP también participa en la lesión celular que se produce en una variedad de enfermedades inflamatorias. La activación de macrófagos por estímulos pro-inflamatorias puede producir la producción de óxido nítrico y anión superóxido, que se combinan generando peroxinitrito, produciendo la formación de roturas de cadenas individuales de ADN y la activación de PARP. La función de PARP como mediador de enfermedad inflamatoria está respaldada por experimentos que emplean ratones PARP<sup>-/-</sup> o inhibidores de PARP en varios modelos animales. Por ejemplo, articulaciones de ratones sometidas a artritis inducida por colágeno contienen nitrotirosina, de acuerdo con la generación de peroxinitrito (Szabo y col. *J. Clin. Invest.* **1998**, 100, 723). El inhibidor de PARP 5-yodo-6-amino-1,2-benzopirona redujo la incidencia y gravedad de la artritis en estos animales, disminuyendo la gravedad de la necrosis e hiperplasia del sinovio como se indica por examen histológico. En el modelo de pleuritis inducida por carragenina de inflamación local aguda, 3-AB inhibió la lesión histológica, la formación de exudado pleural y la infiltración de células mononucleares característica del proceso inflamatorio (Cuzzocrea y col. *Eur. J. Pharmacology* **1998**, 342, 67).

55 Los resultados de modelos de roedor de colitis sugieren que la activación de PARP puede participar en la patogénesis de enfermedad inflamatoria del intestino (Zingarelli y col. *Gastroenterology* **1999**, 116, 335). La administración de ácido trinitrobenzenosulfónico en la luz del intestino produce erosión de la mucosa, infiltración de neutrófilos y la aparición de nitrotirosina. La delección del gen PARP o inhibición de PARP por 3-AB disminuyó la lesión de tejido y atenuó la infiltración de neutrófilos y formación de nitrotirosina, sugiriendo que los inhibidores de PARP pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

65 También se ha propuesto una función para PARP en la patogénesis de disfunción endotelial en modelos de choque endotóxico (Szabo y col. *J. Clin. Invest.* **1997**, 100, 723). Esto es debido a que la inhibición de PARP o delección genética de PARP puede proteger contra la disminución en la respiración mitocondrial que se produce tras el tratamiento de células endoteliales con peroxinitrito.

La activación de PARP participa en la inducción de diabetes experimental iniciada por la toxina de linfocitos beta selectiva estreptozocina (SZ). La sustancial rotura de ADN puede inducirse por SZ, produciendo la activación de PARP y el agotamiento de las reservas de energía de la célula como se ha descrito anteriormente en Yamamoto y col. (1981). En células derivadas de ratones PARP<sup>-/-</sup>, la exposición a productos intermedios de oxígeno reactivo produce agotamiento atenuado de NAD<sup>+</sup> y viabilidad celular potenciada con respecto a células naturales (Heller y col. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 11176). Se observaron efectos similares en células naturales tratadas con 3-AB. Estudios posteriores en ratones tratados con SZ indicaron que la delección del gen PARP proporciona protección contra la pérdida de células beta (Burkart y col. *Nature Med.* **1999**, 5, 314; Pieper y col. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1999**, 96, 3059). Estas observaciones respaldan la hipótesis de que un inhibidor de PARP puede tener utilidad terapéutica en el tratamiento de diabetes de tipo I.

Otra posible utilidad terapéutica de inhibidores de PARP implica la potenciación de la actividad antitumoral de radiación o agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN (Griffin y col. *Biochemie* **1995**, 77, 408). Como la poliADP-ribosilación se produce en respuesta a estos tratamientos y es parte del proceso de reparación de ADN, podría esperarse que un inhibidor de PARP proporcionara un efecto sinérgico.

Al igual que PARP, las proteínas cinasas desempeñan una función crítica en el control de células. En particular, se sabe que las cinasas participan en el crecimiento y la diferenciación celular. Se ha mostrado que la expresión anómala o mutaciones en proteínas cinasas conduce a proliferación celular no controlada, tal como crecimiento tumoral maligno, y diversos defectos en los procesos de desarrollo que incluyen migración e invasión de células, y angiogénesis. Las proteínas cinasas son, por tanto, críticas para el control, regulación y modulación de la proliferación celular en enfermedades y trastornos asociados a proliferación celular anormal. Las proteínas cinasas también participan como dianas en trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos inflamatorios tales como psoriasis, enfermedades óseas tales como osteoporosis, aterosclerosis, reestenosis, trombosis, trastornos metabólicos tales como diabetes, y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales y fúngicas.

Una de las rutas más comúnmente estudiadas que implican la regulación de cinasas es la señalización celular de receptores en la superficie celular para el núcleo. Generalmente, el patrón de expresión, disponibilidad de ligandos y la matriz de rutas de transducción de señales aguas abajo que se activan por un receptor particular determinan la función de cada receptor. Un ejemplo de una ruta incluye una cascada de cinasas en las que miembros de las tirosina cinasas del receptor de factor de crecimiento proporcionan señales mediante fosforilación a otras cinasas tales como Src tirosina cinasa, y las familias de serina/treonina cinasas Raf, Mek y Erk. Cada una de estas cinasas se representa por varios miembros de la familia que desempeñan funciones relacionadas, pero funcionalmente distintas. La pérdida de regulación de la ruta de señalización del factor de crecimiento es una manifestación frecuente en cáncer, además de otros estados de enfermedad (Fearon, *Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology* **1996**, 143-178).

Un ruta de señalización de tirosina cinasa de receptor incluye la cinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se ha mostrado que la unión de VEGF al receptor VEGFR2 afecta la proliferación celular. Por ejemplo, la unión de VEGF al receptor VEGFR-2/flt-1, que se expresa principalmente en células endoteliales, produce dimerización del receptor e iniciación de una compleja cascada que produce el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (Korpelainen y Alitalo, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1998**, 10, 159). La supresión de la formación de nuevos vasos sanguíneos por inhibición de las tirosina cinasas de VEGFR tendría utilidad en una variedad de enfermedades, que incluyen tratamiento de tumores sólidos, retinopatía diabética y otros síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Una transducción de señales de cinasa adicional es la ruta de proteína cinasa activada por estrés (SAPK) (Ip y Davis *Curr. Opin. Cell Biol.* **1998**, 10, 205). En respuesta a estímulos tales como citocinas, choque osmótico, choque térmico u otro estrés ambiental, la ruta se activa y se observa la fosforilación dual de residuos de Thr y Tyr dentro de un motivo Thr-Pro-Tyr de cinasas del extremo N de c-jun (JNK). La fosforilación activa las JNK para la posterior fosforilación y activación de diversos factores de transcripción, que incluyen c-Jun, ATF2 y ELK-1.

Las JNK son proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) que están codificadas por tres genes distintos, *jnk1*, *jnk2* y *jnk3*, que pueden cortarse y empalmarse alternativamente para dar una variedad de isoformas de JNK diferentes (Gupta y col., *EMBO J* **1996**, 15, 2760). Las isoformas se diferencian de su capacidad para interaccionar con y fosforilar sus sustratos diana. La activación de JNK se realiza por dos MAPK cinasas (MAPKK), MKK4 y MKK7. MKK4 es un activador de JNK, además de una MAPK adicional, p38, mientras que MKK7 es un activador selectivo de JNK. Varias MAPKK cinasas son responsables de la activación de MKK4 y MKK7, que incluyen la familia MEKK y la cinasa de linaje mixto, o familia de MLK. La familia de MLK comprende seis miembros, que incluyen MLK1, MLK2, MLK3, MLK6, cinasa de cremallera de leucina dual (DLK) y cinasa que lleva cremallera de leucina (LZK). MLK2 también se conoce como MST (Katoh, y col. *Oncogene*, **1994**, 10, 1447). Se propone que múltiples cinasas están aguas arriba de MAPKKK, que incluyen, pero no se limitan, a la cinasa del centro germinal (GCK), cinasa de progenitor hematopoyético (HPK) y Rac/cdc42. La especificidad dentro de la ruta está contribuida, al menos en parte, por proteínas de andamiaje que se unen a miembros seleccionados de la cascada. Por ejemplo, la proteína 1 que interacciona con JNK (JIP-1) se une a HPK1, DLK o MLK3, MKK7 e INK, produciendo un módulo

que potencia la activación de JNK (Dickens y col. *Science* **1997**, 277, 693).

La manipulación de la actividad de la ruta de SAPK puede tener un amplio intervalo de efectos, que incluyen promoción de tanto muerte celular como supervivencia celular en respuesta a diversos estímulos pro-apoptóticos. Por ejemplo, la regulación por disminución de la ruta por alteración genética del gen que codifica JNK3 en el ratón proporcionó protección contra convulsiones inducidas por ácido kaínico y previno la apoptosis de neuronas hipocámpicas (Yang y col. *Nature* **1997**, 389, 865). Similarmente, los inhibidores de la ruta de JNK tales como JIP-1 inhiben la apoptosis (Dickens, arriba). A diferencia, la actividad de la ruta de JNK parece ser protectora en algunos casos. Timocitos en los que MKK4 se ha delecionado muestran elevada sensibilidad a apoptosis mediada por CD95 y CD3 (Nishina y col. *Nature* **1997**, 385, 350). La expresión en exceso de MLK3 conduce a transformación de fibroblastos NIH 3T3 (Hartkamp y col. *Cancer Res.* **1999**, 59, 2195).

Un área a la que se refiere la presente invención es a la identificación de compuestos que modulan los miembros de MLK de la ruta de SAPK y promueven tanto muerte celular como supervivencia celular. Era de esperar que los inhibidores de miembros de la familia de MLK condujeran a supervivencia celular y demostraran actividad terapéutica en una variedad de enfermedades, que incluyen enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington y afecciones neurológicas agudas tales como isquemia cerebral, lesión cerebral traumática y lesión espinal. Los inhibidores de miembros de MLK que conducen a la inhibición de la ruta de SAPK (actividad de JNK) también mostrarían actividad en enfermedades inflamatorias y cáncer.

Un miembro adicional de la familia de MAP cinasas de proteínas es la cinasa p38. La activación de esta cinasa participa en la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 y TNF. La inhibición de esta cinasa podría, por tanto, ofrecer un tratamiento para estados de enfermedad en los que participa la producción desregulada de citocinas.

También se ha mostrado que las señales mediadas por cinasas controlan crecimiento celular, muerte celular y diferenciación en la célula regulando los procedimientos del ciclo celular. Una familia de cinasas llamadas cinasas dependientes de ciclinas (CDK) controla la progresión mediante el ciclo de células eucariotas. La pérdida de control de la regulación de CDK es un evento frecuente en enfermedades hiperproliferativas y cáncer.

Inhibidores de cinasas que participan en la mediación o mantenimiento de estados de enfermedad particular representan terapias novedosas para estos trastornos. Ejemplos de tales cinasas incluyen Src, raf, las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 1, 2 y 4 y las cinasas de punto de regulación Chk1 y Cds1 en cáncer, cinasa CDK2 o PDGF-R en reestenosis, cinasas CDK5 y GSK3 en enfermedad de Alzheimer, cinasa c-Src en osteoporosis, cinasa GSK3 en diabetes de tipo 2, cinasa p38 en inflamación, cinasas VEGFR 1-3 y TIE-1 y -2 en angiogénesis, cinasa UL97 en infecciones víricas, cinasa CSF-1R en enfermedades óseas y hematopoyéticas, y cinasa Lck en enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplante.

Se ha informado de una variedad de compuestos que se describen como inhibidores de PARP o de cinasas en la bibliografía que incluyen Banasik y col. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 1569 y Banasik y col. *Mol. Cell. Biochem.* **1994**, 138, 185. Muchos otros compuestos que inhiben PARP han sido objeto de patentes. Por ejemplo, compuestos que se describen como inhibidores de PARP se desvelan en los documentos WO 99/08680, WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, WO 99/11649, WO 99/59973, WO 99/59975 y la patente de EE.UU. nº 5.587.384.

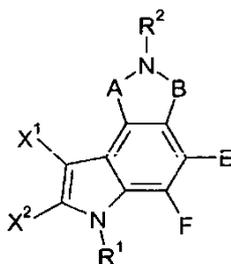
Compuestos estructuralmente relacionados, que se describe que tienen actividades distintas de la inhibición de PARP, se desvelan en los documentos WO 99/47522, EP 0695755 y WO 96/28447. Otros compuestos estructuralmente relacionados, sus síntesis y precursores se desvelan en Piers y col. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 530, Berlinck y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9850, McCort y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6211, Mahboobi y col. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6363, Rewcastle y col. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 918, Harris y col. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8361, Moody y col. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2105, Ohno y col. *Heterocycles* **1991**, 32, 1199, Eitel y col. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5368, Krutošiková y col. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1988**, 53, 1770, Muchowski y col. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3453, Jones y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 2541, Noland y col. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2488, Jones y col. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4515, Leonard y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3987, Rashidan y col. *Arm. Khim. Zh.* **1968**, 21, 793, Abrash y col. *Biochemistry* **1965**, 4, 99, patente de EE.UU. nº 5.728.709, patente de EE.UU. nº 4.912.107, documentos EP 0768311, JP 04230385, WO 99/65911, WO 99/41276, WO 98/09967 y WO 96/11933.

Debido a la posible función en tratar terapéuticamente trastornos neurodegenerativos, cánceres y otras enfermedades relacionadas con PARP y cinasa, los inhibidores de PARP y de cinasas son una clase importante de compuestos que requieren descubrimiento, exploración y desarrollo adicional. Aunque se conoce una amplia variedad de inhibidores de PARP y de cinasas, muchos sufren problemas tales como toxicidad, escasa solubilidad y eficacia limitada, que previene el uso terapéutico práctico y excluyen el desarrollo adicional en fármacos eficaces. Así, hay una necesidad presente e inmediata de nuevos inhibidores de PARP y de cinasas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PARP y cinasas. La presente invención se refiere a esto, además de a otros fines

importantes.

## RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere, en parte, a novedosos compuestos multicíclicos. Específicamente, en una realización, se proporcionan compuestos de fórmula IIIa:



IIIa

en la que:

cada uno de A y B es, independientemente, C(=O);

E y F, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman:  
un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene al menos un sustituyente J<sup>4</sup>;

J es independientemente en cada aparición:

J<sup>3</sup>-(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub> en la que cada uno de n y m es, independientemente, 0 ó 1;

cada uno de J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> es, independientemente,

carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, carboniloxi, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, amido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo; y

J<sup>3</sup> es:

hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, NO<sub>2</sub>, carboxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-carbonilo, un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo, o heterocicloalquilo; y

J<sup>4</sup> es dimetilamino-, dietilamino, 4-morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo; y

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman:

un grupo fenilo sustituido o sin sustituir en el que dicho grupo fenilo sustituido tiene al menos un sustituyente J; o

un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo sustituido o sin sustituir en el que dicho grupo heteroarilo sustituido tiene al menos un sustituyente J y en el que dicho heteroarilo es piridina o N-óxido de piridina,

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

45 En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para inhibir actividad de PARP, VEGFR2 o MLK3.

55 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, Huntington o de Alzheimer,.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar lesiones traumáticas al sistema nervioso central o prevenir degradación neuronal asociada a lesiones traumáticas al sistema nervioso central.

60 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar isquemia cerebral, isquemia cardíaca, inflamación, choque endotóxico o diabetes.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para suprimir la formación de vasos sanguíneos en un mamífero.

65 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo para tratar trastornos proliferativos celulares, por ejemplo, en los que dichos trastornos proliferativos celulares están relacionadas con tumores sólidos, retinopatía diabética, síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis o endometriosis.

- 5 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula IIIa o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar cáncer.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- 10 La Figura 1 muestra un esquema que incluye un compuesto dentro del alcance de la presente invención y precursores del mismo.

La Figura 2 muestra una estrategia sintética general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

- 15 La Figura 3 muestra otra estrategia sintética general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

- 20 La Figura 4 muestra aún otra estrategia sintética general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 5 muestra todavía otra estrategia sintética general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

- 25 La Figura 6 muestra aún otra estrategia sintética general para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 7 muestra una estrategia sintética para preparar derivados de bencimidazol dentro del alcance de la presente invención.

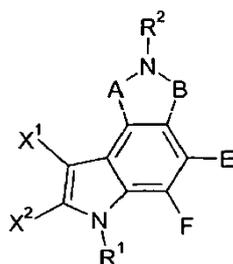
- 30 La Figura 8 muestra una estrategia sintética para preparar compuestos dentro del alcance de la invención.

La Figura 9 muestra una estrategia sintética para preparar compuestos dentro del alcance de la presente invención.

**DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES PREFERIDAS**

La presente invención se refiere, en parte, a nuevos compuestos multicíclicos que pueden ser altamente útiles a propósito de la inhibición de PARP, VEGFR2, MLK3, u otras enzimas. Los nuevos compuestos se describen más abajo en más detalle.

- 40 Específicamente, en una realización, la presente invención se refiere a novedosos compuestos multicíclicos de fórmula IIIa:



IIIa

en la que:

cada uno de A y B es, independientemente, C(=O);

E y F, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman:  
un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;

- 60 R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene al menos un sustituyente J<sup>4</sup>;

J es independientemente en cada aparición:

J<sup>3</sup>-(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub>- en la que cada uno de n y m es, independientemente, 0 ó 1;

cada uno de J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> es, independientemente,

- 65 carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, carboniloxi, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, amido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

J<sup>3</sup> es: cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo; y  
 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, NO<sub>2</sub>, carboxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, alquiloxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-carbonilo, un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo, o heterocicloalquilo; y  
 J<sup>4</sup> es dimetilamino-, dietilamino, 4-morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo; y  
 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman:  
 un grupo fenilo sustituido o sin sustituir en el que dicho grupo fenilo sustituido tiene al menos un  
 sustituyente J; o  
 un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo sustituido o sin sustituir en el que  
 dicho grupo heteroarilo sustituido tiene al menos un sustituyente J y en el que dicho heteroarilo es  
 piridina o N-óxido de piridina,  
 o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un fenilo con al menos un sustituyente J.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> es, independientemente, carbonilo, amino, carbonilo, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino o alcoxi inferior.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que J<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, NO<sub>2</sub>, alquilo inferior, heteroarilo o heterocicloalquilo.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que J es alcoxi inferior.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que J<sup>4</sup> es metilaminodimetilo, metilaminodietilo, 4-metilmorfolina o 4-metilpiperazinil-CH<sub>2</sub>.

El compuesto de la invención como se describe en el presente documento en el que J<sup>4</sup> es 4-metilpiperazinil-CH<sub>2</sub>.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico de C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>. Grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclooctilo, adamantilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica. Grupos alquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquilo C<sub>n</sub>" pretenden referirse a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado. El término "C<sub>n</sub>" en este contexto, en la que n es un número entero, indica el número de átomos de carbono que comprende el anillo del grupo cicloalquilo. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6</sub> indica un anillo de seis miembros. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo cicloalquilo pueden ser sencillos o parte de un resto aromático condensado, mientras que el grupo cicloalquilo no sea aromático. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos "heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo C<sub>n</sub>" pretenden referirse a un radical cíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado que, además de átomos de carbono, contiene al menos un heteroátomo como miembros de anillo. Normalmente, los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. En este contexto, el término "C<sub>n</sub>", en la que n es un número entero, indica el número de átomos de carbono que comprende el anillo, pero no es indicativo del número total de átomos en el anillo. Por ejemplo, heterocicloalquilo C<sub>4</sub> incluye anillos con cinco o más miembros de anillo, en el que cuatro de los miembros de anillo son carbonos y el resto de los miembros de anillo son heteroátomos. Además, los enlaces que conectan los átomos endocíclicos de un grupo heterocicloalquilo pueden ser parte de un resto aromático fusionado, mientras que el grupo heterocicloalquilo no sea aromático. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotienilo y 3-tetrahidrotienilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un sistema de anillo aromático mono-, di-, tri- o multinuclear de 6 a 10 átomos de anillo. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, antraceno y fenantrenilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene de 5 a 10 átomos de anillo que comprenden carbono y al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como un oxígeno, nitrógeno o azufre. El heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado, por ejemplo, N-óxido de piridina o 1-oxi-piridinilo. Ejemplos no limitantes son pirrilo, piridinilo, furilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo,

indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo y acridinilo.

El término “aralquilo”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

5 El término “aralquilo inferior”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a radicales alquilo inferior sustituidos con arilo. Ejemplos no limitantes incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

10 El término “aralcoxi”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo RO- en la que R es un grupo aralquilo como se ha definido anteriormente.

El término “aralcoxi inferior”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo RO- en la que R es un grupo aralquilo inferior como se ha definido anteriormente.

15 El término “alcoxi”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a RO- en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término “alcoxi inferior”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a RO- en la que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi y terc-butiloxi.

20 El término “ariloxi”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a RO- en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

25 Los términos “alquil inferior-amino” y “dialquil inferior-amino” se refieren a un grupo amino que lleva uno o dos sustituyentes alquilo inferior, respectivamente.

Los términos “amido” y “carbonilamino”, como se usa en el presente documento, pretenden referirse a -C(O)N(H)-.

30 El término “alquilamido”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a -C(O)NR- en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término “dialquilamido”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a -C(O)NR'R" en la que R' y R" son, independientemente, grupos alquilo como se ha definido anteriormente.

35 El término “alquil inferior-amido”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a -C(O)NR- en la que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente.

El término “dialquil inferior-amido”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a -C(O)NR'R" en la que R' y R" son, independientemente, grupos alquilo inferior como se han definido anteriormente.

40 Los términos “alcanoílo” y “alquilcarbonilo”, como se usan en el presente documento, se refieren a RC(O)- en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

45 Los términos “alcanoílo inferior” y “alquilcarbonilo inferior”, como se usan en el presente documento, se refieren a RC(O)- en la que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de tales grupos alcanoílo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, hidroxiacetilo, propionilo, butirilo, valerilo y 4-metilvalerilo.

El término “arilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a RC(O)- en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

50 El término “ariloxicarbonilo”, como se usa en el presente documento, pretende referirse a ROC(O)- en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término “halógeno”, como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

55 El término “alquilsulfonilo”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo RSO<sub>2</sub>- en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

60 El término “arilsulfonilo”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo RSO<sub>2</sub>- en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término “alquiloxicarbonilamino”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo ROC(O)N(H)- en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

65 El término “alquiloxi inferior-carbonilamino”, como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo ROC(O)N(H)- en la que R es un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente.

El término "ariloxicarbonilamino", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{ROC(O)N(H)}$ - en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término "sulfonilamido", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $-\text{SO}_2\text{C(O)NH}-$ .

El término "alquilsulfonilamido", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{RSO}_2\text{C(O)NH}-$  en la que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "arilsulfonilamido", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{RSO}_2\text{C(O)NH}-$  en la que R es un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término "éster de alquilo inferior de ácido fosfónico", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $-\text{P(O)(OR')(OR'')}$  en la que R' y R'' son alquilo inferior como se ha definido anteriormente.

El término "éster de arilo de ácido fosfónico", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $-\text{P(O)(OR')(OR'')}$  en la que R' y R'' son arilo como se ha definido anteriormente.

El término "aminocarbonilo", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{RR}'\text{N-C(O)-O-}$  en la que R y R' son un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

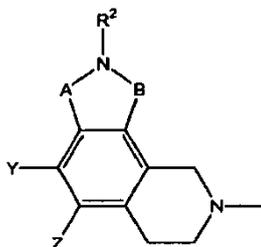
El término "arilaminocarbonilo", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{Ar-N(R)-C(O)-O-}$  en la que Ar es arilo, como se ha definido anteriormente, y R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "heteroarilaminocarbonilo", como se usa en el presente documento, pretende referirse al grupo  $\text{het-Ar-N(R)-C(O)-O-}$  en la que het-Ar es heteroarilo, como se ha definido anteriormente, y R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" significa una molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Incluye un " $\alpha$ -aminoácido" que es muy conocido para un experto en la materia como un ácido carboxílico que lleva una funcionalidad amino sobre el carbono adyacente al grupo carboxilo. Los aminoácidos pueden producirse naturalmente o producirse no naturalmente.

"Aminoácidos protegidos", como se usa en el presente documento, se refiere a aminoácidos, como se ha descrito anteriormente, que comprenden grupos protectores. Por ejemplo, el grupo amino de un aminoácido puede protegerse con grupos t-butoxicarbonilo o benziloxicarbonilo. Además, el grupo carboxilo del aminoácido puede protegerse como ésteres de alquilo y aralquilo. Además, grupos alcohol de aminoácidos pueden protegerse como éteres de alquilo, éteres de aralquilo y éteres de sililo.

El término "que comprende endocíclicamente" pretende describir un resto químico cíclico que incluye un grupo químico especificado como un miembro que forma anillo. Como ejemplo, un grupo furanilo endocíclicamente comprende un átomo de oxígeno debido a que el átomo de oxígeno es un miembro de la estructura de anillo. En el contexto de la presente divulgación, los grupos E y F pueden combinarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo. Este grupo heterocicloalquilo puede comprender endocíclicamente el grupo químico G, que significa que al menos un átomo del grupo G es un miembro que forma anillo. Como ejemplo de referencia ilustrado más adelante, E y F pueden combinarse junto con los átomos a los que están unidos para formar el grupo heterocicloalquilo que endocíclicamente comprende el grupo G en el que G, en este caso, es  $\text{N(CH}_3\text{)}$ .



Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende referirse a una cantidad de compuesto de la presente invención que provocará un efecto terapéutico o profiláctico deseado o respuesta cuando se administre según la pauta de tratamiento deseada.

Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" significa poner juntos, tanto directamente como indirectamente, una o más moléculas con otras, facilitando así las interacciones intermoleculares. La puesta en contacto puede producirse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Como se usa en el presente documento, el término “trastornos proliferativos celulares” pretende referirse a poblaciones de células malignas, además de no malignas, que se diferencian del tejido circundante tanto morfológicamente como genotípicamente. Tipos de trastornos proliferativos celulares incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, cáncer, retinopatía diabética, síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Todos los otros términos usados en la descripción de compuestos de la presente invención tienen su significado que es muy conocido en la técnica.

La presente divulgación caracteriza procedimientos para preparar los compuestos multicíclicos descritos en el presente documento que son útiles como inhibidores de PARP, VEGFR2 y MLK3. El procedimiento consiste en una síntesis de múltiples etapas a partir de los compuestos heterocíclicos necesarios. Por ejemplo, la Figura 1 explica resumidamente la síntesis general de compuestos de la presente invención para el caso en el que el material de partida heterocíclico sea un indol. Específicamente, un indol **A**, que está sin sustituir o sustituido en las posiciones 4-7 sobre el anillo del indol, se trata seriadamente, por ejemplo, con butil-litio, dióxido de carbono, t-butil-litio y una cetona **B** (que tiene sustituyentes **E** y **F**) proporcionando un alcohol terciario de indolilo 2-sustituido **C**. El alcohol terciario se elimina, por ejemplo, en condiciones ácidas usando ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, proporcionando un 2-vinilindol sustituido, **D**. La cicloadición de Diels-Alder de **D** con un dienófilo tal como, pero no se limita a, maleimida (**E**) proporciona el producto intermedio de cicloadición **F**. La aromatización del producto intermedio de cicloadición, por ejemplo, con oxígeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino o con un oxidante tal como DDQ o tetracloroquinona produce el carbazol **G**.

El posterior tratamiento de **G** con un reactivo alquilante o acilante da derivados de carbazolimida-N-sustituidos de la presente invención como se muestra en la Figura 2.

El tratamiento del carbazol **G** (o las carbazol-lactamas en la Figura 5) con diversos electrófilos tales como  $R^+$  proporciona derivados de carbazol 3-sustituidos como se muestra en la Figura 3. De este modo, grupos halógeno o acilo pueden introducirse, y el halógeno puede desplazarse por diversos nucleófilos que incluyen ciano, como se muestra en la Figura 5. El halógeno también puede sustituirse con diversos grupos alquilo, arilo y heteroalquilo. El sustituyente de 3-ciano puede reducirse dando el sustituyente de 3-aminometilo que puede alquilarse o acilarse sobre el grupo amino.

Si el carbazol **G** contiene sustituyentes de bromoacetilo o 2-bromoacilo sustituido, como se muestra en la Figura 4, el bromo puede desplazarse por diversos nucleófilos dando otras realizaciones de la presente invención. Alternativamente, el grupo 2-bromoacilo puede hacerse reaccionar con diversas tioamidas dando tiazoles sustituidos.

Como se ha tratado, el usar indoles sustituidos como material de partida proporciona derivados funcionalizados de **G**; sin embargo, también puede usarse una reacción de Wittig intramolecular para preparar vinilindoles **D** sustituidos. Además, pueden usarse dienófilos distintos de maleimida (**E**) en la reacción de Diels-Alder, e incluir, por ejemplo, fumarato de dialquilo, ácido fumárico, maleato de dialquilo, ácido maleico, anhídrido maleico, acetilendicarboxilato de dialquilo o 3-cianoacrilato de alquilo. Los productos intermedios resultantes de la cicloadición con estos dienófilos dan imidas, o las lactamas correspondientes como se muestra en la Figura 5. Por ejemplo, anhídridos obtenidos de la cicloadición de anhídrido maleico o por deshidratación de diácidos proporcionan imidas cuando se tratan con bis(trimetilsilil)amina o urea. Los anhídridos proporcionan hidrazonas de seis miembros cuando se tratan con hidracina. Las lactamas se obtienen separando los isómeros de cianoéster, aromatizando cada isómero y reduciendo el cianoéster a la lactama, como se muestra en la Figura 5. También pueden reducirse imidas a lactamas por procedimientos bien establecidos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los compuestos de tipo indol se preparan según el esquema mostrado en la Figura 6. Aquí, materiales de partida de vinilpirrol sustituidos se preparan mediante la reacción de un pirrol con una enamina de una cetona como se describe en la bibliografía (*Heterocycles* **1974**, *2*, 575-584). Un 2-vinilpirrol sustituido se hace reaccionar con diversos dienófilos, tales como aquellos descritos anteriormente, proporcionando un producto intermedio de cicloadición que es un precursor para realizaciones de la presente invención. Un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo protector de sililo, particularmente triisopropilsililo, puede usarse en todo el documento como se representa en la Figura 6.

Otros precursores heterocíclicos pueden prepararse por reacciones análogas. Por ejemplo, un 5-vinilimidazol sustituido se hace reaccionar con diversos dienófilos, tales como aquellos descritos anteriormente, proporcionando un producto intermedio de cicloadición que puede modificarse adicionalmente mediante reacciones muy conocidas para aquellos expertos en la materia dando precursores de bencimidazol. Asimismo, por ejemplo, un 5-vinil-1,2,3-triazol o 4-viniltiazol sustituido puede hacerse reaccionar con diversos dienófilos como antes para también proporcionar productos intermedios de cicloadición que conducen a realizaciones de la invención. Los compuestos tipo bencimidazol de la presente invención también pueden prepararse según el procedimiento mostrado en la Figura 7, en la que bencimidazoles previamente formados sirven de materiales de partida.

Además, como se muestra en la Figura 8, un 2-vinilbenzofurano o 2-vinilbenzotiofeno opcionalmente sustituido puede hacerse reaccionar con diversos dienófilos, tales como aquellos enumerados previamente, proporcionando un producto intermedio de cicloadición. La modificación del producto intermedio de cicloadición puede conducir a imidas, lactamas y compuestos relacionados de la presente invención.

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención son inhibidores de PARP. La potencia del inhibidor puede probarse midiendo la actividad de PARP *in vitro* o *in vivo*. Un ensayo preferido monitoriza la transferencia de unidades de ADP-ribosa radiomarcada de [<sup>32</sup>P]NAD<sup>+</sup> a un aceptor de proteína tal como histona o la propia PARP. Ensayos rutinarios para PARP se desvelan en Purnell y Whish, *Biochem. J.* **1980**, 185, 775, incorporado en el presente documento por referencia.

En otras realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención también son inhibidores de VEGFR2 o MLK3. La potencia del inhibidor puede probarse midiendo la actividad de VEGFR2 o MLK3 *in vitro* o *in vivo*. Un ensayo preferido para la actividad de la cinasa VEGFR2 implica la fosforilación de un sustrato de proteína inmovilizado sobre una placa de microtitulación. El residuo de fosfotirosina resultante se detecta con un anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con un quelato de europio, permitiendo la cuantificación del producto por fluorometría resuelta en el tiempo. Se han empleado procedimientos de ensayo similares para la detección de la tirosina cinasa c-src, como se describe en Braunwalder y col. *Anal. Biochem.* **1996**, 238, 159, incorporado en el presente documento por referencia. Un procedimiento de ensayo preferido para MLK3 utiliza la fosforilación de un sustrato de proteína, tal como proteína básica de mielina, con [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP, seguido de aislamiento del producto de <sup>32</sup>P-fosfoproteína insoluble en ácido sobre una placa de filtración. Se emplearon procedimientos análogos para el ensayo de proteína cinasa C, como se informa en Pitt y Lee, *J. Biomol. Screening* **1996**, 1, 47, incorporado en el presente documento por referencia.

La presente invención también contempla compuestos para su uso en procedimientos para la inhibición de actividades enzimáticas de PARP, VEGFR2 y MLK3. La actividad enzimática puede reducirse o inhibirse poniendo en contacto la enzima con al menos un compuesto descrito en el presente documento. La puesta en contacto puede producirse tanto *in vitro*, *in vivo* como *ex vivo*. La puesta en contacto también puede promoverse por el uso de medios de puesta en contacto que potencian la tasa de mezcla de enzima e inhibidor. Medios preferidos incluyen agua, disoluciones basadas en agua, disoluciones tamponadas, disolventes miscibles con agua, disoluciones solubilizantes de enzimas, y cualquier combinación de los mismos. La puesta en contacto de células que contienen la enzima *in vivo* emplea preferentemente el inhibidor que va a administrarse en proximidad a la enzima asociado a la célula en un medio biológicamente compatible. Medios biológicamente compatibles preferidos incluyen agua, disoluciones basadas en agua, solución salina, fluidos biológicos y secreciones, y cualquier otro material no tóxico que pueda administrar eficazmente inhibidor a la vecindad de la enzima en un sistema biológico.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para prevenir o tratar la aparición o progresión de cualquier enfermedad o afección relacionada con actividad de PARP en mamíferos, especialmente seres humanos. Tales afecciones incluyen lesión traumática al sistema nervioso central tales como lesiones cerebrales y de la médula espinal, y la degradación neuronal asociada a lesión traumática al sistema nervioso central. Afecciones y enfermedades relacionadas tratables mediante los procedimientos de la presente invención incluyen accidentes cerebrovasculares, isquemia cardíaca, isquemia cerebral, trastornos cerebrovasculares tales como esclerosis múltiple, y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, Huntington y de Parkinson. Otras afecciones o enfermedades relacionadas con PARP tratables por los compuestos descritos en el presente documento incluyen inflamación tal como pleuritis y colitis, choque endotóxico, diabetes, cáncer, artritis, isquemia cardíaca, isquemia retiniana, envejecimiento de la piel, dolor crónico y agudo, choque hemorrágico, y otras. Por ejemplo, siguiendo los síntomas de un accidente cerebrovascular, un paciente puede administrarse con uno o más compuestos descritos en el presente documento para prevenir o minimizar la lesión al cerebro. Los pacientes con síntomas de enfermedad de Alzheimer, Huntington o de Parkinson pueden tratarse con compuestos de la presente invención para detener la progresión de la enfermedad o aliviar síntomas. Los inhibidores de PARP también pueden usarse para tratar pacientes que padecen cáncer. Por ejemplo, a los pacientes con cáncer pueden administrársele los presentes compuestos con el fin de aumentar los efectos antitumorales de la quimioterapia.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para prevenir o tratar la progresión de cualquier enfermedad o afección relacionada con actividad de cinasas (tales como actividades de VEGFR2 o MLK3) en mamíferos, especialmente seres humanos. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar afecciones relacionadas con actividad de MLK3 tal como enfermedades neurodegenerativas crónicas como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, y afecciones neurológicas agudas tales como isquemia cardíaca, isquemia cerebral, además de lesiones cerebrales y espinales traumáticas. Además, los compuestos descritos en el presente documento también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y cáncer relacionado con actividad de MLK3. Similarmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para inhibir VEGFR2, que puede conducir a supresión de la formación de nuevos vasos sanguíneos. Tales compuestos pueden, por tanto, ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a formaciones de nuevos vasos sanguíneos tales como, por ejemplo, tumores sólidos, retinopatía diabética y otros síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis

reumatoide, psoriasis y endometriosis.

Los compuestos descritos en el presente documento se administran preferentemente a mamíferos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La dosificación puede variar dependiendo del compuesto, la potencia del compuesto, el tipo de enfermedad y el estado enfermo del paciente, entre otras variables. La cantidad de dosificación puede medirse por administración de medios de dosificación pre-medidos o dosificaciones unitarias en forma de comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, emulsiones, elixires, jarabes, pomadas, cremas o disoluciones.

En el uso terapéutico o profiláctico, los inhibidores de PARP o de cinasas pueden administrarse por cualquier vía por la que convencionalmente se administran los fármacos. Tales vías de administración incluyen intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, intratraqueal, intraventricular, oral, bucal, rectal, parenteral, intranasal, transdérmica o intradérmica. La administración puede ser sistémica o localizada.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en forma pura, combinados con otros principios activos, o combinados con excipientes o vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones orales incluirán generalmente un vehículo diluyente inerte o un vehículo comestible. Aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguiente componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un dispersante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Si la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, shellac o agentes entéricos. Además, un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y aromatizantes.

Preparaciones alternativas para administración incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son sulfóxido de dimetilo, alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados y solución salina. Vehículos intravenosos incluyen reforzadores de fluidos y nutrientes, reforzadores de electrolitos tales como aquellos basados en dextrosa de Ringer, y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, gases inertes y similares.

Procedimientos preferidos de administración de los presentes compuestos a mamíferos incluyen inyección intraperitoneal, inyección intramuscular e infusión intravenosa. Son posibles diversas formulaciones líquidas para estos procedimientos de administración, que incluyen solución salina, alcohol, DMSO y disoluciones basadas en agua. La concentración de inhibidor puede variar según la dosis y volumen a administrar y puede oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/ml. Otros constituyentes de las formulaciones líquidas pueden incluir conservantes, sales inorgánicas, ácidos, bases, tampones, nutrientes, vitaminas, u otros productos farmacéuticos tales como analgésicos o inhibidores de PARP y de cinasas adicionales. Formulaciones particularmente preferidas para la administración de los presentes compuestos se detallan en las siguientes publicaciones que describen la administración de inhibidores de PARP conocidos y se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades; Kato, T. y col. *Anticancer Res.* **1988**, 8(2), 239, Nakagawa, K. y col. *Carcinogenesis* **1988**, 9, 1167, Brown, D.M. y col. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1984**, 1665, Masiello, P. y col. *Diabetologia* **1985**, 28(9), 683, Masiello, P. y col. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1990**, 69(1), 17, Tsujiuchi, T. y col. *Jpn. J. Cancer Res.* **1992**, 83(9), 985, y Tsujiuchi, T. y col., *Jpn. J. Cancer Res.* **1991**, 82(7), 739.

Los compuestos de la presente invención también pueden tomar la forma de una sal, hidrato, solvato o metabolito farmacológicamente aceptable. Sales farmacológicamente aceptables incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Si los compuestos de la invención incluyen una función ácida, tal como un grupo carboxi, entonces pares de cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxi son muy conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio, amonio cuaternario y similares.

Aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden hacerse numerosos cambios y modificaciones a las realizaciones preferidas de la invención y que tales cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención. Por tanto, se prevé que las reivindicaciones adjuntas cubran todas aquellas variaciones equivalentes que se encuentran dentro del espíritu verdadero y el alcance de la invención.

**EJEMPLOS****Ejemplo 1****5 Medición de la actividad enzimática de PARP.**

La actividad de PARP se monitorizó por transferencia de unidades de ADP-ribosa radiomarcadas de [<sup>32</sup>P]NAD<sup>+</sup> a un aceptor de proteína tal como histona o la propia PARP. Las mezclas de ensayo contuvieron Tris 100 mM (pH 8,0), DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 20 ug/ml de ADN (cortado por sonicación), 20 mg/ml de histona H1, 5 ng de PARP humana recombinante e inhibidor o DMSO (< 2,5% (v/v)) en un volumen final de 100 ul. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de NAD<sup>+</sup> 100 μM complementado con 2 uCi de [<sup>32</sup>P]NAD<sup>+</sup>/ml y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 12 minutos. Los ensayos se terminaron mediante la adición de 100 μM de 50% de TCA y el precipitado radiomarcado se recogió sobre una placa de filtración de 96 pocillos (Millipore, MADP NOB 50), se lavó con 25% de TCA. La cantidad de radiactividad insoluble en ácido, correspondiente a la proteína poliADP-ribosilada, se cuantificó en un contador de centelleo Wallac MicroBeta.

**Ejemplo 2****20 Medición de la actividad enzimática de la cinasa VEGFR2**

Una placa FluoroNUNC MaxiSorp de 96 pocillos se recubrió con 100 μl/pocillo de disolución del sustrato PLC-γ/GST humano recombinante a una concentración de 40 μg/ml en solución salina tamponada con Tris (TBS). La actividad de VEGFR2 se ensayó en una mezcla de ensayo de 100 μl que contenía HEPES 50 mM (pH 7,4), ATP 30 μM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,1% de BSA, 2% de DMSO y 150 ng/ml de dominio citoplásmico de VEGFR2 humano expresado en baculovirus humano recombinante (prefosforilado durante 60 min a 4 °C en presencia de ATP 30 μM y MnCl<sub>2</sub> 10 mM antes de uso). La reacción de cinasa se dejó avanzar a 37 °C durante 15 min. El anticuerpo de detección anti-fosfotirosina marcada con europio se añadió a dilución 1:5000 en tampón de bloqueo (3% de BSA en TBST). Después de 1 hora de incubación a 37 °C se añadieron 100 μl de disolución de potenciamiento (Wallac nº 1244-105) y la placa se agitó suavemente. Después de 5 min, la fluorescencia resuelta en el tiempo de la disolución resultante se midió usando BMG PolarStar (modelo nº 403) usando longitudes de onda de excitación y de emisión de 340 nm y 615 nm, respectivamente, un retardo de la recogida de 400 μs y un tiempo de integración de 400 μs.

**Ejemplo 3****35 Medición de la actividad enzimática de MLK3**

El ensayo de actividad para MLK3 se realizó en placas Millipore Multiscreen. Cada mezcla de ensayo de 50 μl contuvo HEPES 50 mM (pH 7,0), EGTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, β-glicerofosfato 25 mM, ATP 100 μM, 1 μCi de [γ-<sup>32</sup>P]ATP, 0,1% de BSA, 500 μg/ml de proteína básica de mielina, 2% de DMSO, diversas concentraciones de compuestos de prueba y 2 μg/ml de dominio de cinasa GST-MLK1 humana baculoviral. Las muestras se incubaron durante 15 min a 37 °C. La reacción se detuvo añadiendo 50% de TCA frío en hielo y las proteínas se dejaron precipitar durante 30 min a 4 °C. Las placas se dejaron equilibrar durante 1-2 horas antes de contar en el contador de centelleo Wallac MicroBeta 1450 Plus.

**45 Ejemplo 4****Determinación de CI<sub>50</sub> para inhibidores**

Los datos de inhibición de un solo punto se calcularon comparando la actividad de PARP, VEGFR2 o MLK3 en presencia de inhibidor con la actividad en presencia de DMSO solo. Las curvas de inhibición para compuestos se generaron representando el porcentaje de inhibición frente al log<sub>10</sub> de la concentración del compuesto. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon por regresión no lineal usando la ecuación de dosis-respuesta sigmoide (pendiente variable) en GraphPad Prism del siguiente modo:

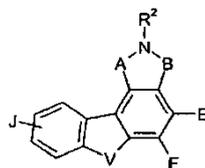
$$y = \text{pie} + (\text{cima} - \text{pie}) / (1 + 10^{(\log_{10} \text{CI}_{50} - x) \cdot \text{pendiente}})$$

en la que y es el % de actividad a una concentración de compuesto dada, x es el logaritmo de la concentración de compuesto, pie es el % de inhibición a la concentración de compuesto más baja probada y cima es el % de inhibición a la concentración de compuesto más alta examinada. Los valores para pie y cima se fijaron a 0 y 100, respectivamente. Los valores de CI<sub>50</sub> se informaron como el promedio de al menos tres determinaciones separadas.

Los siguientes Ejemplos 5 a 10 presentan datos de inhibición de PARP, VEGFR2 y MLK3 para los compuestos de la presente invención. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2. Para algunos compuestos, los datos de inhibición se presentan como porcentaje de la inhibición a una concentración especificada. Los compuestos están tabulados junto con el número de compuesto, sustituyentes y datos de inhibición de la enzima.

## Ejemplo 5

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 1a a 1v de fórmula IV en la que B es CO, J es H, V es NR<sup>1</sup> y E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo. A, R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> varían como se enumera a continuación.



IV

Tabla 1 (ejemplos de referencia indicados por \*)

Nº	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CI <sub>50</sub> de PARP (nM)
1a*	CO	H	H	36
1b*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	720
1c*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	38% a 10 µM
1d*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	64% a 10 µM
1e*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	946
1f*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -piperidina	68% a 10 µM
1g*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -morfolina	67% a 10 M
1h*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NEt <sub>2</sub>	819
1i*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	10% a 10 µM
1j*	CO	H	-SO <sub>2</sub> Ph	250
1k*	CO	H	Lisina (2 HCl)	22
1l*	CO	H	β-Alanina (HCl)	160
1m*	CO	H	Glicina (HCl)	38
1n*	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	1600
1o	CO	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	12% a 10 µM
1p*	CO	H	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Ph	14% a 10 µM
1q*	CO	H	-CH <sub>2</sub> COOH	52% a 10 µM
1r*	CO	H	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	63% a 10 µM
1s*	CO	H	-CH <sub>2</sub> -ftalimida	25% a 10 µM
1t*	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	800
1u*	CH <sub>2</sub>	(BOC) <sub>2</sub> Lys	H	1500
1v*	CH <sub>2</sub>	Lys	H	1400

## Ejemplo 6

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 2a a 5g de fórmula IV en la que B es CO, R<sup>2</sup> es H, V es NH, y E y F, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo ciclopentilo. A y J varían como se enumera a continuación.

Tabla 2 (ejemplos de referencia)

Nº	A	J (3-Sustituyente)	CI <sub>50</sub> de PARP (nM)
2a	CO	Br	25
2b	CO	Cl	39
2c	CO	F	39
2d	CO	CH <sub>3</sub> CO-	17
2e	CO	BrCH <sub>2</sub> CO-	13
2f	CO	CH <sub>3</sub> BrCHCO-	21
2g	CO	N-Metilpiperizino-CH <sub>2</sub> CO-	16
2h	CO	Morfolino-CH <sub>2</sub> CO-	13
2i	CO	Piperidino-CH <sub>2</sub> CO-	20
2j	CO	Diethylamino-CH <sub>2</sub> CO-	21
2k	CO	tBuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-	19
2l	CO	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO-	8
2m	CO	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	3
2n	CO	1,2,4-Triazol-2-ilCH <sub>2</sub> CO-	15
2o	CO	-CN	14

ES 2 416 309 T3

	2q	CO	Hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona-3-NHCH <sub>2</sub> -	167
	2r	CO	CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	13
5	2s	CO	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	28
	2t	CO	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	44
	2u	CO	Benzoil-NHCH <sub>2</sub> -	37
	2v	CO	BOC-NHCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	33
	2w	CO	BOC-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	33
10	2x	CO	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	45
	2y	CO	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	54
	2z	CO	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	10
	2aa	CO	CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	9
	2ab	CO	HQ <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	50
15	2ac	CO	H <sub>0</sub> 2C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	48
	2ad	CO	BOC-NHCH <sub>2</sub> -	93
	2ae	CO	-SO <sub>3</sub> H	8
	2af	CH <sub>2</sub>	Cl	120
	2ag	CH <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> H	80
20	2ah	CH <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	59
	2ai	CH <sub>2</sub>	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	165
	2aj	CH <sub>2</sub>	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	162
	2ak	CH <sub>2</sub>	-CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	83
	2al	CH <sub>2</sub>	-CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (4-Pyr)	65
25	2am	CH <sub>2</sub>	-CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (1-imidazol)	161
	2an	CH <sub>2</sub>	-CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (2-Pyr)	237
	2ao	CO	-OH	27
	2ap	CO	-OCH <sub>3</sub>	32
	2aq	CO	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	59
30	2ar	CO	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	88
	2as	CO	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	100
	2at	CO	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	22
	2au	CO	-OAc	33
35	2av	CO	-CHO	29
	2aw	CO	-CH <sub>2</sub> OH	22
	2ax	CO	-CHOHCH <sub>3</sub>	102
	2ay	CH-OH	H	408
	2az	CO	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	116
40	2ba	CO	-COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12
	2bb	CO	-COCO <sub>2</sub> H	5
	2bc	CO	-CH <sub>2</sub> CN	24
	2bd	CO	-CO <sub>2</sub> H	85
	2be	CO	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	36
45	2bf	CO	-CH <sub>3</sub>	82
	2bg	CO	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	31
	2bh	CO	-CONH <sub>2</sub>	31
	2bi	CO	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	27
	2bj	CO	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	29
50	2bk	CO	-CH <sub>2</sub> NHEt	32
	2bl	CO	-CH <sub>2</sub> N <sup>n</sup> Pr	16
	2bm	CO	-CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	17
	2bn	CO	-CH <sub>2</sub> N <sup>n</sup> Bu <sub>2</sub>	28
55	2bo	CO	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	293
	2bp	CO	-CH <sub>2</sub> NH <sup>n</sup> Bu	25
	2bq	CO	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> Ph	26
	2br	CO	-CH <sub>2</sub> NH <sup>n</sup> Pr	25
	2bs	CO	-CH <sub>2</sub> N <sup>n</sup> Pr <sub>2</sub>	25
60	2bt	CO	-CH <sub>2</sub> NHMe	25
	2bu	CO	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>	73
	2bv	CO	-CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	32
	2bw	CO	-CH <sub>2</sub> NcC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	35
	2bx	CO	-CH <sub>2</sub> NcC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	35
65	2by	CO	-CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> (1-tetrazol)	14
	2bz	CO	-CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	62

ES 2 416 309 T3

	2p	CO	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	13
	2ca	CO	-CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> tBu	95
	2cb	CO	-CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	75
5	2cc	CO	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	29
	2cd	CO	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Ph	39
	2ce	CO	-CH <sub>2</sub> NHCHO	34
	2cf	CHOH	-CH <sub>2</sub> NHCHO	124
	2cg	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	31
10	2ch	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	33
	2ci	CO	-CONHCH <sub>2</sub> (4-Pyr)	13
	2cj	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-imidazol)	15
	2ck	CO	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NMe <sub>2</sub>	51
	2cl	CO	-CONHCH <sub>2</sub> (3-Pyr)	21
15	2cm	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	148
	2cn	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	26
	2co	CO	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	18
	2cp	CO	-CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	12
20	2cq	CO	-CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>	12
	2cr	CO	-CONHCH <sub>2</sub> (2-THF)	14
	2cs	CO	-CONHNC <sub>4</sub> NCH <sub>3</sub>	42
	2ct	CO	-CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	89
	2cu	CO	-CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	151
25	2cv	CO	-CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)	18
	2cw	CO	-CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)	24
	2cx	CO	-CONMeCH <sub>2</sub> (4-Pyr)	10
	2cy	CO	-CONMeCH <sub>2</sub> (4-piperidinilo)	23
	2cz	CO	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	30
30	2da	CO	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	15
	2db	CO	-CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> C(etilencetal)	11
	2dc	CO	-CONH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH] <sub>2</sub>	18
	2dd	CO	-CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> CO	14
	2de	CO	-CH <sub>2</sub> OEt	43
35	2df	CO	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)	104
	3a	CO	2-Aminotiazol-4-il-	25
	3b	CO	2-Metiltiazol-4-il-	40
	3c	CO	2-Metil-5-bromotiazol-4-il-	84
	3d	CO	2-Amino-5-metiltiazol-4-il-	50
40	3e	CO	2-[(BOCNH)CH(CO <sub>2</sub> tBu)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH] tiazol-4-il-	46
	3f	CO	2-[NH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH] tiazol-4-il-	22
	3g	CO	2-Guanidinotiazol-4-il-	19
	3h	CO	2-(Metilamino)tiazol-4-il-	54
	3i	CO	2-(Acetamino)tiazol-4-il-	54
45	3j	CO	2-(PhCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	20
	3k	CO	2-(Aminometil)tiazol-4-il-	42
	3l	CO	2-(Acetamino)imidazol-2-il-	47
	3m	CO	2-(Metanosulfonilaminometil) tiazol-4-il-	18
50	3n	CO	2-(Acetaminometil)tiazol-4-il-	20
	3o	CO	2-(EtNHCONHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	20
	3p	CO	2-(tBuSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	21
	3q	CO	2-(tBuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	29
	3r	CO	2-(IsopentanoilNHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	56
55	3s	CO	2-(PropanoilNHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	56
	3t	CO	2-(IsobutanoilNHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	32
	3u	CO	2-(ButanoilNHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	42
	3v	CO	2-(PentanoilNHCH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	56
	3w	CO	2-(CiclopropanocarbonilNHCH <sub>2</sub> )-tiazol-4-il-	49
60	3x	CO	2-(CiclopentanocarbonilNHCH <sub>2</sub> )-tiazol-4-il-	52
	3y	CO	2-(tButilCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	60
	3z	CO	2-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )tiazol-4-il-	38
	3aa	CO	2-(Oxazol-5-il)tiazol-4-il-	66
	3ab	CO	2-(Glucosamino)tiazol-4-il-	17
65	4a	CO	2-(CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C)pirrolidin-CH <sub>2</sub> CO-	12

5	4b	CO	2-(tBuO <sub>2</sub> C)pirrolidin-CH <sub>2</sub> CO-	12
	4c	CO	2-(HO <sub>2</sub> C)pirrolidin-CH <sub>2</sub> CO-	7
	4d	CO	tBocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	16
	4e	CO	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	22
	4f	CO	Morfolino-CO(CH <sub>2</sub> )CO-	13
	4g	CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	9
	4h	CO	2-(tBuO <sub>2</sub> C)pirrolidin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> )CO-	7
	4i	CO	Et <sub>2</sub> NCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	12
10	4j	CO	2-(HO <sub>2</sub> C)pirrolidin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	2
	4k	CO	3-(HO <sub>2</sub> C)pirazin-2-il-CO-	1
	4l	CO	6-Keto-4,5-dihidropiridazin-3-il-	17
	4m	CO	6-Keto-1-metil-4,5-dihidropiridazin-3-il-	12
	4n	CO	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	2
15	4o	CO	2-(H <sub>2</sub> NCO)pirrolidin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	13
	4p	CO	Piperidin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	10
	4q	CO	4-BOC-Piperazin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	10
	4r	CO	Piperazin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	15
	4s	CO	Octahidroazocin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	26
20	4t	CO	Pirrolidin-1-il-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	16
	5a	CH <sub>2</sub>	H	108
	5b	CH <sub>2</sub>	-Br	30
	5c	CH <sub>2</sub>	-CN	18
25	5d	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	27
	5e	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	800
	5f	CH <sub>2</sub>	(BOC) <sub>2</sub> Lys-NHCH <sub>2</sub> -	670
	5g	CH <sub>2</sub>	Lys-NHCH <sub>2</sub> -	80

## 30 Ejemplo 7

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 1a, 5a y 6b-p de fórmula IV en la que V es NR<sup>1</sup>.

## 35 Ejemplo 7

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 1a, 5a y 6b-p de fórmula IV en la que V es NR<sup>1</sup>.

Table 3 (ejemplos de referencia)

Nº	A	B	E	F	J	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	CI <sub>50</sub> de PARP (nM)
40	1a	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	36
	5a	CH <sub>2</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	108
	6b	CO	CO	CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H	H	H	700
	6e	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-Br	H	Lys	69
45	6f	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-Cl	H	Lys	62
	6g	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-F	H	Lys	48
	6h	CH <sub>2</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CHO	3000
	6i	CH <sub>2</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-Br	Lys	H	(35% a 3 µM)
	6j	CH <sub>2</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-CN	Lys	H	460
50	6k	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CHO	78
	6l	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OH	138
	6n	CO-NH	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	60% (10 µM)
	6o	CH-OH/CO	CO/CH-OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	287
55	6p	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	55

60

65

## Ejemplo 8

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 8b-j de fórmula IIb en la que R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es H.

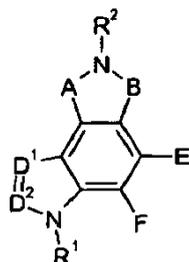


Table 4 (ejemplos de referencia)

No.	A	B	D <sup>1</sup>	D <sup>2</sup>	E,F	CI <sub>50</sub> de PARP (nM)
8b	CO	CO	CH	CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	40
8c	CO	CO	Br-C	CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5
8d	CO	CO	NC-C	CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	6
8e	CONH	CO	CH	CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1820
8f	CO	CO	C-Br	C-Br	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	20
8g	CO	CO	C-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	89
8h	CO	CO	C-CH=CH-HC=N-C		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3
8i	CO	CO	C-CH=CH-CH=N(CH <sub>3</sub> )-C		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1523
8j	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C-HC=CH-CH=CH-C		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	42% (10 uM)
8k	CO	CO	C-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=N-C		(-CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2

## Ejemplo 9

Datos de inhibición de VEGFR2 y MLK3 para los compuestos 11a a 13b de fórmula IV en la que V es NR<sup>1</sup>.

La Tabla 5 contiene datos del porcentaje de inhibición para las enzimas MLK3 y VEGFR2 a las concentraciones especificadas, a menos que se indique lo contrario. Para algunas entradas se informa un valor de CI<sub>50</sub>.

Tabla 5 (ejemplos de referencia)

Nº	A	B	E	F	J	R'	R <sup>z</sup>	% de MLK3 a 1 µM	% de VEGFR2 a 300 nM
11a	CO	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H		19	Cl <sub>50</sub> 477 (nM)
11b	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H		26	Cl <sub>50</sub> 698 (nM)
11c	CO	CO	Pr	Et	H	H		46	0% a 100 nM
11d	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	CH <sub>3</sub>		52	Cl <sub>50</sub> 778 (nM)
11e	CO	CO	CH=CH=CH		H	H		35	Cl <sub>50</sub> 166 (nM)
11f	CO	CO	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	H		62	3
11g	CO	CO	O-CH=CH		H	H		16	8
11h	CO	CO	CH=CH-O		H	H		---	---
12a	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H		74	Cl <sub>50</sub> 235 (nM)
12b	CH <sub>2</sub> o CO	CO o CH <sub>2</sub>	CH=NCH=CH		H	H		34	4
12c	CH <sub>2</sub>	CO	CH=NCH=H		H	H		54	22
12d	CO	CH(OH)	CH=NCH=CH		H	H		5	27% a 10 uM
12e	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et		20	0
12f	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH		14	10
No.	A	B	E	F	J	R'	R <sup>z</sup>	MLK3 a 1 µM	VEGFR2 a 300 nM
12g	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	15	22
12h	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	35	24
12i	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	Pyrid-2-il-CH <sub>2</sub>	40	26
12j	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	2	18
12k	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	4	9
12l	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	4-HO-Bn	26	10
12m	CO	CO	CH=NCH=CH		H	4-HO-Bn	4-HO-Bn	7	3
12n	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH <sub>3</sub>	H	86	Cl <sub>50</sub> 94(nM)
12o	CO	CO	CH=NCH=CH		H	1-CH <sub>3</sub>	H	73	45
12p	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-Br	H	72	22
12q	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-(MeO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C)	H	45	15
12r	CH(OH)	CO	CH=NCH=H		H	3-(MeO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C)	H	0	2
12s	CO	CO	CH=NCH=H		H	3-(Tiofen-2-il)	H	80	13
12t	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-(1-Me-pirrol-2-il)	H	67	19
12u	CO	CO	CH=NCH=H		H	3-(Pyrid-4-il)	H	47	16
12v	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		28
12w	CO	CO	CH=NCH=H		H	3-CH=CH-CO <sub>2</sub> Et	H		21
12x	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH=CH-CONC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H		34
12y	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH=CH-CONEt <sub>2</sub>	H		26
12z	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH=CH-CONH <sub>2</sub>	H		22
12aa	CO	CO	CH=NCH=H		H	3-CH=CHCN	H		42
12ab	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH=CH(3-Pyr)	H		15
12ac	CO	CO	CH=NCH=CH		H	3-CH=CH(4-Pyr)	H		23
13a	CO	CO	CH <sub>2</sub> NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	H	H	19	0
13b	CO	CO	CH <sub>2</sub> NBnCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	H	H	20	1

**Ejemplo 10**

Datos de inhibición de PARP, VEGFR2 y MLK3 para los compuestos 14 y 15 de fórmula IV en la que J es H y R<sup>2</sup> es H.

Tabla 6 (ejemplos de referencia)

Nº.	A	B	E, F	V	% de PARP a 10 µM	% de MLK3 a 1 µM
14	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	S	19	18
15	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	O	18	13

**Ejemplo 10a**

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 14a y 14b de fórmula IV en la que R<sup>2</sup> es H.

Tabla 7 (ejemplos de referencia)

Nº	A	B	E,F	J	V	Cl <sub>50</sub> de PARP (nM)
14a	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	NH	224
14b	CO	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	NH	19

**Ejemplo 10b**

Datos de inhibición de PARP para los compuestos 15a-15m de fórmula IV en la que B es CO, V es NH, R<sup>2</sup> es H y E-F = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

Tabla 8 (ejemplos de referencia)

Ejemplo	A	J	Cl <sub>50</sub> de PARP (nM)
15a	CO	-3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	35
15b	CO	-3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>	51
15c	CO	-3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	40
15d	CO	-3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-imidazol)	32
15e	CO	-3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-butirolactama)	28
15f	CO	-3-OCONHCH <sub>2</sub> (3-piridilo)	34
15g	CO	-3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-piridilo)	36
15h	CO	-3-OCONCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-piridilo)	39
15i	CO	-3-OCONCH <sub>3</sub> [C <sub>H</sub> 2(4-piridilo)]	30
15j	CO	-3-OCONHCH <sub>2</sub> (5-tetrazol)	16
15k	CO	-3-OCONHNC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	20
15l	CO	-3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	15
15m	CO	-3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-piridilo)	31

**Ejemplo 11****Síntesis de materiales de partida y productos intermedios.**

Los procedimientos y materiales empleados en la síntesis de materiales de partida, productos intermedios e inhibidores son los siguientes. La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice (MK6F 60A, tamaño 1 x 3 pulgadas (2,54 x 10,16 cm), espesor de capa 250 µm; Whatman Inc., Whatman House, UK). La cromatografía preparativa en capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice (tamaño 20 x 20 pulgadas (53,34 x 53,34 cm), espesor de capa 1000 micrómetros; Analtech, Newark, NJ). La cromatografía en columna preparativa se llevó a cabo usando Merck, Whitehouse Station, NJ, gel de sílice, 40-63 µm, 230-400 de malla. La HPLC se ejecutó bajo las siguientes condiciones: 1) disolventes; A = 0,1% de TFA en agua; B = 0,1% de TFA en acetonitrilo (10 al 100% de B en 20 min o 10 al 95% de B en 20,5 min), 2) columna; Zorbax Rx-C8 (4,6 mm x 15 cm), 3) velocidad de flujo; 1,6 ml/min. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento GE QE Plus (300 MHz) usando tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de masas por electropulverización se registraron en un instrumento VG platform II (Fisons Instruments).

La Figura 1 representa las síntesis de productos intermedios, precursores y materiales de partida para los compuestos de la presente invención. La síntesis de **1a** también se representa en su interior.

El producto intermedio **C** se preparó del siguiente modo. A una disolución enfriada (-78 °C) de indol (**A**, 20 g, 171 mmoles) en THF seco (80 ml) se añadió lentamente (durante 30 min) nBuLi 2,5 M en hexanos (68,40 ml, 171 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante otros 30 min, se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min y se enfrió de nuevo a -78 °C. Entonces se burbujeó gas dióxido de carbono en la mezcla de reacción durante 15 min, seguido de agitación adicional de 15 min. El exceso de CO<sub>2</sub> (con alguna pérdida concomitante de THF) se

5 eliminó a temperatura ambiente del matraz de reacción aplicando vacío doméstico. Se añadió THF seco adicional (25 ml) a la mezcla de reacción que se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió *t*-BuLi 1,7 M (100,6 ml, 171 mmoles) lentamente a la mezcla de reacción durante 30 min. La agitación continuó durante 2 h a -78 °C, seguido de la lenta adición de una disolución de ciclopentanona (**B**, 15,79 g, 188 mmoles) en THF seco (80 ml). Después de una agitación adicional de 1 h a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), seguido de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml). Se añadió éter etílico (300 ml) al matraz y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se trituró con éter etílico (40 ml). El sólido separado se filtró, se lavó con éter frío y se secó a alto vacío dando 22,40 g del compuesto **C** como un sólido blanco. Se obtuvo otra cosecha de 4,88 g de las aguas madres y lavados. Las propiedades físicas incluyen 10 pf 133-141 °C; R<sub>t</sub> 8,68 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,2 - 1,6 (m, 8H). Una muestra analítica se recrystalizó en metanol-agua a reflujo. Anal. calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO: C, 77,58; H, 7,51; N, 6,96. Hallado: C, 77,13; H, 7,12; N, 6,96.

15 El producto intermedio **D** se preparó del siguiente modo. A una disolución del compuesto **C** (20 g, 99,50 mmoles) en acetona (150 ml) se añadió lentamente HCl 2 N (20 ml) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó durante otros 10 min y se añadió agua (300 ml). Dejándolo estar apareció lentamente un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con una mezcla de agua-acetona (2:1, 3 x 50 ml) y se secó a vacío generando 13,57 g de **D** que se usó en la siguiente etapa sin ninguna más purificación. Las aguas madres y lavados combinados, dejándolos estar, generaron otros 3,72 g de sólido blanco. Las propiedades físicas para **D** incluyen; pf 166-167 °C; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (quintuplete, 2H). Una muestra analítica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter, 80:20). Anal. calcd para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N: C, 85,21; H, 7,15; N, 7,64. Hallado: C, 85,08; H, 7,16; N, 7,64.

25 El producto intermedio **F** se preparó del siguiente modo. Una mezcla de compuesto **D** (13,57 g, 74,20 mmoles) y **E** (14,4 g, 148 mmoles) se mezcló minuciosamente y se calentó pura a 190 °C en un tubo cerrado durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se trituró con metanol frío y se filtró. El residuo se lavó varias veces con metanol frío y se secó a alto vacío generando 10,30 g del compuesto **F** que se usó en la siguiente etapa sin ninguna más purificación. El compuesto **F** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,15 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 30 1H), 1,45 (m, 3H), 1,13 (m, 1H). EM *m/e* 279 (M-H)-.

El compuesto **G** (**1a**, 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5(6H),7-diona) se preparó del siguiente modo. Una mezcla de compuesto **F** (10,20 g, 36,42 mmoles), DDQ (20,7 g, 91,18 mmoles) y tolueno (100 ml) se calentó a 60 °C en un tubo cerrado durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó varias veces con metanol (volumen total 250 ml) para eliminar todos los subproductos. El secado a alto vacío generó 7,8 g de compuesto **G** (**1a**) que se usó sin ninguna más purificación. El compuesto **G**, también identificado como **1a**, se produce como un sólido amorfo amarillo que muestra R<sub>t</sub> 10,90 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM *m/e* 275 (M-H).

Los siguientes ejemplos son preparaciones de precursores y compuestos dentro del alcance de la presente invención (Ejemplos 202 (16b), 203-208) y Ejemplos de referencia (Ejemplos 12-201, 202 (16c)).

### 45 Ejemplo 12

#### Preparación de 1b.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,1 g, 0,36 mmoles) en DMF seca (3 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió bencil 3-mesilpropil éter (0,11 g, 0,45 mmoles) en DMF seca (1 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h, se vertió en agua con hielo (aprox. 10 g) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml) y se concentró dando un residuo que se trituró con éter-hexano (1:1, 5 ml) dando un sólido. El sólido se lavó con metanol y se secó dando 0,046 g de **1b**. El compuesto **1b** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>t</sub> 17,92 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); EM *m/e* 423 (M-H).

### 60 Ejemplo 13

#### Preparación de 1c.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,1 g, 0,36 mmoles) en DMF seca (3 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió bencil-4-bromobutironitrilo (0,08 g, 0,54 mmoles) en DMF seca (1 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó con metanol y se

secó dando 0,08 g de **1c**. **1c** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  14,31 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H); EM  $m/e$  342 (M-H).

## 5 Ejemplo 14

### Preparación de 1d.

10 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,088 g, 2,2 mmoles) en DMF seca (4 ml) se añadió lentamente **1a** (0,55 g, 2 mmoles) en DMF seca (3 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas  $\text{H}_2$  se añadió 1-cloro-3-yodopropano (0,49 g, 0,54 mmoles) en DMF seca (3 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h, se concentró a un volumen más pequeño y se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó con metanol y se secó dando 0,4 g de **1d**. El compuesto **1d** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  16,59 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H); EM  $m/e$  351 y 353 (M-H para diferentes isótopos de cloro).

## 15 Ejemplo 15

### 20 Preparación de 1e.

Una disolución de **1b** (0,042 g, 0,1 mmoles) en DMF (10 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr en presencia de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,020 g) y 1 gota de HCl conc. a 40 psi (0,28 MPa) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró dando un residuo que se trituró con metanol generando 0,018 g de **1e**. El compuesto **1e** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  12,18 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (ancho, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); EM  $m/e$  333 (M-H).

## 30 Ejemplo 16

### Preparación de 1f.

Una mezcla de **1d** (0,062 g, 0,18 mmoles) y piperidina (0,06 g, 0,7 mmoles) en etanol (4 ml) se calentó (80-85 °C) en un tubo cerrado durante 3 días. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se secó, se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con carbón negro. La filtración y evaporación del disolvente generó 0,005 g de **1f**. El compuesto **1f** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  10,63 min; EM  $m/e$  402 (M+H).

## 40 Ejemplo 17

### Preparación de 1g.

Una mezcla de **1d** (0,066 g, 0,19 mmoles) y exceso de morfolina en etanol (2 ml) se calentó (80-85 °C) en un tubo cerrado durante 3 días. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en metanol (3 ml) y se enfrió a 0 °C. La adición gota a gota de agua a la disolución anterior generó entonces un sólido que se filtró y se redisolvió en acetato de etilo. El secado y evaporación del disolvente dio 0,019 g de **1g**. El compuesto **1g** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  12,91 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,25 (m, 10H), 1,80 (m, 2H); EM  $m/e$  404 (M+H).

## 50 Ejemplo 18

### Preparación de 1h.

55 Una mezcla de **1d** (0,052 g, 0,15 mmoles) y exceso de dietilamina en etanol (2 ml) se calentó (80-85 °C) en un tubo cerrado durante 3 días. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,015 g de **1h**. Las aguas madres y lavados combinados, dejándolos estar, produjeron otros 0,014 g de **1h**. El compuesto **1h** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  10,47 min; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,00 (t, 6H); EM  $m/e$  390 (M+H).

## 60 Ejemplo 19

### Preparación de 1j.

65

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,008 g, 0,2 mmoles) en DMF seca (1 ml) se añadió lentamente **1a** (0,05 g, 0,18 mmoles) en DMF seca (2 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió cloruro de fenilsulfonilo (0,035 g, 0,2 mmoles) en DMF seca (3 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se vertió en agua con hielo (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con agua y metanol y se secó dando 0,036 g de **1j**. El compuesto **1j** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 16,19 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 415 (M-H).

#### Ejemplo 20

##### Preparación de 1k.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,048 g, 1,2 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,3 g, 1,1 mmoles) en DMF seca (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. En un matraz separado, una mezcla de Boc-Lys(Boc)-sal de dicitohexilamina (1,16 mmoles, 2,2 mmoles), TBTU (0,71 g, 2,2 mmoles), NMM (0,22 g, 2,2 mmoles) en DMF seca (5 ml) se agitó durante 30 min y se añadió al primer matraz de reacción. La mezcla se agitó durante 1 h (HPLC mostró el 70% de un nuevo producto), se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua, se secó a alto vacío, se disolvió en dioxano (3 ml) y a ella se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó varias veces con dioxano, seguido de éter. El secado a alto vacío generó 0,1 g de **1k**. El compuesto **1k** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 5,93 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H); EM *m/e* 406 (M+2H).

#### Ejemplo 21

##### Preparación de 1l.

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito antes para la síntesis de **1k**. Así, a partir de 0,1 g de **1a** y 0,14 g de Boc-beta-alanina se obtuvieron 0,025 g de **1l**. **1l** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 7,45 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 348 (M+H).

#### Ejemplo 22

##### Preparación de 1m.

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito antes para la síntesis de **1k**. Así, a partir de 0,1 g de **1a** y 0,13 g de Boc-glicina se obtuvieron 0,028 g de **1m**. El compuesto **1m** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 7,14 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,30 (ancho, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 334 (M+H).

#### Ejemplo 23

##### Preparación de 1p.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,08 g, 2 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,5 g, 1,8 mmoles) en DMF seca (4 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió 2-bromoacetato de bencilo (0,46 g, 2 mmoles) en DMF seca (2 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El residuo en bruto se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida (20% de THF en tolueno) generando 0,2 g de **1p**. El compuesto **1p** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 14,59 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 423 (M-H).

#### Ejemplo 24

##### Preparación de 1n.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,029 g, 0,73 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,17 g, 0,6 mmoles) en DMF seca (3 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió bencil 2-bromoetil éter (0,16 g, 0,73 mmoles) en DMF seca (1 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo en bruto se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida (20% de THF en tolueno) generando 0,13 g de **1n**. El compuesto **1n** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 14,62 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (dd solapantes, 2H), 3,60 (dd solapantes, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho,

2H); EM *m/e* 409 (M-H).

### Ejemplo 25

#### 5 Preparación de 1o.

Una disolución de **1n** (0,1 g, 0,24 mmoles) en DMF (8 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr en presencia de Pd(OH)<sub>2</sub> (0,025 g) y 1 gota de HCl conc. a 45 psi (0,31 MPa) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró dando 0,077 g del producto desbencilado correspondiente como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 10,37 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,80 (t, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m, 2H). EM *m/e* 319 (M-H).

El producto anterior (0,052 g, 0,163 mmoles) se convirtió, en presencia de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,214 g, 1,122 moles) y piridina (3 ml), en el derivado de p-toluenosulfonilo correspondiente (0,07 g). Una disolución de este compuesto (0,05 g) en THF (2 ml) y exceso de dietilamina se sometieron entonces a reflujo en un tubo cerrado durante 2 días. Se eliminaron el exceso de disolvente y el reactivo. El residuo se lavó varias veces con metanol y se secó a alto vacío generando 0,20 g de **1o**. El compuesto **1o** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 9,06 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (q, 4H), 2,25 (m, 2H), 0,80 (t, 6H); EM *m/e* 376 (M+H).

### Ejemplo 26

#### Preparación de 1q.

Una disolución de **1p** (0,030 g, 0,071 mmoles) en MeOH-DMF (1:1, 10 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr en presencia de 10% de Pd-C (tipo DeGussa, contenido de agua del 50%) a 40 psi (0,28 MPa) durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite® y se concentró dando 0,025 g de **1p**. El compuesto **1p** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>f</sub> 10,36 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00-3,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 333 (M-H).

### Ejemplo 27

#### Preparación de 1r.

A una disolución de **1q** (0,20 g, 0,060 mmoles) en DMF seca (2 ml) a 0 °C se añadió EDCI (0,012 g, 0,063 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 min y a ella se añadió complejo de HOBt-amoniaco (0,017 g, 0,112 mmoles; se prepararon 1,12 g del complejo haciendo reaccionar 1,30 g de HOBt y 1,1 ml de hidróxido de amonio al 28% en 10 ml de acetona, seguido de eliminación de los disolventes). El baño de hielo se quitó y la mezcla se agitó durante la noche. Entonces se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,012 g de **1r**. El compuesto **1r** se caracteriza como un sólido amarillo; R<sub>f</sub> 9,28 min; EM *m/e* 332 (M-H).

### Ejemplo 28

#### Preparación de 1s.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0,016 g, 0,4 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió lentamente **1a** (0,1 g, 0,36 mmoles) en DMF seca (3 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas H<sub>2</sub> se añadió N-bromometilftalimida (0,096 g, 0,4 mmoles) en DMF seca (1 ml) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,1 g de **1s**. **1s** se caracteriza como un sólido amarillo; R<sub>f</sub> 13,07 min RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 434 (M-H).

### Ejemplo 29

#### Preparación de 1t

#### 60 11-Metil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

Se trató el compuesto **5a** (20 mg, 0,076 mmoles) en DMF (0,2 ml) con MeI (11,4 mg, 0,08 mmoles) y NaH (8,1 mg de 60%, 0,2 mmoles) durante 18 h. Se añadió agua (1 ml). El precipitado resultante se sometió a reflujo con acetona, se enfrió y el precipitado se recogió proporcionando el producto como un sólido blanquecino (9 mg, rendimiento del 43%). EM *m/e* 277 (M+H)<sup>+</sup>. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (quintuplete, 2H).

**Ejemplo 30****Preparación de 1u****11-[Bis(t-butoxicarbonil)-L-lisil]-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.**

El derivado de bis(t-butoxicarbonil)-lisilo se preparó como se describe para **1k**, y se purificó por cromatografía ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ ) dando un vidrio amarillo. EM *m/e* 613 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31****Preparación de 1v****Diclorhidrato de 11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.**

Los grupos BOC de **1u** se hidrolizaron con HCl 2 M en dioxano proporcionando el producto como un sólido de color tostado. EM *m/e* 391 (M+H)<sup>+</sup>, 263 (M+H-lisilo)<sup>+</sup>. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,1 (s, 1H), 8,6 (s, 3H), 8,4 (s, 3H), 8,08 (1H, d), 8,0 (s, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,2-1,5 (m, 6H).

**Ejemplo 32****Preparación de 2a.**

Una mezcla de **1a** (1 g, 3,6 mmoles), N-bromosuccinimida (0,64 g, 3,62 mmoles) y DMF seca (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en metanol (100 ml) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con metanol y se secó a alto vacío generando 0,97 g de **2a**. El producto se caracteriza como un sólido amorfo amarillo con las propiedades;  $R_f$  12,39 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM *m/e* 353 y 355 (M-H para diferentes isótopos de bromo).

**Ejemplo 33****Preparación de 2b.**

Una mezcla de **1a** (0,20 g, 0,72 mmoles), N-clorosuccinimida (0,106 g, 0,75 mmoles) y DMF seca (5 ml) se calentó en un tubo cerrado a 60 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en metanol (10 ml) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con metanol y se secó a alto vacío generando 0,11 g de **2b**. El compuesto **2b** es un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  14,06 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM *m/e* 309 y 301 (M-H para diferentes isótopos de cloro).

**Ejemplo 34****Preparación de 2c**

A partir de 5-fluorindol, este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento de múltiples etapas que se describe para la síntesis de **1a** a partir de indol. El compuesto **2c** se caracteriza como un sólido amorfo naranja;  $R_f$  11,50 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM *m/e* 293 (M-H).

**Ejemplo 35****Preparación de 2d.**

A una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (0,072 g, 0,54 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acetilo (0,042 g, 0,54 mmoles). Una suspensión de **1a** (0,050 g, 0,18 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió lentamente al matraz de reacción. El baño de refrigeración se quitó y la mezcla se agitó durante 4 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua, se agitó durante la noche en una mezcla de metanol-agua (4:1, 5 ml) y se filtró. Se lavó con pequeños volúmenes de metanol y éter, respectivamente, y se secó a vacío generando 0,023 g de **2d**. El compuesto **2d** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,82 min (ancho); RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H); EM *m/e* 317 (M-H).

**Ejemplo 36****Preparación de 2e.**

5 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito antes para la síntesis de **2d**. Así, a partir de 0,050 g de **1a** y 0,10 g de bromuro de bromoacetilo se obtuvieron 0,045 g de **2e**. **2e** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  10,76 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  396 (M-H).

10 **Ejemplo 37****Preparación de 2f**

15 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito antes para la síntesis de **2e**. Basándose en 0,2 g de material de partida **1a** se obtuvieron 0,2 g de **2f**. El compuesto **2f** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  11,96 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (d, 3H). EM  $m/e$  410 (M-H).

20 **Ejemplo 38****Preparación de 2g.**

25 Una mezcla de **2e** (0,036 g, 0,09 mmoles), trietilamina (0,010 g, 0,10 mmoles) y *N*-metilpiperizina (0,010 g, 0,10 mmoles) en DMF seca (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,010 g de **2g**. El compuesto **2g** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  5,77 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 6H), 2,10 (t, 3H). EM  $m/e$  417 (M+H).

30 **Ejemplo 39****Preparación de 2h.**

35 Una mezcla de **2e** (0,040 g, 0,10 mmoles), trietilamina (0,011 g, 0,11 mmoles) y morfolina (0,0096 g, 0,11 mmoles) en DMF seca (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,019 g de **2h**. El compuesto **2h** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  6,50 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (ancho, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  404 (M+H).

40

**Ejemplo 40****Preparación de 2i.**

45 Una mezcla de **2e** (0,040 g, 0,1 mmoles), trietilamina (0,01 g, 0,11 mmoles) y piperidina (0,009 g, 0,11 mmoles) en DMF seca (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,034 g de **2i**. El compuesto **2i** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  7,32 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (ancho, 1H), 11,00 (ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,50 (ancho, 4H), 1,30 (ancho, 2H). EM  $m/e$  402 (M+H).

50

**Ejemplo 41****Preparación de 2j.**

55 Una mezcla de **2e** (0,040 g, 0,1 mmoles), trietilamina (0,012 g, 0,12 mmoles) y dietilamina (0,009 g, 0,12 mmoles) en DMF seca (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,026 g de **2j**. El compuesto **2j** se caracteriza como un sólido amorfo marrón oscuro;  $R_t$  7,04 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (ancho, 1H), 11,00 (ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (q, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (t, 6H). EM  $m/e$  390 (M+H).

60

**Ejemplo 42****Preparación de 2k.**

65

Una mezcla de **2e** (0,050 g, 0,13 mmoles), trietilamina (0,028 g, 0,27 mmoles) y clorhidrato de *t*-butil éster de sarcosina (0,025 g, 0,135 mmoles) en DMF seca (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,035 g de **2k**. El compuesto **2k** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,20 min (ancho); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,40 (s, 9H); EM  $m/e$  461 (M+H).

#### Ejemplo 43

##### Preparación de **2l**

Una mezcla de compuesto **2k** (0,018 g, 0,039 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,3 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de ácido trifluoroacético se eliminó y se añadió acetato de etilo (5 ml) al matraz de reacción. Lentamente apareció un sólido que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y se secó a alto vacío generando 0,016 g de **2l**. El compuesto **2l** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  6,34 min (ancho); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  406 (M+H).

#### Ejemplo 44

##### Preparación de **2m**

A una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (2,89 g, 21,7 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C se añadió anhídrido succínico (1,086 g, 10,86 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml). Se añadió lentamente una suspensión de **1a** (1 g, 3,62 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) al matraz de reacción. El baño de refrigeración se quitó y la mezcla se agitó durante 5 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua, se agitó durante la noche en una mezcla de metanol-agua (4:1, 10 ml) y se filtró. El producto se lavó con pequeños volúmenes de agua y éter, secuencialmente, y se secó a vacío generando 1,16 g de **2m**. El compuesto **2m** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,17 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 12,10 (ancho, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  375 (M-H).

#### Ejemplo 45

##### Preparación de **2n**.

A una disolución de compuesto **2e** (0,040 g, 0,1 mmoles) en DMF seca (2 ml) se añadió 1,2,4-triazol, derivado de sodio (0,014 g, 0,14 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 10 g) y se filtró. El residuo se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío generando 0,024 g de **2n**. El compuesto **2n** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,28 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  386 (M+H).

#### Ejemplo 46

##### Preparación de **2o**.

Procedimiento de CuCN: Una mezcla de **2a** (0,1 g, 0,28 mmoles), CuCN (0,075 g, 0,85 mmoles) y 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml) se calentó a 175 °C en un tubo cerrado durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de una almohadilla de sílice, se concentró a un pequeño volumen y se vertió en agua (20 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc) generando 0,006 g de **2o**.

Procedimiento de  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ : Una mezcla de **2a** (2,33 g, 6,56 mmoles) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (1,56 g, 13,3 mmoles) se disolvió en DMF (22 ml) bajo nitrógeno. Se añadió  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (1,17 g, 0,10 mmoles, 15% en moles), y la mezcla se agitó a 125 °C durante 80 min. La disolución caliente se filtró a vacío a través de Celite® y la almohadilla se aclaró con DMF caliente. El filtrado se diluyó con dos volúmenes de agua. El precipitado resultante se recogió, se secó y se trituró con acetato de etilo y se aclaró con acetato de etilo, luego éter, proporcionando el producto ligeramente impuro como un sólido naranja parduzca (2,17 g). Éste podría purificarse por cromatografía en columna como antes. El compuesto **2o** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,51 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,40 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  300 (M-H).

#### Ejemplo 47

**Preparación de 2p****Clorhidrato de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

5 Se disolvió 3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona **2o** (580 mg) en DMF (58 ml). La disolución se saturó con amoníaco y se hidrogenó a 55 psi (0,38 MPa) sobre níquel Raney W-2 recientemente preparado (R. Mozingo, *Org. Synth.* **1955** 3,181-183) (2,4 g) durante 7 días. Se añadió níquel Raney adicional según se requiriera. El precipitado, que contenía catalizador y algo de producto, se eliminó y el disolvente se evaporó del filtrado proporcionando el producto en bruto naranja (408 mg). El producto en bruto se suspendió en  
 10 agua (70 ml) y HCl 1 M (1,5 ml) y se mezcló con Celite® 521, luego se filtró. El residuo se liofilizó dando el producto como un sólido amarillo (288 mg, rendimiento del 44%). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s a, 3H), 7,65 (m, 2H), 4,19 (s a, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,31 (quintuplete, 2H). RMN (D<sub>2</sub>O) δ 7,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). EM *m/e* 289 (M+H-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 306 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calcd para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>2</sub>·2,1 HCl·1,6 H<sub>2</sub>O: C, 52,64; H, 4,98; N, 10,23 Cl, 18,13. Hallado: C, 52,38; H, 4,61; N, 10,03; Cl, 18,29.

**Ejemplo 48****Preparación de 2q**

20 **Clorhidrato de bis-[5(6H),7-dioxo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-3-ilmetil]amina.**

25 Cuando 3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona **2o** (115 mg) disuelta en DMF se hidrogenó como antes, pero en ausencia de amoníaco, la HPLC indicó una mezcla 60:40 mezcla de dímero 2q y monómero 2p. La mezcla se agitó con HCl 0,01 M (50 ml) y se filtró. El precipitado se extrajo con DMF (15 ml) dando el producto como un sólido amarillo. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,09 (s, 2H), 9,31 (s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 4,13 (s a, 4H), 3,28 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,30 (quintuplete, 4H). EM *m/e* 594 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49**

30 **Preparación de 2r**

**3-(Acetilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

35 Se añadió EDCI (30 mg, 0,156 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona (**2p**, 31 mg 0,10 mmoles), NMM (15 ul, 13 mmoles), HOBT-H<sub>2</sub>O (16 mg, 0,10 mmoles) y ácido acético (10 mg, 0,17 mmoles) en DMF (0,5 ml). Todos los sólidos se disolvieron en 10 min. Después de 2 días se añadió agua (4 ml). El precipitado se recogió y se aclaró con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, HCl 1 M y agua, luego se secó proporcionando el producto (**2r**, 23 mg, rendimiento del 73%) como  
 40 un sólido marrón dorado. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (t, 1), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (quintuplete, 2H), 1,91 (s, 3H). EM *m/e* 346 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 50**

45 **Preparación de 2s**

**3-(Propanoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

50 Se preparó a partir de **2p** y ácido propiónico mediante un procedimiento similar al usado en la preparación de **2r**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (t, 1), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,35 (quintuplete, 2H), 2,22 (q, 2H), 1,11 (t, 3H). EM *m/e* 360 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 51**

55 **Preparación de 2t**

**3-(Butanoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

60 Se preparó a partir de **2p** y ácido butírico mediante un procedimiento análogo para la preparación de **2r**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (t, 1), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,28 (quintuplete, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,89 (t, 3H). EM *m/e* 374 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 52**

65 **Preparación de 2u**

**3-(Benzoilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se preparó a partir de **2p** y ácido benzoico mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de **2r**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 4,67 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (quintuplete, 2H). EM *m/e* 408 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 53****Preparación de 2v****3-(N-(2-(N-Boc-amino)acetinaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se preparó a partir de **2p** y BOC-glicina mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de **2r**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (t, 1), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,96 (s a, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,33 (quintuplete; 2H), 1,40 (s, 9H). EM *m/e* 461 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 54****Preparación de 2w****3-(N-(4-(N-Boc-amino)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se preparó a partir de **2p** y ácido BOC-4-aminobutírico mediante un procedimiento similar al descrito para **2r**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (t, 1), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,77 (s a, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,93 (q, 2H), 2,29 (quintuplete, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,65 (quintuplete, 2H), 1,37 (s, 9H). EM *m/e* 489 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 55****Preparación de 2x****3-(N-(2-(Amino)acetil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona**

Este compuesto se preparó por tratamiento de **2v** con HCl 2 M en dioxano. RMN (D<sub>2</sub>O) δ 7,40 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,90 (s a, 2H), 3,76 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,65 (m, 2H). EM *m/e* 363 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56****Preparación de 2y****3-(N-(4-(Amino)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo-[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Este compuesto se preparó por tratamiento de **2w** con HCl 2 M en dioxano. RMN (D<sub>2</sub>O) δ 7,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1), 6,85 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,02 (m, 4H). 2,15 (t, 2H), 1,61 (m, 2H). EM *m/e* 391 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57****Preparación de 2z****3-(N-(3-(Metoxicarbonil)propanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se preparó a partir de **2p** y succinato de monometilo mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de **2r**. EM *m/e* 418 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 58****Preparación de 2aa****3-(N-(4-(Metoxicarbonil)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-**

**5(6H),7-diona.**

Se preparó a partir de **2p** y glutarato de monometilo mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de **2r**. EM *m/e* 432 (M-H).

**Ejemplo 59****Preparación de 2ab****3-(N-(3-(Carboxi)propanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]-pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se añadió anhídrido succínico (3,1 mg, 0,031 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona (9,8 mg, 0,029 mmoles) y NMM (9  $\mu$ l, 0,082 mmoles) en DMF (0,2 ml). El sólido se disolvió en el plazo de 30 min, y luego se formó un nuevo precipitado. Después de 1 h se añadió HCl 1 M. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y luego se secó proporcionando el producto **2ab** (11,4 mg, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo. EM *m/e* 404 (M-H).

**Ejemplo 60****Preparación de 2ac****3-(N-(4-(Carboxi)butanoil)aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]-pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona**

Se preparó a partir de anhídrido glutárico mediante un procedimiento similar a como se describe para **2ab**. EM *m/e* 418 (M-H).

**Ejemplo 61****Preparación de 2ad****3-(N-Boc-aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona.**

Se añadió NMM (14 mg, 0,14 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7-diona (**2p**, 15 mg, 0,045 mmoles) y dicarbonato de di-*t*-butilo (18 mg, 0,082 mmoles) en DMF (1 ml). Después de 2 h, la mezcla se filtró y se añadió agua (5 ml). El precipitado se recogió y se aclaró con 3% de ácido cítrico, NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua, luego se secó proporcionando el producto (12 mg, rendimiento del 67%) como un sólido marrón dorado. Este sólido podría purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) dando un sólido amarillo. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,39 (quintuplete, 2H), 1,53 (s, 9H). EM *m/e* 404 (M-H).

**Ejemplo 62****Preparación de 2ae.**

A una suspensión de **5a** (0,1 g, 0,36 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) a 0 °C, se añadió lentamente ácido clorosulfónico (0,05 g, 0,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otros 30 min, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. El residuo se lavó sucesivamente con cloruro de metileno y éter. Entonces se purificó por HPLC preparativa generando 0,008 g de **2ae**. El compuesto **2ae** es un sólido amorfo amarillo; *R<sub>f</sub>* 4,89 min (ancho); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,25 (m ancho, 2H); EM *m/e* 355 (M-H).

**Ejemplo 62a****Preparación de 2af.**

A una disolución del Ejemplo **5a** (26 mg, 0,10 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (15 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h antes de añadirse gota a gota a un matraz con agitación de agua (10 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración por succión, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó a peso constante dando 15 mg (52%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. EM: *m/e* = 295/297 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62b****Preparación de 2ag**

Una suspensión del ejemplo **5c** (305 mg, 1,06 mmoles) en 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (15

se calentó a reflujo durante 72 h. El dioxano se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se recogió por filtración por succión, se lavó con agua a neutralidad y se secó al aire a peso constante dando 315 mg (97%) del compuesto del título como un sólido marrón de tostado a claro. EM:  $m/e = 305$  (M-H)<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 62c

### Preparación de 2ah

10 A una disolución del ejemplo **2ag** (75 mg, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml) y etanol (1ml) se añadió una disolución de (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 0,6 ml, 1,2 mmoles). Después de agitarse durante 4 h se añadieron algunas gotas de ácido acético glacial, los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se suspendió en agua (5 ml) y se liofilizó proporcionando 11 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido marrón tostado o claro. EM:  $m/e = 319$  (M-H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 62d

### Preparación de 2ai

20 A una disolución del ejemplo **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) en DMF (3ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 13 mg, 0,098) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 43 mg, 0,098 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h, se añadió N,N-dimetiletildiamina (9 mg, 0,098 mmoles) y la agitación continuó durante 1-3 h o hasta que consideró completa por análisis de HPLC. La mezcla se concentró dando un residuo aceitoso, se lavó minuciosamente con éter, se disolvió en HCl 0,5N (5 ml), se filtró para clarificar y se liofilizó dando 25 mg (93%) del compuesto del título. EM:  $m/e = 377$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 62e

### Preparación de 2aj

30 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo **2ai**. A partir de **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) y 4-(2-aminoetil)morfolina (13 mg, 0,098 mmoles) se obtuvieron 29 mg (97%) del compuesto del título. EM:  $m/e = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 62f

### Preparación de 2ak

40 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo **2ai**, excepto que el aislamiento del producto se logró por dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo (15 ml) y lavando el precipitado resultante con acetato de etilo (2 x 5 ml) y éter (5 ml). Del Ejemplo **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) y morfolina (7 mg, 0,078 mmoles) se obtuvieron 4 mg (17%) del compuesto del título como un sólido de color tostado. EM: 376 (M+H)<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 62g

### Preparación de 2al

50 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo **2ai**, excepto que el aislamiento del producto se logró mediante evaporación de DMF, agitación del residuo con metanol (3 ml) y lavando el precipitado resultante con 50% de metanol/éter (5 ml) y éter (5 ml). Del Ejemplo **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) y 4-(N-metil-aminometil)piridina (12 mg, 0,098 mmoles) se obtuvieron 18 mg (67%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 411 (M+H)<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 62h

### Preparación de 2am

60 Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo **2ai**, excepto que el aislamiento del producto se logró mediante evaporación de DMF, agitación el residuo con 50% de metanol/éter (2 ml) y lavando el precipitado resultante con éter (2 x 3 ml). Del Ejemplo **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) y diclorhidrato de N<sup>3</sup>-metilhistamina (21 mg, 0,104 mmoles) se obtuvieron 5 mg (19%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 414 (M+H)<sup>+</sup>.

## 65 Ejemplo 62i

### Preparación de 2an

Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo **2ai**. Del Ejemplo **2ag** (20 mg, 0,065 mmoles) y 2-(N-metilaminometil)piridina (13 mg, 0,104 mmoles) se obtuvieron 27 mg (99%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: *m/e* 411 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Ejemplo 62j****Preparación de 2ao**

Una mezcla de 5-triisopropilsililoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol (0,4 g, 1 mmol) y maleimida (0,15 g, 1,6 mmoles) en ácido acético se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con 10% de disolución de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se concentró dando 0,31 g. EM: *m/e* 451 (M-H)<sup>+</sup>. Se añadió el aducto de Diels-Alder (1,2 g, 2,6 mmoles) en HOAc (60 ml) a 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (15 ml), seguido de calentamiento durante 90 minutos a 50 °C. La mezcla se concentró, luego se añadió agua y se recogió un sólido de color tostado, 1,07 g; EM: *m/e* 447 (M-H)<sup>+</sup>. El carbazol anterior (0,3 g, 0,66 mmoles) y TBAF (1,67 ml de disolución 1 M, 1,67 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml) se agitaron durante 0,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró dando 0,13 g de **2ao**. EM: *m/e* 291 (M-H)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 62k****Preparación de 2ap**

Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **2ao** o **1a** a partir de 5-metoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol dando **2ap**. EM *m/e* = 305 (M-H).

25

**Ejemplo 62l****Preparación de 2aq**

Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **2ao** o **1a** a partir de 5-etoxietoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol dando **2aq**. EM *m/e* = 363 (M-H).

30

**Ejemplo 62m****Preparación de 2ar**

Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **2ao** o **1a** a partir de 5-dietilaminoetiloxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol dando el compuesto del título. EM *m/e* = 392 (M-H)<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 62n****Preparación de 2as**

Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **2ao** o **1a** a partir de 5-dimetilaminoetiloxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol dando el compuesto del título. EM *m/e* = 378 (M+H).

45

**Ejemplo 62o****Preparación de 2at**

Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **2ao** o **1a** a partir de 5-morfolinoetoxi-2-(1-hidrox ciclopentil)indol dando el compuesto del título. EM *m/e* = 406 (M+H).

55

**Ejemplos 62p-62x****Datos para 2au-2bc**

60

65

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
62p	2an	333 (M-H) <sup>-</sup>
62q	2av	303 (M+H) <sup>+</sup>
62r	2aw	305 (M-H) <sup>-</sup>
62s	2ax	319 (M-H) <sup>-</sup>
62t	2ay	279 (M+H) <sup>+</sup>
62u	2az	303 (M-H) <sup>-</sup>
62v	2ba	361 (M-H) <sup>-</sup>
62w	2bb	347 (M-H) <sup>-</sup>
62x	2bc	314 (M-H) <sup>-</sup>

5

10

15 **Ejemplo 62y****Preparación de 2bd**

20 Se siguió el procedimiento de carboxilación de Neubert y Fishel [Org. Synth. Col. Vol. 7, 420-424 (1990)]. Se añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml), 1,45 g, 11,4 mmoles) a una suspensión con agitación de cloruro de aluminio (1,50 g, 11,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) a 20 °C. Después de 1 min se añadió **1a** (1,00 g, 3,62 mmoles) y la mezcla se agitó durante 40 min, se vertieron luego 20 g de hielo y agua (desprendimiento de gas) y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración a vacío y se aclaró con agua, HCl 1 M y agua, luego se secó dando 1,11 g (rendimiento del 95%) de **2bd** en bruto contaminado con 17% de la cetona dimérica. Se obtuvo una muestra pura de **2bd** por suspensión en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso diluido y filtración, seguido de acidificación con HCl. Después de varios días, el gel resultante dio un precipitado sólido que se recogió y se secó. EM *m/e* 319 (M-H)<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,29 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,11 (1H, d), 9,48 (1H, s), 11,02 (1H, s), 12,27 (1H, s).

25

30 **Ejemplos 62z-62ad****Datos para 2be-2bi**

Tabla 10

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
62z	2be	320 (M+H) <sup>+</sup>
62aa	2bf	289 (M-H) <sup>-</sup>
62ab	2bg	392 (M+H) <sup>+</sup>
62ac	2bh	318 (M-H) <sup>-</sup>
62ad	2bi	333 (M-H) <sup>-</sup>

35

40

**Ejemplo 62ae****Preparación de 2bj**

45

Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (60 mg, 0,95 mmoles) a una disolución de la sal de clorhidrato de **2p** (300 mg, 0,88 mmoles) y formaldehído acuoso (0,10 ml, 37%, 1,23 mmoles) en agua (6 ml). Después de 2,5 h, la disolución se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y se secó proporcionando **2bj** (207 mg, rendimiento del 71%). EM *m/z* 334 (M+H)<sup>+</sup>, 289 (M-Me<sub>2</sub>N)<sup>+</sup>; RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 4,08 (2H, a), 7,58 (2H, Abq), 8,82 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,01 (1H, s).

50

55

60

65

## Ejemplos 62af-62as

## Procedimiento general para la preparación de 2bk-2bx

Tabla 11

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
62af	2bk	334 (M+H) <sup>+</sup>
62ag	2bl	390 (M+H) <sup>+</sup>
62ah	2bm	362 (M+H) <sup>+</sup>
62ai	2bn	418 (M+H) <sup>+</sup>
62aj	2bo	486 (M+H) <sup>+</sup>
62ak	2bp	362 (M+H) <sup>+</sup>
62al	2bq	396 (M+H) <sup>+</sup>
62am	2br	348 (M+H) <sup>+</sup>
62an	2bs	418 (M+H) <sup>+</sup>
62ao	2bt	320 (M+H) <sup>+</sup>
62ap	2bu	348 (M+H) <sup>+</sup>
62aq	2bv	376 (M+H) <sup>+</sup>
62ar	2bw	360 (M+H) <sup>+</sup>
62as	2bx	374 (M+H) <sup>+</sup>

## Ejemplos 62at-62ba

## Procedimiento general para la preparación de 2by-2cf

Tabla 12

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
62at	2by	416 (M+H) <sup>+</sup>
62au	2bz	448 (M+H) <sup>+</sup>
62av	2ca	475 (M-H) <sup>-</sup>
62aw	2cb	377 (M-H) <sup>-</sup>
62ax	2cc	482 (M-H) <sup>-</sup>
62ay	2cd	444 (M-H) <sup>-</sup>
62az	2ce	356 (M+Na)
62ba	2cf	336 (M+H)

## Ejemplo 62bb

## Preparación de 2cg

Se añadió cloruro de oxalilo (0,010 ml, 14,5 mg, 0,114 mmoles) a **2bd** en bruto (28 mg, 0,0875 mmoles) en DMF (0,28 ml) 0 °C. Después de 1 h a 20 °C, el exceso de HCl se eliminó con un corriente de nitrógeno, y se añadió 2-(N,N-dimetilamino)etilamina (24 mg, 0,27 mmoles). Después de 1 h, el precipitado se recogió, se secó y se suspendió en 0,5 ml de HCl 0,1 M. El precipitado (constituido por cetona dimérica en el material de partida en bruto) se desechó y el sobrenadante se liofilizó dando el clorhidrato de **2cg**. EM  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (2H, m), 2,88 (6H, d), 3,20 (2H, t), 3,27 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,71 (1H, s a), 9,37 (1H, s), 9,65 (1H, s a), 11,02 (1H, s), 12,24 (1H, s).

## Ejemplos 62bc-62ca

## Procedimiento general para la preparación de 2ch-2df

Tabla 13

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
62bc	2ch	405 (M+H)
62bd	2ci	41 (M+H)
62be	2cj	414 (M+H)
62bf	2ck	451 (M+H)
62bg	2cl	411 (M+H)
62bh	2cm	431 (M+H)
62bi	2cn	433 (M+H)
62bj	2co	376 (M-H)
62bk	2cp	388 (M-H)
62bl	2cq	403 (M+H)
62bm	2cr	404 (M+H)
62bn	2cs	388 (M+H)
62bo	2ct	418 (M+H)
62bp	2cu	405 (M+H)
62bq	2cv	425 (M+H)
62br	2cw	439 (M+H)
62bs	2cx	425 (M+H)
62bt	2cy	431 (M+H)
62bu	2cz	392 (M+H)
62bv	2da	392 (M+H)
62bw	2db	446 (M+H)
62bx	2dc	408 (M+H)
62by	2dd	400 (M-H)
62bz	2de	333 (M-H)
62ca	2df	412 (M+H)

## 35 Ejemplo 63

## Preparación de 3a.

Una mezcla de **2e** (0,03 g, 0,08 mmoles), tiourea (0,006 g, 0,08 mmoles) y etanol (1 ml) se calentó a 70 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó a alto vacío generando 0,025 g de **3a**. El compuesto **3a** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  6,68 min; RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  375 (M+H).

## 45 Ejemplo 64

## Preparación de 3b.

Una mezcla de **2e** (0,05 g, 0,13 mmoles), tioacetamida (0,01 g, 0,13 mmoles) y etanol (1 ml) se calentó a 70 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó a alto vacío generando 0,025 g de **3b**. El compuesto **3b** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,14 min; RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  374 (M+H).

## 55 Ejemplo 65

## Preparación de 3e.

Una mezcla de **2e** (0,03 g, 0,07 mmoles), Boc-L-tiocitruilina-OtBu (0,01 g, 0,13 mmoles) y etanol (1 ml) se calentó a 70 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,010 g de **3e**. El compuesto **3e** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  12,23 min; RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,20 (ancho, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,70 (ancho, 4H); EM  $m/e$  646 (M+H).

65

**Ejemplo 66****Preparación de 3c.**

5 Una mezcla de **3b** (0,05,1 g, 0,136 mmoles), *N*-bromosuccinamida (0,027 g, 0,152 mmoles) y DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se vertió MeOH frío (6 ml) y se filtró. El sólido precipitado se lavó varias veces con pequeñas porciones de metanol frío y se secó a alto vacío generando 0,041 g de **3c**. El compuesto **3c** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  12,90 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  452 y 454 (M+H) para diferentes isótopos de bromo.

**Ejemplo 67****Preparación de 3d**

15 Una mezcla del Ejemplo **2f** (0,1 g, 0,24 mmoles), tiourea (0,03 g, 0,4 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante la noche. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y éter y se secó a alto vacío generando 0,075 g de **3d**. El compuesto **3d** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  8,07 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (b, 2H), 7,70 (dd, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  389 (M+H).

**Ejemplo 68****Preparación de 3f.**

25 Una mezcla de **3e** (0,060 g, 0,093 mmoles), ácido trifluoroacético (1 ml) y agua (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el exceso de reactivo y el residuo se trituró con acetato de etilo (5 ml) generando un sólido. La filtración y el secado a alto vacío generó 0,048 g de **3f**. El compuesto **3f** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo.  $R_f$  6,64 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,70 (ancho, 1H), 3,60 (ancho, 4H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,70 (ancho, 4H); EM  $m/e$  490 (M+H):

**Ejemplo 69****Preparación de 3g.**

35 Una mezcla de **2e** (0,053 g, 0,133 mmoles), 2-imino-4-tiobiuret (0,017 g, 0,144 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 70 °C en un tubo cerrado durante la noche. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,055 g de **3g**. El compuesto **3g** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  8,25 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,20 (ancho, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H); EM  $m/e$  417 (M+H).

**Ejemplo 70****Preparación de 3h**

45 Una mezcla de **2e** (0,05 g, 0,126 mmoles), metiltiourea (0,016 g, 0,133 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,03 g de **3h**. El compuesto **3h** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,92 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,75 (ancho, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  389 (M+H).

**Ejemplo 71****Preparación de 3i**

55 Una mezcla de **2e** (0,05 g, 0,126 mmoles), acetiltiourea (0,012 g, 0,133 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,044 g de **3i**. El compuesto **3i** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,57 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (s, 3H). EM  $m/e$  415 (M+H).

65

**Ejemplo 72****Preparación de 3j**

5 Una mezcla de **2e** (0,037 g, 0,093 mmoles), *N*-benciloxitioglicinamida (0,028 g, 0,125 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 1 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró y se lavó con éter dando 0,029 g de **3j**. El compuesto **3j** se caracteriza como un sólido amorfo marrón;  $R_f$  12,81 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  545 (M+Na), 523 (M+H).

**Ejemplo 73****Preparación de 3k**

15 Una mezcla de **3j** (0,06 g, 0,115 mmoles) y 30% de HBr en HOAc (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el exceso de reactivo y el residuo se trituró con éter dando 0,052 g de **3k**. El compuesto **3k** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,36 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (ancho, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  389 (M+H).

**Ejemplo 74****Preparación de 3l**

25 Una mezcla de **2e** (0,2 g, 5,037 mmoles), acetilguanidina (0,153 g, 1,51 mmoles) y DMF (3 ml) se calentó a 60 °C en un tubo cerrado durante 1,5 h, se concentró a alto vacío y se trituró con agua dando 0,189 g de un material en bruto. Este material se lavó con etanol caliente (3 x 75 ml) y se secó a alto vacío generando 0,039 g de **3l**. El compuesto **3l** se caracteriza como un sólido amorfo marrón;  $R_f$  7,41 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,80 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (s, 3H). EM  $m/e$  400 (M+H).

**Ejemplo 75****Preparación de 3m**

35 A una mezcla de **3k** (0,015 g, 0,032 mmoles) y trietilamina (0,007 g, 0,07 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,004 g, 0,035 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre agua con hielo (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,005 g de **3m**. El compuesto **3m** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,95 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  489 (M+Na), 467 (M+H).

**Ejemplo 76****Preparación de 3n**

45 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de acetilo (0,007 g, 0,09 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre agua con hielo (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,01 g de **3n**. El compuesto **3n** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,31 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,90 (s, 3H). EM  $m/e$  453 (M+Na), 431 (M+H).

**Ejemplo 77****Preparación de 3o**

60 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,01 g, 0,094 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de etilo (0,0066 g, 0,09 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min, se vertió sobre agua con hielo (1, ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,008 g de **3o**. El compuesto **3o** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,38 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (ancho, 1H), 6,70 (ancho, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,10 (q, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (t, 3H). EM  $m/e$  482 (M+Na), 460 (M+H).

65

**Ejemplo 78****Preparación de 3p**

5 Una mezcla de **2e** (0,05 g, 0,126 mmoles), 2-(t-butanosulfonyl)tioacetamida (0,026 g, 0,132 mmoles) y etanol (2 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante la noche. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y éter y se secó a alto vacío generando 0,02 g de **3p**. El compuesto **3p** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  11,73 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,30 (s, 9H). EM  $m/e$  516 (M+Na), 494 (M+H).

**Ejemplo 79****Preparación de 3q**

15 Una mezcla de **2e** (0,05 g, 0,126 mmoles), 2-(t-butoxicarbonil)tioacetamida (0,024 g, 0,137 mmoles) y etanol (2 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante la noche. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con acetato de etilo y éter y se secó a alto vacío generando 0,02 g de **3q**. El compuesto **3q** sólido amorfo amarillo;  $R_t$  14,48 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 9H). EM  $m/e$  496 (M+Na), 474 (M+H).

**Ejemplo 80****Preparación de 3r**

25 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de isovalerilo (0,011 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,019 g de **3r**. El compuesto **3r** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  11,25 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,20 (m, 3H), 2,00 (ancho, 2H), 0,90 (d, 6H). EM  $m/e$  495 (M+Na), 473 (M+H).

**Ejemplo 81****Preparación de 3s**

35 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de propionilo (0,009 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,019 g de **3s**. El compuesto **3s** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  9,97 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 4H), 1,00 (d, 3H). EM  $m/e$  467 (M+Na), 445 (M+H).

**Ejemplo 82****Preparación de 3t**

45 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de isobutirilo (0,010 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,007 g de **3t**. El compuesto **3t** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  10,52 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,00 (d, 6H). EM  $m/e$  481 (M+Na), 458 (M+H).

**Ejemplo 83****Preparación de 3n**

55 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de butirilo (0,010 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,019 g de **3u**. El compuesto **3u** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  10,64 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,70 (t, 3H). EM  $m/e$  481 (M+Na), 458 (M+H).

**Ejemplo 84****Preparación de 3v**

5 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de valerilo (0,011 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,021 g de **3v**. El compuesto **3v** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,40 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,70 (t, 3H). EM  $m/e$  495 (M+Na), 473 (M+H).

**Ejemplo 85****Preparación de 3w**

15 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,010 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,017 g de **3w**. El compuesto **3w** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,34 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,00 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,70 (ancho, 4H). EM  $m/e$  479 (M+Na), 457 (M+H).

**Ejemplo 86****Preparación de 3x**

25 A una mezcla de **3k** (0,04 g, 0,085 mmoles) y trietilamina (0,019 g, 0,18 mmoles) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,012 g, 0,094 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró en el rotavapor, se trituró con agua (1 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter y se secó generando 0,016 g de **3x**. El compuesto **3x** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,59 min. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80-1,30 (m, 8H). EM  $m/e$  507 (M+Na), 485 (M+H).

**Ejemplo 87****Preparación de 3y**

35 Una mezcla de **2e** (0,042 g, 0,106 mmoles), 2-(*t*-butilcarboniloxi)tiacetamida (0,022 g, 0,126 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró y se lavó varias veces con etanol frío. El filtrado y los lavados combinados se concentraron a alto vacío generando 0,018 g de **3y**. El compuesto **3y** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  15,67 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 9H). EM  $m/e$  472 (M-H).

**Ejemplo 88****Preparación de 3z**

45 Una mezcla de **2e** (0,04 g, 0,1 mmoles), 2-(metilsulfonil)tiacetamida (0,019 g, 0,12 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,033 g de **3z**. El compuesto **3z** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,24 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  450 (M-H).

**Ejemplo 89****Preparación de 3aa**

60 Una mezcla de **2e** (0,044 g, 0,1108 mmoles), isoxazol-5-tiocarboxamida (0,017 g, 0,1328 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,036 g de **3aa**. El compuesto **3aa** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  13,77 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 conjuntos de ancho, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  425 (M-H).

**Ejemplo 90****Preparación de 3ab**

5 Una mezcla de **2e** (0,044 g, 0,1108 mmoles), N-[3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il]tiourea (0,032 g, 0,1344 mmoles) y etanol (3 ml) se calentó a 75-80 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Dejándola enfriar apareció un precipitado, que se filtró, se lavó varias veces con etanol frío y se secó a alto vacío generando 0,053 g de **3ab**. El compuesto **3ab** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  6,88 min; el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) es complejo. EM  $m/e$  537 (M+H).

10

**Ejemplo 91****Preparación de 4a.**

15 Una mezcla de **2e** (0,042 g, 0,106 mmoles), clorhidrato de éster metílico de L-prolina (0,028 g, 0,169 mmoles) y N-metilmorfolina (0,032 g, 0,32 mmoles) en DMF seca (3 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h, se vertió en una mezcla de hielo y agua (aprox. 20 g) y se filtró. El filtrado se extrajo entonces en acetato de etilo-THF (1:1, 2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró dando un residuo, que tras la trituración con acetato de etilo (4 ml) generó 0,008 g de **4a**. El compuesto **4a** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  8,82 min (ancho); RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 2,70 (q, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 4H); EM  $m/e$  446 (M+H).

20

**Ejemplo 92**

25

**Preparación de 4b**

Una mezcla de **2e** (0,1 g, 0,25 mmoles), L-Pro-OtBu (0,048 g, 0,28 mmoles), trietilamina (0,028 g, 0,28 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió sobre agua con hielo (4 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó a alto vacío generando 0,068 g de **4b**. El compuesto **4b** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  9,73 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (2 conjuntos de t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). EM  $m/e$  488 (M+H).

30

**Ejemplo 93****Preparación de 4c**

Una mezcla de **4b** (0,063 g, 0,13 mmoles) y TFA (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el exceso de reactivo y el residuo se trituró con acetato de etilo generando 0,05 g de **4c**. El compuesto **4c** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  6,64 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (dd, 2H), 4,20 (ancho, 1H), 3,50 (ancho, 1H), 3,40-2,80 (m; 6H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 4H). EM  $m/e$  432 (M+H).

40

**Ejemplo 94****Preparación de 4d**

Una mezcla de **2m** (0,02 g, 0,053 mmoles), NMM (0,011 g, 0,1 mmoles), TBTU (0,034 g, 0,1 mmoles) en DMF seca (2 ml) se agitó durante 5 min. Se añadió una disolución de  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NHtBoc}$  (0,01 g, 0,054 mmoles) en DMF (1 ml) al matraz de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se vertió en agua (5 ml) y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de agua y éter, respectivamente, y se secó a alto vacío generando 0,015 g de **4d**. El compuesto **4d** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  11,19 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (ancho, 1H), 3,40-2,70 (una serie de m, 8H), 2,50 (m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 9H). EM  $m/e$  517 (M-H).

55

**Ejemplo 95****Preparación de 4e**

60

Una mezcla de **4d** (0,012 g, 0,02 mmoles) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de dioxano y éter y se secó a alto vacío generando 0,008 g de **4e**. El compuesto **4e** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  7,23 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (t ancho, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,60 (d, 1H), 3,40-2,50 (una serie de m, 12H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  417 (M-H).

65

**Ejemplo 96****Preparación de 4f**

5 Este compuesto se preparó en un procedimiento similar al descrito para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y morfolina (0,015 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,012 g de **4f**. El compuesto **4f** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,84 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70-3,00 (una serie de m, 14H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  444 (M-H).

10

**Ejemplo 97****Preparación de 4g**

15 Este compuesto se preparó del mismo modo que se describe para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y etanolamina (0,011 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,027 g de **4g**. El compuesto **4g** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,62 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (ancho, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,50-3,00 (una serie de m, 10H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  418 (M-H).

20

**Ejemplo 98****Preparación de 4h**

25 Este compuesto se preparó del mismo modo que se describe para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y L-Pro-OfBu (0,030 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,058 g de **4h**. El compuesto **4h** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,58 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 y 4,20 (2 conjuntos de m rotámero, 1H), 3,70-1,70 (una serie de m, 16H), 1,50 y 1,30 (2 conjuntos de s rotámero, 9H). EM  $m/e$  528 (M-H).

30

**Ejemplo 99****Preparación de 4i**

35 Este compuesto se preparó del mismo modo que para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y dietilamina (0,013 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,030 g de **4i**. El compuesto **4i** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  9,95 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-3,00 (una serie de m, 10H), 2,70 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,20 y 1,00 (2 conjuntos de t rotámero, 6H). EM  $m/e$  430 (M-H).

40

**Ejemplo 100****Preparación de 4j**

45 Una mezcla de **4h** (0,05 g, 0,09 mmoles), TFA (1 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se eliminaron los excesos de reactivo y el residuo se trituró con metanol. El sólido precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a alto vacío generando 0,017 g de **4j**. El compuesto **4j** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,99 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 y 4,20 (2 conjuntos de m rotámero, 1H), 3,70-1,70 (una serie de m, 16H). EM  $m/e$  472 (M-H).

50

**Ejemplo 101****Preparación de 4k**

55 A una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (0,8 g, 0,006 moles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C se añadió anhídrido 2,3-pirazindicarboxílico (0,49 g, 0,0033 moles) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió lentamente una suspensión de **1a** (0,3 g, 0,0011 moles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) al matraz de reacción. El baño de refrigeración se quitó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; la CCF de la mezcla de reacción mostró materiales de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó entonces a 80 °C durante 72 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó a vacío generando 0,372 g de **4k**. El compuesto **4k** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,29 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 conjuntos de m, 4H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  425 (M-H).

60

**Ejemplo 102**

65

**Preparación de 4l**

5 Una mezcla de **2m** (0,05 g, 0,133 mmoles), hidracina (0,006 g) y etanol se calentó a 80 °C en un tubo cerrado durante la noche, se enfrió a 0 °C y se filtró. El residuo se lavó con etanol frío y éter, respectivamente, y se secó a alto vacío generando 0,023 g de **4l**. El compuesto **4l** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  8,03 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40-3,25 (3 conjuntos de t, 6H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  371 (M-H).

**Ejemplo 103****Preparación de 4m**

15 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para **4l**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y metilhidracina (0,012 g) en etanol generó 0,017 g de **4m**. El compuesto **4m** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,21 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,10 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40-3,25 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  385 (M-H).

**Ejemplo 104****Preparación de 4n**

25 A una suspensión de  $\text{AlCl}_3$  (0,667 g, 0,005 moles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C se añadió anhídrido glutárico (0,57 g, 0,005 moles) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió lentamente una suspensión de **1a** (0,276 g, 0,001 moles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) al matraz de reacción. El baño de refrigeración se quitó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; la CCF de la mezcla de reacción mostró materiales de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó entonces a 80 °C durante 24 h, se vertió sobre una mezcla de hielo (aprox. 10 g) y HCl 2 N (10 ml) y se filtró. El residuo se lavó con agua y éter, respectivamente, y se secó a vacío generando 0,243 g de **4n**. El compuesto **4n** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  8,84 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-3,25 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 2H). EM  $m/e$  389 (M-H).

**Ejemplo 105****Preparación de 4o**

35 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,03 g) y L-Pro-NH $_2$  (0,016 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,007 g de **4o**. El compuesto **4o** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  7,61 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,40 y 4,20 (2 conjuntos de m rotámero, 1H), 3,70-2,50 (una serie de m, 10H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (m, 4H). EM  $m/e$  471 (M-H).

**Ejemplo 106****Preparación de 4p**

45 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,03 g) y piperidina (0,009 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,011 g de **4p**. El compuesto **4p** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,61 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,60 (m ancho, 4H), 1,40 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  442 (M-H).

**Ejemplo 107****Preparación de 4q**

55 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,1 g) y 4-*t*-butoxicarbonilpiperizina (0,1 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,112 g de **4q**. El compuesto **4q** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  11,87 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50-2,70 (una serie de m, 16H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,40 (s, 9H). EM  $m/e$  543 (M-H).

**Ejemplo 108****Preparación de 4r**

Una mezcla de **4q** (0,1 g, 0,184 mmoles) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El residuo se lavó con pequeños volúmenes de dioxano y éter y se secó a alto vacío generando 0,071 g de **4r**. El compuesto **4r** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  6,68 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (2 conjuntos de ancho, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70-2,80 (una serie de m, 16H), 2,25 (m ancho, 2H). EM  $m/e$  443 (M-H).

### Ejemplo 109

#### 10 Preparación de **4s**

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y heptametenimina (0,02 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,037 g de **4s**. El compuesto **4s** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  12,95 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (m ancho, 2H), 1,60 (2 conjuntos de m, 8H). EM  $m/e$  470 (M-H).

### Ejemplo 110

#### 20 Preparación de **4t**

Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que se describe para **4d**. Por consiguiente, la reacción entre **2m** (0,05 g) y pirrolidina (0,013 g) en presencia de TBTU y NMM en DMF generó 0,033 g de **4t**. El compuesto **4t** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_f$  10,18 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (m ancho, 2H), 1,80 (2 conjuntos de m, 4H). EM  $m/e$  428 (M-H).

### Ejemplo 111

#### 30 Preparación de precursores para **5a**

#### **5-Ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo y 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo.**

Se calentaron 2-(ciclopenten-1-il)indol (13,6 g, 74 mmoles), cis-3-cianoacrilato de etilo (17,8 g, 142 mmoles) y BHT (70 mg) a 180 °C bajo nitrógeno durante 30 min. Los volátiles se eliminaron por destilación en tubo de bola ("kugelrohr") a 110 °C y 0,8 mm proporcionando 19,7 g de un alquitrán marrón ámbar. La adición de éter (50 ml) proporcionó un precipitado de un único isómero de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo cristalino blanco (1,89 g, rendimiento del 8,2%);  $pf$  192-195 °C. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,30 (q, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,3 - 1,4 (m, 6H), 1,34 (t, 3H). Anal. calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 74,00; H, 6,54; N, 9,08. Hallado: C, 73,84; H, 6,53; N, 9,03.

El filtrado se purificó por cromatografía sobre 500 g de gel de sílice (éter-hexanos, 50:50 a 60:40) proporcionando 6,4 g (rendimiento del 28%) de 5-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo diaestereomérico como un vidrio amarillo, un único isómero cristalino blanco del cual (1,07 g, rendimiento del 4,7%) podría obtenerse mediante precipitación en éter (20 ml);  $pf$  164-167 °C. EM  $m/e$  309 (M+H) $^+$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,16 (q, 1H), 3,02 (q, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,1 (m, 3H), 1,9 - 1,4 (m, 7H), 1,39 (t, 3H). Anal. calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,3\text{Et}_2\text{O}$ : C, 73,39; H, 7,01; N, 8,47. Hallado: C, 73,43; H, 6,54; N, 8,04.

La posterior elución (éter-hexanos, 60:40) proporcionó más de 1,5 g (6,6%) de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo diaestereomérico. EM  $m/e$  309 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 112

#### 55 Preparación de precursor para **5a**

#### **5-Ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo.**

Se añadió DDQ (1,35 g, 5,95 mmoles) a una disolución de 5-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato (820 mg, 2,66 mmoles) en tolueno (12 ml). La disolución viró inmediatamente a marrón oscuro, y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 20 °C durante la noche y se filtró. El precipitado se aclaró dos veces con hexanos dando 2,04 g de un sólido verde claro. Éste se suspendió en metanol (8 ml), se filtró y el precipitado se aclaró con metanol (3 ml, en porciones) y éter dando 603 mg (rendimiento del 75%) de producto como un sólido verde claro,  $pf$  233-234 °C. RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,42 (t,

2H), 3,19 (t, 2H), 2,31 (quintuplete, 2H), 1,51 (t, 3H). Anal. calcd para  $C_{19}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,2H_2O$ : C, 74,11; H, 5,37; N, 9,10. Hallado: C, 74,03; H, 5,06; N, 9,04.

### Ejemplo 113

5

#### Preparación de 5a

#### 5,7,8,9,10,11-Hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

10 Se hidrogenó 5-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-4-carboxilato de etilo (950 mg) en DMF (60 ml) a 55 psi (0,38 MPa) sobre níquel Raney W2 durante dos semanas. Se añadió un total de 15 g de níquel Raney en porciones durante la hidrogenación hasta que se consumió el material de partida. El catalizador se separó por filtración y la DMF se evaporó a vacío. El residuo sólido se sometió a reflujo durante 10 min con 30 ml de agua y se enfrió. El precipitado se aclaró con 5 ml de acetona dando el producto (640 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanco, pf 326-327 °C. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,6 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,26 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para  $C_{17}H_{14}N_2O$ : C, 77,84; H, 5,38; N, 10,68. Hallado: C, 77,35; H, 5,36; N, 10,57.

### Ejemplo 114

20

#### Preparación de 5b

#### 3-Bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

25 Se añadió N-bromosuccinimida (190 mg, 1,07 mmoles) a 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (250 mg, 0,954 mmoles) disuelta en DMF (7,5 ml). Después de 24 h, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a reflujo con agua (5 ml) durante 5 min. Después de enfriarse hasta 20 °C, el precipitado se recogió, proporcionando el producto (328 mg, rendimiento del 100%) como un sólido amarillo, pf ~ 350 °C (d). EM  $m/e$  341, 343 (M+H)<sup>+</sup>. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (ABq, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,30 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para  $C_{17}H_{13}N_2OBr \cdot 0,75H_2O$ : C, 57,56; H, 4,12; N, 7,90. Hallado: C, 57,55; H, 3,89; N, 8,08.

### Ejemplo 115

35

#### Preparación de 5c

#### 3-Ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

40 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,061 mmoles) bajo nitrógeno a una mezcla de 3-bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (140 mg, 0,42 mmoles) y  $Zn(CN)_2$  (100 mg, 0,85 mmoles) suspenso en DMF (2 ml). (Véase D. M. Tschäen, R. Desmond, A. O. King, M. C. Fortin, B. Pipik, S. King, y T. R. Verhoeven. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 887). La mezcla se calentó a 125 °C durante 2 h, se enfrió a 20 °C, se filtró luego a través de una mezcla de tierra de diatomeas y gel de sílice. El filtrado se diluyó con 3 volúmenes agua. El precipitado se recogió y se trituró dos veces con éter dando el producto (116 mg, rendimiento del 99%) como un sólido amarillo, pf 369-370 °C. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,26 (quintuplete, 2H). EM  $m/e$  288 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 116

50

#### Preparación de 5d

#### 3-(Aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo(3,4-c)carbazol-7(6H)-ona.

55 Se hidrogenó 3-ciano-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (95 mg, 0,33 mmoles) disuelta en DMF (3 ml) a 55 psi (0,38 MPa) sobre níquel Raney W-2 recientemente preparado (R. Mazingo, *Org. Synth. Col.* **1955**, 3, 181-183) (310 mg) durante 20 h. El catalizador se eliminó y el disolvente se evaporó proporcionando un residuo que se suspendió en agua dando el producto en bruto (58 mg, rendimiento del 60%). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (ABq, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,25 (quintuplete, 2H). EM  $m/e$  275 (M+H-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 292 (M+H)<sup>+</sup>. Una parte del producto en bruto (12 mg) se agitó con HCl 0,1 M (120 ml) y el filtrado se liofilizó dando la sal de clorhidrato (9 mg).

### Ejemplo 117

65

#### Preparación de 5e

**3-Metil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.**

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (14 mg, 0,012 mmoles) bajo nitrógeno a una mezcla de 3-bromo-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (59 mg, 0,17 mmoles) y tetrametilestaño (38 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante 4 h, se enfrió a 20 °C, luego se filtró a través de una mezcla de tierra de diatomeas y gel de sílice. El disolvente se evaporó del filtrado, y el producto, un sólido amarillo, se aisló por cromatografía (EtOAc-EtOH, 75:25). EM *m/e* 277 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 118****Preparación de 5f****3-[(Bis(t-butoxicarbonil)-L-lisil)aminometil]-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclo-pent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.**

Se añadieron Di(BOC)-L-lisina-sal de dicitohexilamina (70 mg, 0,133 mmoles), HOBT hidratado (15 mg, 0,098 mmoles) y reactivo de BOP (60 mg, 0,136 mmoles) a 3-(aminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6)-ona (25 mg, 0,0859 mmoles) disuelta en DMF (0,6 ml). Después de 5 h se añadió agua (2,5 ml). El precipitado se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y el filtrado resultante se aclaró con HCl 1 M, agua y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, luego NaCl saturado. La evaporación del disolvente seguido de cromatografía (EtOAc-EtOH 100:0 a 95:5) dio el producto como un sólido amarillo claro (12 mg, rendimiento del 22%). EM *m/e* 620 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 119****Preparación de 5g****3-(L-Lisilaminometil)-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]-carbazol-7(6H)-ona, diclorhidrato.**

Los grupos BOC de **5f** se hidrolizaron con HCl 2 M en dioxano proporcionando el producto como un sólido beis (rendimiento del 94%). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 9,70 (t, 1H), 8,45 (s a, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s a, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,25 (quintuplete, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). EM *m/e* 420 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 120****Preparación de 6a****5,6,7,10-Tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.**

Se preparó a partir de 2-vinilindol (U. Pindur y M. Eitel, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 1060; M. Eitel y U. Pindur, *Synthesis* **1989**, 364-367) mediante un procedimiento similar al informado para la síntesis de **1a**. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 11,15 (s a, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,32 (t, 1H). EM *m/e* 237 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 121****Preparación de 6b****8,9-Dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(10H)-diona.**

Se mezcló 2-(but-2-en-2-il)indol (87 mg, 0,51 mmoles, preparado según M. Eitel, y U. Pindur, *Synthesis*, **1989**, 364-367) con maleimida (97 mg, 1,0 mmoles) y se calentó a 190-200 °C en un tubo cerrado durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a ta y el sólido resultante se lavó con agua caliente (10 x 5 ml) dando el aducto de Diels-Alder (91 mg, 68 %, EM *m/e* 267 (M-H)<sup>-</sup>). El aducto se secó a vacío durante 3 h y se añadió a la disolución de DDQ (2,5 eq) en 5 ml de tolueno. La disolución marrón oscura se agitó a 40 °C durante 7 h y 20 °C durante la noche, luego se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 x 5 ml), H<sub>2</sub>O, NaCl saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se trituró con EtOAc proporcionando 17 mg (28%) del producto como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). EM *m/e* 263 (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 122****Preparación de 6e**

Este compuesto se preparó según el mismo procedimiento que para **1k** usando, en su lugar, **2a** como material de partida. El compuesto **6e** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo; R<sub>t</sub> 6,77 min; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70

(ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00-1,70 (una serie de m, 6H). EM *m/e* 483 y 485 (M+2H para isótopos de bromo).

#### Ejemplo 123

##### 5 Preparación de 6f

Este compuesto se preparó según el mismo procedimiento que para **1k** usando, en su lugar, **2b** como material de partida. El compuesto **6f** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  7,13 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (dd, 2H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H). EM *m/e* 439 y 441 (M+2H, para isótopos de cloro).

#### Ejemplo 124

##### 15 Preparación de 6g

Este compuesto se preparó según el mismo procedimiento que para **1k** usando, en su lugar, **2c** como material de partida. El compuesto **6g** se caracteriza como un sólido amorfo amarillo;  $R_t$  6,72 min; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (s, 1H), 8,60 (ancho, 3H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (ancho, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,00 (ancho, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (ancho, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 conjuntos de ancho, 2H), 1,50 (m ancho, 4H). EM *m/e* 423 (M+2H).

#### Ejemplo 125

##### 25 Preparación de 6h

##### 6-Formil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

Se agitaron  $\text{POCl}_3$  (65,8 mg, 0,43 mmoles) y DMF (200  $\mu\text{l}$ , 2,59 mmoles) durante 30 min y se añadieron a 5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona (39 mg, 0,15 mmoles) suspendida en DMF (200  $\mu\text{l}$ ). Después de agitar 1 h a 20  $^\circ\text{C}$  y 1 h a 60  $^\circ\text{C}$  se añadieron 4 ml agua. El precipitado (36 mg) se recogió y se sometió a reflujo con acetona (40 ml). La evaporación del filtrado dio el producto (18 mg, rendimiento del 42%) como un sólido marrón amarillento,  $p_f > 300$   $^\circ\text{C}$ . EM *m/e* 289 (M-H). RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,6 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,20 (s, 2H).

#### 35 Ejemplo 126

##### Preparación de 6i

##### Diclorhidrato de 3-bromo-11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

Se preparó el derivado de bis(t-butoxicarbonil)-lisilo a partir de **5b** como se describe para **1k**, y se purificó por cromatografía ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc 75:25) dando un vidrio amarillo anaranjado. Los grupos BOC se hidrolizaron mediante tratamiento con HCl 2 M en dioxano durante 2,5 h proporcionando el producto como un sólido de color tostado.  $R_t$  8,43 min. EM *m/e* 469 y 471 (M+H) $^+$ , 341 y 343 (M+H-lisilo) $^+$ .

#### 45 Ejemplo 127

##### Preparación de 6j

##### 50 Diclorhidrato de 3-ciano-11-L-lisil-5,7,8,9,10,11-hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona.

Se preparó el derivado de bis(t-butoxicarbonil)-lisilo a partir de **5c** como se describe para **1k**. Los grupos BOC se hidrolizaron mediante tratamiento con HCl 2 M en dioxano durante 2,5 h proporcionando el producto.  $R_t$  7,40 min. EM *m/e* 416 (M+H) $^+$ , 310 (M+H-Lisil) $^+$ .

55

#### Ejemplo 127a-127f

##### Datos para 6k-6p

60

65

Tabla 14

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
127a	6k	325 (M-H, +Na)
127b	61	275 (M-CH <sub>2</sub> OH)
127c	6m	334 (M+H <sup>+</sup> )
127d	6n	290 (M-H) <sup>-</sup>
127e	60	321 (M-H)
127f	6p	364 (M+H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 128****Preparación del precursor para 8b****2-(Ciclopenten-1-il)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)pirrol.**

Se utilizó una modificación de un procedimiento previamente informado (M. Tashiro, Y. Yiru, y O. Tsuge, *Heterocycles*, **1974**, 2, 575-584). Se calentaron pirrol (20 g, 300 mmoles) y la 1-(ciclopenten-1-il)pirrolidina (20 g, 150 mmoles), se preparó recientemente a partir de ciclopentanona y pirrolidina como se describe (M. E. Kuehne, J. *Amer. Chem. Soc.*, **1989**, 81, 5400-5404) a 145 °C durante 5 h. Los componentes volátiles se separaron por destilación a 40 - 45 °C y 12 mm de Hg, el producto se destiló luego en tubo de bola ("Kugelrohr") a 100 - 140 °C y 1 mm de Hg proporcionando 12,9 g (65 %) de una mezcla 2:1 de los 2- y 3-isómeros. Se obtuvieron muestras analíticas por cromatografía (hexanos-éter, 90:10 a 85:15).

2-(Ciclopenten-1-il)pirrol: Sólido blanco (oscurece en aire), pf 68 - 71 °C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s a, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,99 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N-0,2H<sub>2</sub>O: C, 79,02; H, 8,40; N, 10,24. Hallado: C, 79,00; H, 8,12; N, 10,09.

3-(Ciclopenten-1-il)pirrol: Aceite amarillo claro (oscurece rápidamente en aire). RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s a, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,58 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,99 (quintuplete, 2H).

**Ejemplo 129****Preparación de precursores para 8b****2-(Ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol.**

Se aclaró hidruro de sodio (7,0 g, 60% en aceite mineral, 176 mmoles) con hexano y se suspendió en éter (150 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de triisopropilsililo (23,3 g, 121 mmoles), una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)pirrol (3,0 g, 22,5 mmoles) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó debajo de un condensador de reflujo. Después de bajar el desprendimiento de hidrógeno, la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se aclaró con agua y NaCl saturado, se secó y se concentró proporcionando los derivados de triisopropilsililo (35,0 g, rendimiento en bruto del 104%). 2-Isómero: RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,83 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,94 (quintuplete, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,11 (d, 18H). 3-Isómero RMN como se informa en A. P. Kozikowski y X.-M Cheng *J. Org. Chem.* **1984**; 49, 3239-3240.

**Ejemplo 130****Preparación del precursor para 8b****1-(Triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dimetilo**

Se calentaron una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (6,2 g, 21,4 mmoles) y acetilendicarboxilato de dimetilo (6,2 g, 43,7 mmoles) a 110 °C durante 22 h. Se añadió más acetilendicarboxilato de dimetilo (6,2 g, 43,7 mmoles) y el calentamiento continuó durante 6 h más. El aceite marrón anaranjado resultante se disolvió en éter (25 ml), luego se trató con hexanos (50 ml). El mismo procedimiento se repitió 3 más veces en el precipitado. Las fracciones solubles de éter-hexano combinadas se evaporaron a vacío, luego se calentaron a vacío para eliminar el exceso de acetilendicarboxilato de dimetilo. El residuo (3,3 g) se purificó por cromatografía (hexanos-éter 75:25) dando 490 mg (rendimiento del 5,3%) de producto como un aceite naranja claro. El mismo producto se obtuvo con un rendimiento del 10% a partir de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol puro. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,11 (t, 3H), 2,09 (quintuplete, 2H), 1,70 (septuplete, 3H), 1,14 (d, 18H). EM *m/e* 430 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. calcd para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Si-0,5 H<sub>2</sub>O: C, 65,71; H, 8,27; N, 3,19. Hallado: C, 65,51; H, 8,14; N, 2,83.

**Ejemplo 131**

**Preparación del precursor para 8b****1-(Triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[*g*]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo**

5 Se calentaron una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (1,16 g, 4,01 mmoles) y fumarato de dietilo (0,75 g, 4,36 mmoles) bajo nitrógeno a 150 °C durante 64 h, proporcionando el aducto de Diels-Alder en bruto como un aceite ámbar. El aducto de Diels-Alder puro  
 10 podría aislarse por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 90:10). RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (septuplete, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H). EM *m/e* 462 (M+H)<sup>+</sup>. Se añadió DDQ (2,2 g, 9,7 mmoles) en tres porciones a una disolución de benceno (16 ml) del aducto de Diels-Alder en bruto a 50 °C hasta que no quedó material de partida (CCF y RMN). Después de 8 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El precipitado se aclaró con benceno y el filtrado se evaporó dando 1,52 g de un sólido negro. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 15:85 a 20:80) dando el producto (380 mg, rendimiento del 21%, rendimiento del 35% del 2-isómero) como un aceite incoloro. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (quintuplete, 2H), 1,67 (septuplete, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H). EM *m/e* 458 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132****Preparación del precursor para 8b****1,6,7,8-Tetrahidrociclopent[*g*]indol-4,5-dicarboxilato**

25 Una mezcla de 1-(triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[*g*]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo (400 mg, 0,875 mmoles) y NaOH 10 M (0,4 ml) en etanol (5 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo marrón se disolvió en agua y extrajo tres veces con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo 3 veces con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> dando el producto en bruto (205 mg, 96%) como un sólido marrón, pf 311 - 312 °C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,55 (s a, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71. Hallado: C, 63,15; H, 4,46; N, 5,39. La hidrólisis del éster dimetílico con NaOH en metanol a reflujo durante 3 días proporcionó el mismo producto.

**Ejemplo 133****Preparación del precursor para 8b****Anhídrido 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[*g*]indol-4,5-dicarboxílico.**

40 Una suspensión del diácido (184 mg) en anhídrido acético (3 ml) se calentó a 73 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C. El precipitado se recogió y se lavó con 2 ml de éter dando el producto como un sólido amarillo (112 mg, 66%), pf 320 °C (sublima). RMN (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,38 (quintuplete, 2H).

**Ejemplo 134****Preparación del precursor para 8b****1-(Triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[*g*]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo.**

50 Se calentó una mezcla 2:1 de 2-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol y 3-(ciclopenten-1-il)-1-(triisopropilsilil)pirrol (1,16 g, 4,01 mmoles) y fumarato de dietilo (0,75 g, 4,36 mmoles) bajo nitrógeno a 150 °C durante 64 h, proporcionando el aducto de Diels-Alder en bruto como un aceite ámbar. El aducto de Diels-Alder puro podría aislarse por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 90:10). RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (septuplete, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H). EM *m/e* 462 (M+H)<sup>+</sup>. Se añadió DDQ (2,2 g, 9,7 mmoles) en tres porciones a una disolución de benceno (16 ml) del aducto de Diels-Alder en bruto a 50 °C hasta que no quedó material de partida (CCF y RMN). Después de 8 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El precipitado se aclaró con benceno, y el filtrado se evaporó dando 1,52 g de un sólido negro. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-éter 15:85 a 20:80) dando el producto (380 mg, rendimiento del 21%, rendimiento del 35% del 2-isómero) como un aceite incoloro. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (quintuplete, 2H), 1,67 (septuplete, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H). EM *m/e* 458 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 135****Preparación del precursor para 8b**

**1,6,7,8-Tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato.**

5 Una mezcla de 1-(trisiopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dietilo (400 mg, 0,875 mmoles) y NaOH 10 M (0,4 ml) en etanol (5 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo marrón se disolvió en agua y se extrajo tres veces con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo 3 veces con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> dando el producto en bruto (205 mg, 96%) como un sólido marrón, pf 311 - 312 °C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,55 (s a, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71. Hallado: C, 63,15; H, 4,46; N, 5,39. La hidrólisis del éster dimetílico con NaOH en metanol a reflujo durante 3 días proporcionó el mismo producto.

**Ejemplo 136****15 Preparación de 8b****1,6,7,8-Tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatoimida.**

20 Una mezcla de hexametildisilazano (1,38 ml, 1,06 g, 6,56 mmoles) y metanol (0,135 ml, 107 mg, 3,33 mmoles) se añadió a anhídrido 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxílico se disolvió en DMF (3 ml). La mezcla se calentó a 73 °C durante 4 h, luego se enfrió. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó con HCl diluido. El precipitado se recogió y se lavó con EtOAc dando el producto (132 mg, rendimiento del 88%) como un sólido amarillo, pf >350 °C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (quintuplete, 2H). EM *m/e* 225 (M-H)<sup>-</sup>. Anal. calcd para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,2H<sub>2</sub>O: C, 67,94; H, 4,46; N, 12,19. Hallado: C, 67,81; H, 4,50, N, 12,04.

**Ejemplo 137****30 Preparación de 8c****3-Bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatoimida.**

35 Se añadió bromuro de piridinio-perbromuro (60 mg, 0,187 mmoles) a una suspensión de 1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatoimida (40 mg, 0,177 mmoles) en DMF (0,9 ml). Se añadió agua (3,5 ml) después de 50 min. El precipitado se recogió, se aclaró con agua y se secó dando el producto (54 mg, rendimiento del 100%) como un sólido amarillo, pf > 350 °C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,18 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (quintuplete, 2H). EM *m/e* 303 y 305 (M-H)<sup>-</sup>. Anal. calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br: C, 51,17; H, 2,97; N, 9,18; Br, 26,19. Hallado: C, 50,91; H, 3,19; N, 8,99; Br, 26,40.

**40 Ejemplo 138****Preparación de 8d****3-Ciano-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatoimida.**

45 Una mezcla de 3-bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatoimida (36 mg) y CuCN (31 mg) en DMF (0,4 ml) se calentó a 155 °C durante 4 h, se enfrió a 20 °C. El precipitado gris que contenía el producto y sales de cobre se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2 x 0,5 cm) con DMF. El eluyente evaporado se hirvió con agua durante 5 min y se recogió el precipitado dorado. Rendimiento 8 mg, 27%. pf > 350 °C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,86 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,24 (quintuplete, 2H). EM *m/e* 250 (M-H)<sup>-</sup>. Se eluyó producto adicional con DMSO. Anal. calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1,2 H<sub>2</sub>O: C, 61,63; H, 4,21; N, 15,40. Hallado: C, 61,33; H, 3,60; N, 14,93.

**55 Ejemplo 139****Preparación de 8e****1,6,7,8-Tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilatohidrazida.**

60 1-(Triisopropilsilil)-1,6,7,8-tetrahidrociclopent[g]indol-4,5-dicarboxilato de dimetilo (34 mg, 0,079 mmoles) e hidrato de hidracina (83 mg, 1,23 mmoles) se sometieron a reflujo en etanol (0,6 ml) durante 24 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se suspendió en EtOAc, se aclaró con agua, HCl 1 M y NaCl saturado, luego se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en cloroformo, proporcionando un precipitado del producto (2 mg, rendimiento del 10%), pf > 250 °C. RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,60 (1, 2H), 3,19 (t, 3H), 2,86 (s a, 2H), 2,23 (quintuplete, 2H). EM *m/e* 242 (M+H)<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 139a-139b****Datos para 8f-8g****Table 15**

<b>Ejemplo</b>	<b>Compuesto</b>	<b>Espectro de masas (m/e)</b>
<b>139a</b>	<b>8f</b>	383,385,387 (M-H) <sup>-</sup>
<b>139b</b>	<b>8g</b>	250 (M-H) <sup>-</sup>

**Ejemplo 139c****Preparación de 8h**

Se agitaron 2-(1-ciclopentenil)-7-azaindol (500 mg; 2,72 mmoles), maleimida (527 mg; 5,44 mmoles) y YbBr<sub>3</sub> (113 mg) en tolueno (10 ml) a reflujo bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente el producto se recogió, se lavó con metanol y se secó dando 420 mg (55%). EM *m/e* 380 (M-1). El producto intermedio de tetrahidrocarbazol (20 mg, 0,07 mmoles) se suspendió en ácido acético, se añadió DDQ (80 mg, 0,36 mmoles) y la mezcla se mantuvo a 55 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se trituró con MeOH y el producto se recogió dando 16 mg (84%) de **8h** como un sólido rojizo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,28 (m ancho, 2H). EM *m/e* 276 (M-H).

**Ejemplo 139d****Preparación de 8i**

Se calentó el compuesto **8h** (200 mg) y CH<sub>3</sub>I (2 ml) en DMF (10 ml) en un tubo de reacción cerrado a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriarse la mezcla a temperatura ambiente, el producto se precipitó con la adición de Et<sub>2</sub>O, se recogió y se secó dando **8i**, 300 mg (100%). EM *m/e* 294 (M+H).

**Ejemplo 139e****Preparación de 8j**

A una disolución del Ejemplo 1 (100 mg, 0,36 mmoles) en THF (10 ml) se añadió BH<sub>3</sub>-THF (1 ml de disolución 1 molar) seguido de calentamiento durante 2 horas a 60 °C. Se añadieron 2 ml adicionales de BH<sub>3</sub>-THF y el calentamiento continuó durante 12 horas. La disolución se concentró a presión reducida dando un sólido. Se añadió HCl 2 N al residuo y se agitó durante 2 horas. El producto se recogió y se secó dando 35 mg (39%) de un sólido blanco. EM *m/e* 249 (M+H).

**Ejemplo 139f****Preparación de 8k**

Se preparó **8k** de un modo similar al descrito en el Ejemplo **139c** dando el compuesto del título. EM *m/e* 301 (M+H).

**Ejemplo 140****Preparación del precursor para 11a****4-Ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo.**

Se añadió DDQ (39 mg, 0,17 mmoles, 220% en moles) a disolución de 4-ciano-1,2,3,4,5,10-hexahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato de etilo (24 mg, 0,078 mmoles) en tolueno (12 ml). La disolución viró inmediatamente a marrón oscuro y se agitó a 20 °C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se aclaró con ácido ascórbico acuoso diluido y dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La evaporación del disolvente proporcionó el producto en bruto (21 mg) que se recrystalizó en EtOAc dando el producto (9 mg, rendimiento del 38%) como un sólido beis, pf 229-231 °C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 4,64 (q, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,36 (quintuplete, 2H), 1,54 (t, 3H).

**Ejemplo 141****Preparación de 11a****5,7,8,9,10,11-Hexahidrociclopent[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H)-ona.**

Se hidrogenó 4-ciano-1,2,3,10-tetrahidrociclopenta[a]carbazol-5-carboxilato etilo (14 mg) en DMF (1,6 ml) a 55 psi

(0,38 MPa) sobre níquel Raney W2 (150 mg) durante 2,5 días. El catalizador se eliminó por filtración y la DMF se evaporó a vacío dando el producto (12 mg, rendimiento del 100%) como cristales marrones claros. Una muestra se recrystalizó en DMF, se hirvió con etanol, se enfrió y se filtró dando el producto como un sólido blanquecino,  $pf >300$  °C. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,45 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (quintuplete, 2H). Anal. calcd para  $C_{17}H_{14}N_2O$ : C, 77,84; H, 5-38; N, 10,68. Hallado: C, 77,40; H, 5,66; N, 10,49.

#### Ejemplo 142

##### 10 Preparación de 11b

#### 5,7,9,10,11,12-Hexahidrociclohexano[a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(8H)-diona.

Se preparó a partir de 2-(ciclohexen-1-il)indol mediante un procedimiento similar al informado para la síntesis de **5a**. RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,73 (s a, 1H), 10,90 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (m, 2H). EM  $m/e$  289 (M-H).

#### Ejemplo 143

##### 20 Preparación de 11c

#### 9-Etil-8-propil-5,7-dihidropirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(10H)-diona.

Se preparó a partir de 2-(hept-3-en-3-il)indol según el procedimiento general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó por CCF preparativa (10% de MeOH en  $CH_2Cl_2$ ) proporcionando 38 mg (40%) de producto. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  11,77 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 1,16 (t, 3H). EM  $m/e$  305 (M-H).

#### Ejemplo 144

##### 30 Preparación de 11d

El compuesto **11d** se preparó a partir de 2-(ciclohexen-1-il)-1-metilindol mediante un procedimiento similar al informado para la síntesis de **1a**;  $pf$  242 °C. EM  $m/e$  303 (M-H).

#### Ejemplo 145

##### Preparación de 11f

#### 40 5,7,10,11-Tetrahidrofurano[a-3,2]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(9H)-diona.

Se preparó a partir de 2-(2,3-dihidrofuran-4-il)indol según el procedimiento general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó por CCF preparativa (10% de MeOH en  $CH_2Cl_2$ ) proporcionando 0,15 mg (~1%) de producto. RMN  $^1H$  ( $CD_3COCD_3$ )  $\delta$  9,08 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,30 m, 2H). EM  $m/e$  277 (M-H).

#### Ejemplo 146

##### 50 Preparación de 11g

#### 5,7-Dihidrofuran[a-3,2]pirrolo[3,4-c]carbazol-5(6H),7(11H)-diona.

Se preparó a partir de 2-(furan-3-il)indol según el procedimiento general descrito para la síntesis de 8,9-dimetil-5,6,7,10-tetrahidropirrolo[3,4-c]carbazol-7(6H)-ona. Se purificó por CCF preparativa (10% de MeOH en  $CH_2Cl_2$ ) proporcionando 0,57 mg (~1%) del producto. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,0 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,26 (t, 1H). EM  $m/e$  275(M-H).

#### Ejemplo 147

##### 60 Preparación de 12a

A una disolución de indol (10,72 g, 92,5 mmoles) en THF (400 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi 2,0 M (48,0 ml, 96 mmoles). Después de agitar durante 25 min se burbujeó  $CO_2$  a través de la disolución durante 12 min. La mezcla se calentó a TA y el disolvente (y exceso de  $CO_2$ ) se redujo al 50% mediante evaporación rotatoria. Se añadió THF adicional (200 ml) y la disolución se enfrió a -78 °C antes de añadir t-BuLi 1,7 M (54 ml, 91,8 ml). Después de agitar

5 durante 2 h se añadió una disolución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de bencilo (23,3 g, 99,9 mmoles) en THF (30 ml). Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se vertió una disolución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml). La mezcla se extrajo en EtOAc y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la filtración seguida evaporación rotatoria proporcionó un sólido que se trituró con éter (3 x 25 ml) y dio el alcohol correspondiente (18,5 g, 57%).

10 A una disolución del aducto anterior (11,2 g, 32,0 mmoles) en acetona (300 ml) se añadió HCl 2 N (2,0 ml). Después de agitar durante 3 h se añadió más HCl 2 N (1 ml). Después de 1 h se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el disolvente se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, y el residuo se trituró con éter proporcionando el dieno correspondiente como un sólido blanco (9,5 g, 89%).

15 Una mezcla del dieno anterior (1,02 g, 3,1 mmoles) y maleimida (0,59 g, 6,1 mmoles) en xilenos (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se filtró y el sólido se lavó sucesivamente con agua (3 x 20 ml), éter (3 x 5 ml) y más agua (3 x 10 ml). Después de secar a vacío proporcionó el cicloaducto, 1,35 g (100%).

20 Una mezcla del cicloaducto anterior (325 mg, 0,76 mmoles) y 10% de Pd sobre carbón (375 mg) en éter dietílico de di(etilenglicol) (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se filtró a través de un tapón de Celite y la torta de filtración se lavó con DMF (3 x 15 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo resultante se trituró con éter proporcionando el compuesto del título (175 mg, 81%) como un polvo verde pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,2 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,9, 1H), 8,81 (d, J = 5,8, 1H), 8,51 (d, J = 5,8, 1H), 7,78 (d, J = 7,9, 1H), 7,60 (t aparente, J = 7,3, 1H), 7,41 (t aparente, J = 7,3, 1H). EM *m/e* 288 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 148

##### Preparación de 12b

30 Una mezcla de la imida **12a** (28,5 mg, 0,10 mmoles), polvo de Sn (31,2 mg, 0,26 mmoles), HOAc (4 ml) y HCl conc. (2 ml) se calentó a reflujo. Se añadió más Sn después de 20 h (42,5 mg, 0,35 mmoles) y 26 h (65,0 mg, 55 mmoles). La disolución se decantó y el residuo metálico se aclaró con DMF. El sobrenadante se evaporó y se trituró con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y agua. El sólido resultante se suspendió en DMSO y se filtró. El filtrado se extrajo en EtOAc y se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con éter dando una mezcla de lactamas (1,1 mg, 4%). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,0 (s a, 1H), 10,4 (s, 0,65H), 10,13 (s, 0,35H), 8,88 (d, 0,35H), 8,70 (m, 1,65H), 8,51 (d, 0,35H), 8,44 (d, 0,65H), 8,27 (d, 0,35H), 8,11 (d, 0,65H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). EM *m/e* 274 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 149

##### Preparación de 12c

45 A una mezcla de hidroxilactama **12d** (5,2 mg, 0,018 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió Et<sub>3</sub>SiH (123 ul) y TFA (297 ul). La mezcla se agitó durante 20 h y el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria repetida de iPrOH. La trituración con éter proporcionó el producto de lactama (2,3 mg, 45%). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,44 (d, *j* = 5,65, 1H), 8,11 (d, J = 7,8, 1H), 7,76 (d, J = 8,3, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,97 (s, 2H). EM *m/e* 274 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 150

##### Preparación de 12d

55 A una mezcla de la imida **12a** (28,5 mg, 0,10 mmoles) en acetona (7 ml) se añadió iPrI (200 ul). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (22,4 mg, 0,59 mmoles). Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se calentó a 50 °C. La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se extrajo en EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa con 25% de MeCN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1% de TFA proporcionando la hidroxilactama producto (7,0 mg, 25%). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170,5, 148,6, 145,3, 144,0, 140,1, 136,6, 126,7, 124,5, 123,8, 121,9, 121,0, 117,4, 116,1, 116,0, 115,8, 112,4, 78,3. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,52 (t aparente, J = 7,4, 1H), 7,33 (t aparente, J = 7,4, 1H), 6,63 (d, J = 10,0, 1H), 6,40 (d, J = 10,0, 1H). EM *m/e* 290 (M+H)<sup>+</sup> y *m/e* 273 (M-OH)<sup>+</sup>.

#### 60 Ejemplo 151

##### Preparación de 12e

A una mezcla de la imida **12a** (50,1 mg, 0,17 mmoles) en MeCN (5,0 ml) se añadió acrilato de etilo (50 ul) y DBU (50 ul). La reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con 50% de EtOH acuoso (2 x 5 ml) y 95% de EtOH (3 x 1 ml) y se secó a vacío (32 mg, 49%). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171,1, 169,3, 168,8, 149,2, 145,3, 140,7, 138,7, 129,2, 128,1, 125,6, 124,7, 121,8, 121,2, 121,0, 118,3, 116,2, 114,6, 112,8, 60,7, 34,0, 33,2, 14,4. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,19 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,0, 1H), 8,76 (d, J = 5,8, 1H), 8,42 (d, J = 5,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,0, 1H), 7,59 (t aparente, J = 7,2, 1H), 7,39 (t aparente, J = 7,2, 1H), 4,00 (q, J = 7,1, 2H), 3,88 (t, J = 7,0, 2H), 2,73 (t, J = 7,0, 2H), 1,07 (t, J = 7,1, 3H). EM *m/e* 388 (M+H)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 152

### Preparación de 12f

A una disolución de la imida **12a** (28,9 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió NaH (60%, 5,1 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añadió (3-bromopropoxi)-t-butildimetilsilano (30 ul) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La disolución se enfrió, se vertió en 10% de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se trató con AcCl (90 ul). Después de 1 h, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo producto se trituró con éter (2 x 1 ml) y se secó a vacío (21,7 mg, 57%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,54 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9,5, 1H), 8,84 (d, J = 6,7, 1H), 8,71 (d, J = 6,7, 1H), 7,77 (d, 8,2, 1H), 7,63 (t aparente, J = 7,2, 1H), 7,43 (t aparente, J = 7,2, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,72 (t, J = 7,0, 2H), 3,48 (d, J = 7,0, 2H), 1,82 (p, J = 7,4, 2H). EM *m/e* 404 (M+Na)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 153

### Preparación de 12g

A una disolución de la imida **12a** (28,9 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió NaH (60%, 5,1 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añadió (3-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano (30 ul) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La disolución se enfrió, se vertió en 10% de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, y el residuo se recogió en MeOH (10 ml) y se trató con AcCl (90 ul). Después de 1 h, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto residuo se trituró con éter (2 x 1 ml) y se secó a vacío (6,5 mg, 20%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,8, 1H), 8,81 (d, J = 5,7, 1H), 8,52 (d, J = 5,7, 1H), 7,79 (d, 8,8, 1H), 7,62 (t aparente, J = 7,2, 1H), 7,43 (t aparente, J = 7,2, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 2H). EM *m/e* 332 (M+H)<sup>+</sup>.

## 40 Ejemplo 154

### Preparación de 12h

A una disolución de la imida **12a** (28,7 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió NaH (60%, 5,2 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añadió bromoacetato de etilo (14 ul) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió más NaH (5,8 mg) seguido de más bromoacetato de etilo (15 ul). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La disolución se enfrió, se vertió en 10% de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con MeOH (2 x 1 ml). El producto se secó a vacío (18,2 mg, 48%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,35 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,9, 1H), 7,79 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (t aparente, J = 8,2, 1H), 7,43 (t aparente, J = 8,2, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1, 2H), 1,20 (t, J = 7,1, 3H). EM *m/e* 374 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 155

### 55 Preparación de 12i

A una disolución de la imida **12a** (28,7 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió NaH (60%, 12,8 mg, 0,32 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añadió clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (19,6 mg, 0,12 mmoles) y la reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. La disolución se enfrió, se vertió en 10% de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (10 ml) y el producto se recogió por filtración. Después de lavar con agua (5 ml) y MeOH (2 x 1 ml), el producto se secó a vacío (20,5 mg, 54%). <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,61 (t aparente, J = 7,4, 1H), 7,47 (d, J = 7,7, 1H), 7,39 (t aparente, J = 7,4, 1H), 7,25 (t aparente, J = 5,4), 4,99 (s, 2H). EM *m/e* 379 (M+H)<sup>+</sup>.

## 65 Ejemplo 156

**Preparación de 12j**

A una disolución del éster **12e** (2,1 mg, 0,005 mmoles) en EtOH (4,0 ml) se añadió NaOH 1 N (300  $\mu$ l) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 0,5 h. Después de enfriarse la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se recogió en agua (1 ml) y se acidificó a pH 3 con HCl acuoso 1 N. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con agua. El producto se secó a vacío (1,1 mg, 56%).  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,78 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,78 - 8,53 (m, 2H), 8,39 (d, J = 5,5, 1H), 8,14 (d, J = 7,9, 1H), 7,70 (d, J = 7,9, 1H), 7,49 (t aparente, J = 7,8, 1H), 7,25 (t aparente, J = 7,8, 1H), 3,54 (t, J = , 2H), 2,57 (t, J = 7,1, 2H). EM  $m/e$  360 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 157****Preparación de 12k**

A una mezcla de la imida **12a** (28,9 mg, 0,1 mmoles) en MeCN (5,0 ml) se añadió acrilonitrilo (50  $\mu$ l) y DBU (5  $\mu$ l). La reacción se calentó a reflujo durante 15 h, se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con 50% de EtOH acuoso (2 x 5 ml) y 95% de EtOH (3 x 1 ml). El filtrado se evaporó y se trituró con agua (2 x 1 ml) y éter (2 x 1 ml) y se secó a vacío (4,0 mg, 12%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,3 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,9, 1H), 8,83 (d, J = 5,8, 1H), 8,53 (d, J = 5,8, 1H), 7,80 (d, J = 7,9, 1H), 7,63 (t aparente, J = 7,2, 1H), 7,44 (t aparente, J = 7,2, 1H), 3,97 (t, J = 7,1, 2H), 3,00 (t, J = 7,0, 2H). EM  $m/e$  341 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 158****Preparaciones de 12l y 12m**

A una disolución de la imida del Ejemplo **12a** (28,6 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,0 ml) se añadió NaH (60%, 5,0 mg, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 15 min se añadió cloruro de p-(t-butildimetilsiloxi)bencilo (29,7 mg) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La disolución se enfrió, se vertió en agua (5 ml) y se filtró. El sólido se recogió en MeOH (10 ml) y se trató con AcCl (50  $\mu$ l). Después de 1 h, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con MeOH (2 x 1 ml) proporcionando el producto mono-alquilado (**12l**) que se secó a vacío (8,9 mg, 23%).  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,24 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,0, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (t aparente, J = 7,8, 1H), 7,40 (t aparente, J = 7,8, 1H), 7,21 (d, J = 8,2, 2H), 6,69 (d, J = 8,2, 2H), 4,72 (s, 2H). La evaporación de los lavados de MeOH dejó un residuo que se fraccionó por HPLC preparativa (45% de MeCN/H $_2$ O con 0,1% de TFA) proporcionando el producto di-alquilado (**12m**, 8,2 mg, 16%).  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 9,36 (s, 2H), 9,14 (d, J = 8,0, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,7, 1H), 7,93 (d, J = 8,4, 1H), 7,66 (t aparente, J = 7,4, 1H), 7,49 (t aparente, J = 7,4, 1H), 7,22 (d, J = 8,2, 2H), 6,83 (d, J = 8,2, 2H), 6,69 (d, J = 8,2, 2H), 6,61 (d, J = 8,2, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

**Ejemplo 159****Preparación de 12n**

El procedimiento descrito para **12a** se repitió con 5-metilindol en lugar de indol. RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171,3, 170,6, 149,3, 145,1, 139,0, 138,8, 130,6, 130,2, 129,4, 125,8, 124,4, 121,6, 121,1, 119,3, 116,2, 114,2, 112,3, 21,6. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,07 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,8, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,3, 1H), 7,39 (d, J = 8,3, 1H), 2,50 (s, 3H).

**Ejemplo 160****Preparación de 12o**

La síntesis descrita para **12a** se realizó con 7-metilindol en lugar de indol para la preparación de **12o**. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,7, 1H), 8,63 - 8,50 (m, 2H), 7,29 (d, J = 6,9, 1H), 7,20 (t aparente, J = 7,6, 1H), 2,53 (s, 3H). EM  $m/e$  302 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 161****Preparación de 12p**

A una mezcla de la imida **12a** (496 mg, 1,73 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió NBS (341 mg, 192 mmoles), y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió más NBS (85 mg, 0,48 mmoles) y el calentamiento continuó durante 1 h. Se añadió más NBS (25 mg, 0,14 mmoles) y el calentamiento continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con 95% de EtOH (3 x 10 ml) y se secó a vacío (479 mg, 76%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,25 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6, 1H), 8,38 (d, J = 5,6, 1H), 7,64 (s, 2H).

**Ejemplo 162****Preparación de 12q**

5 Una mezcla del compuesto de bromuro **12p** (17,1 mg, 0,047 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3,2 mg, 0,005 mmoles), NaOAc (22,5 mg) y metoxietanol (2 ml) se purgó con CO y se calentó a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de MeOH (3 x 1 ml) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con agua (3 x 10 ml), se secó a vacío y se purificó por HPLC preparativa (30% MeCN/H<sub>2</sub>O con 0,1% de TFA, 3,1 mg, 17%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,77 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 10  
9,66 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6, 1H), 8,67 (d, J = 5,6, 1H), 8,21 (d, J = 7,5, 1H), 7,88 (d, J = 7,4, 2H), 4,44(m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). EM *m/e* 390 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 163****15 Preparación de 12r**

A una mezcla del compuesto de imida **12q** (20,1 mg, 0,052 mmoles) en THF (2 ml) se añadió una disolución 2 M de LiBH<sub>4</sub> en THF (200 ul). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH, luego agua, luego HCl 1 N (5 gotas). Esta mezcla se neutralizó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por HPLC preparativa (25% MeCN/H<sub>2</sub>O con 0,1% de TFA, 2,0 mg, 10%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,6, 1H), 8,32 (d, J = 5,6, 1H), 7,97 (d, J = 7,5, 1H), 7,68 (d, J = 7,4, 2H), 6,44 (d, J = 6,5, 1H), 6,33 (d, J = 6,5, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,16 (s, 3H). EM *m/e* 392 (M+H)<sup>+</sup>.

**25 Ejemplo 164****Preparación de 12s**

Una mezcla del compuesto de bromuro **12p** (21,2 mg, 0,058 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4,6 mg, 0,007 mmoles), 2-(tributylestannil)tiofeno (75 ul) y DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de DMF (3 x 1 ml) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con éter (3 x 3 ml) y pentano (10 x 2 ml) y se secó a vacío (8,1 mg, 38%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,7, 1H), 8,47 (d, J = 5,7, 1H), 7,91 (d, J = 8,3, 1H), 7,78 (d, J = 8,3, 2H), 7,53 (d, J = 4,9, 1H), 7,48 (d, J = 3,0, 1H), 7,16 (t aparente, J = 4,2, 1H).

**Ejemplo 165****Preparación 12t**

40 Una mezcla del compuesto de bromuro **12p** (15,1 mg, 0,041 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4,6 mg, 0,007 mmoles), 2-(tributylestannil)-1-metilpirrol (55 ul) y DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de DMF (3 x 1 ml) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró con éter (3 x 3 ml) y pentano (10 x 2 ml) y se purificó por cromatografía (gel de sílice, 7% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3,8 mg, 25%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H). EM *m/e* 367 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 166****Preparación de 12u**

50 Una mezcla del compuesto de bromuro **12p** (21,5 mg, 0,059 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) (4,6 mg, 0,007 mmoles), 4-(tributylestannil)piridina (100 ul) y DMF (2 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de Celite con la ayuda de DMF (3 x 1 ml) y el filtrado se redujo mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (1,8 mg, 8%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,18 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d 1H), 7,66 (m, 2H). EM *m/e* 365 (M+H)<sup>+</sup>.

**60 Ejemplos 166a-166d****Preparación de 12v - 12y**

Los siguientes compuestos **12v - 12y** se prepararon de un modo similar al descrito en los Ejemplos 147-166.

65

Tabla 16

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
166a	12v	402 (M+H)
166b	12w	386 (M+H)
166c	12x	427 (M+H)
166d	12y	385 (M+H)

**Ejemplo 166e****Datos para 12z**

El compuesto **12z** se preparó de un modo similar al descrito en los Ejemplos 147-166. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,4 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,66 (d, J = 15,8, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,70 (d, J = 15,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 166f****Datos para 12aa**

El compuesto **12aa** se preparó de un modo similar al descrito en los Ejemplos 147-166. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,5 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,0-7,3 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,4 (d, J = 16,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 166g****Datos para 12ab**

El compuesto **12ab** se preparó de un modo similar al descrito en los Ejemplos 147-166. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,3 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,1, 1H), 7,92 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0, 1H), 7,34 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H).

**Ejemplo 166h****Datos para 12ac**

El compuesto **12ac** se preparó de un modo similar al descrito en los Ejemplos 147-166. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,4 (1H, s), 11,4 (1H, s), 10,2 (1H, s), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,61-8,50 (m, 2H), 8,01 (d, J = 10,1, 1H), 7,85 (d, J = 10,1, 1H), 7,80-7,25 (m, 5H).

**Ejemplo 167****Preparación de 13a**

A una mezcla de la imida **12a** (28,5 mg, 0,10 mmoles) en acetona (7 ml) se añadió MeI (250 ul). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se recogió en MeOH (7 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (15,2 mg, 0,4 mmoles). Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se calentó a 50 °C. La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se extrajo en EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con éter (3 x 3 ml) y se secó a vacío (14,9 mg, 49%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,84 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,8, 1H), 7,54 (d, J = 7,8, 1H), 7,49 (t aparente, J = 7,3, 1H), 7,25 (t aparente, J = 7,3, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,25 - 3,00 (m, 2H), 2,85 - 2,65 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). EM m/e 306 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 168****Preparación de 13b**

A una mezcla de la imida **12a** (28,5 mg, 0,10 mmoles) en acetona (7 ml) se añadió bromuro de bencilo (300 ul). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se trituró con éter (3 x 2 ml). Este sólido se recogió en MeOH (7 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (15,2 mg, 0,4 mmoles). Después de agitar 3,5 h, la reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se calentó a 50 °C. La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se extrajo en EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó por HPLC preparativa (45% de MeCN/H<sub>2</sub>O con 0,1% de TFA, 6,5 mg, 17%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,8, 1H), 7,54 (d, J = 7,8, 1H), 7,60 - 7,20 (series de m, 8H), 4,05 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,44 - 3,10 (m, 2H), 2,85 - 2,65 (m,

2H). EM  $m/e$  382 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 169

#### 5 Preparación de 14

Se trató benzofurano con butil-litio en éter seguido de ciclopentanona. El alcohol resultante se deshidrató con ácido toluenosulfónico en tolueno proporcionando 2-ciclopenten-1-ilbenzofurano. El tratamiento con maleimida dio un cicloaducto que se aromatizó mediante tratamiento con tetracloroquinona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,29 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,30 (quintuplete, 2H). EM  $m/e$  276 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 169a

#### 15 Preparación de 14a

**14a** se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **62j** a partir de 6-metoxi-2-(1-hidroxiciclopentil)indol dando el compuesto del título. EM  $m/e$  305 (m-1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 169b

#### 20 Preparación de 14b

**14b** se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **62j** a partir de 4-metoxi-2-(1-hidroxiciclopentil)indol dando el compuesto del título. EM  $m/e$  305 (M-H).

### Ejemplo 170

#### 25 Preparación de 15

Este compuesto se sintetizó a partir de benzotiofeno según el mismo procedimiento descrito para el compuesto **14**. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,36 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,31 (quintuplete, 2H). EM  $m/e$  292 (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplos 170a-170m

#### 35 Preparación de 15a-15m

Producto intermedio de carbonato: El compuesto **2ao** (0,55 g, 1,9 mmoles) y bis(4-nitrofenil)carbonato (1,1,4 g, 3,76 mmoles) se mezclaron en un tubo de reacción cerrado y se calentaron a 140 °C durante 20 minutos. El sólido se trituró con éter y se recogieron 0,83 g. EM  $m/e$  456 (M-H).

Carbamatos: Una mezcla de amina (0,09 mmoles) y producto intermedio de carbonato de nitrofenilo (0,18 mmoles) en THF seco (2 ml) bajo nitrógeno se calentó a 80 °C durante 6 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter y se recogió el producto.

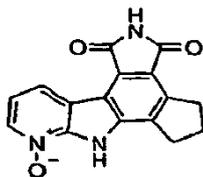
Tabla 17

Ejemplo	Compuesto	Espectro de masas (m/e)
170a	15a	404 (M-H)
170b	15b	417 (M-H)
170c	15c	392 (M-H)
170d	15d	442 (M-H)
170e	15e	459 (M-H)
170f	15f	425 (M-H)
170g	15g	439 (M-H)
170h	15h	453 (M-H)
170i	15i	425 (M-H)
170j	15j	402 (M-H)
170k	15k	419 (M-H)
170l	15l	447 (M-H)
170m	15m	439 (M-H)

### Ejemplo 171

#### 65 Preparación de 81

5

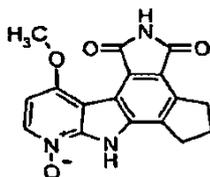


10 Una mezcla de **8h** (8,7 g, 0,031 m) y MCPBA (19,34 g, 0,078 m) en ácido acético (500 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. Tras enfriarse a temperatura ambiente se recogió un sólido amarillo, se lavó con ácido acético, disolución de bicarbonato sódico, salmuera y se secó (8,5 g, rendimiento del 92%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33-7,37 (t, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,14 (m, 1H); EM (m/z) = 292 (M-H).

### 15 Ejemplo 172

#### Preparación de 8m

20



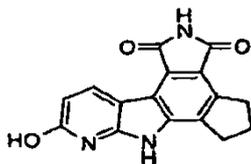
25

30 Una mezcla de **8l** (50 mg, 0,15 mmoles) y metóxido de sodio (40 mg, 0,74 mmoles) en DMSO anhidro (0,4 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La disolución se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a pH 3 dando un sólido marrón. Este material se sometió a reflujo en metanol, se filtró y el filtrado se evaporó. Tras triturar el residuo con DCM y agua se obtuvo un sólido amarillo (6 mg, rendimiento del 12%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,22-2,26 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 8,50-8,52 (d, 1H), 10,92 (s, 1H); EM (m/z) = 325 (M+).

### Ejemplo 173

#### 35 Preparación de 8n

40



45 Una mezcla de **8l** (15 mg, 0,05 mmoles), anhídrido trifluoroacético (0,2 ml) y DMF anhidra (0,5 ml) se calentó a 70 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó, luego se añadieron THF (1 ml) y HCl 3 N (0,2 ml) al residuo y se calentó a 70 °C durante 0,5 h. El disolvente se decantó y el residuo se trituró con agua dando un sólido amarillo (10 mg, rendimiento del 65%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,23-2,27 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 6,57 (d, 1H), 8,76-8,78 (d, 1H), 10,89 (s, 1H), 12,13 (s, 1H); EM (m/z) + 294 (M+).

### Ejemplo 174

#### 50 Preparación de 8o

55



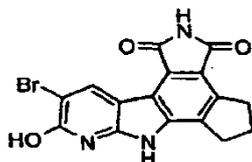
60

65 Una mezcla de **8l** (20 mg, 0,068 mmoles) y sulfato de dimetilo (0,5 ml) se calentó a 140 °C durante 10 h. Tras enfriarse se recogió un sólido gris, se lavó con sulfato de dimetilo y luego éter. El sólido se sometió a reflujo en THF, luego en etanol dando un sólido de color tostado (17 mg, rendimiento del 68%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,34-2,35 (m, 2H), 3,23-3,25 (m, 4H), 4,52 (s, 3H), 7,83-7,85 (m, 1H), 9,40 (m, 2H), 11,38 (s, 1H); EM (m/z) = 308 (M+).

### Ejemplo 175

## Preparación de 8p

5



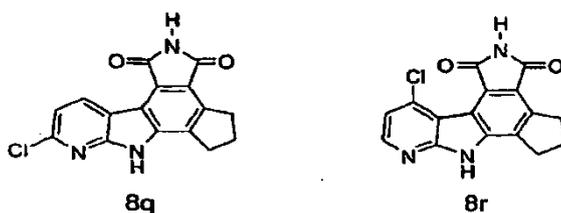
10 Una mezcla de **8o** (20 mg, 0,068 mmoles) y NBS (24 mg, 0,14 mmoles) en THF (6 ml) se agitó a ta durante 15 h. Después de la evaporación del disolvente se añadió agua al residuo y se recogió un sólido (18 mg, rendimiento del 65%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,24 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,33 (s, 1H); EM (m/z) = 371 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo 176

15

## Preparación de 8q y 8r

20



25

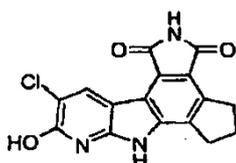
Una mezcla de **8i** (20 mg, 0,068 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 0,68 mmoles), cloruro de litio (44 mg, 1,0 mmoles) y DMF anhidra (0,3 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional (0,1 ml, 0,68 mmoles) y se calentó otras 10 h. La mezcla se evaporó y el residuo se agitó con 10% de disolución de bicarbonato sódico dando un sólido constituido por los isómeros **8q** y **8r** (18 mg); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,28 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 12,91 (s, 1H); EM (m/z) = 312 (m<sup>+</sup>).

30

## Ejemplo 177

## Preparación de 8s

40



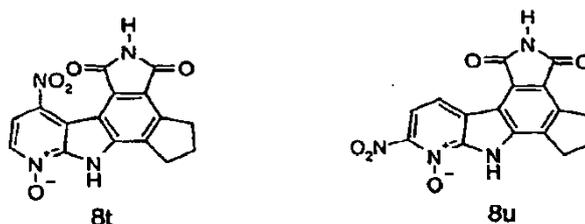
45 Una mezcla de **8n** (20 mg, 0,068 mmoles) y N-clorosuccinimida (36 mg, 0,27 mmoles) en THF anhidro (6 ml) se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla se evaporó y el residuo se agitó con agua, luego THF dando un sólido de color tostado (4 mg, rendimiento del 18%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 12,33 (m, 1H); EM (m/z) = 328 (m<sup>+</sup>).

45

## Ejemplo 178

## Preparación de 8t y 8u

55



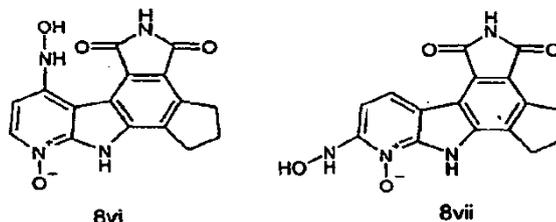
60

Se añadió ácido nítrico (fumante) (5 ml) a una disolución de **8i** (0,5 g, 0,0016 m) en TFA (5 ml) y se agitó a ta durante 16 h. Tras la evaporación del TFA se añadió agua fría al residuo dando un sólido (0,5 g, rendimiento del 75%) constituido por los isómeros **8t** y **8u**; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25-2,33 (m, 2H), 7,83-7,85 (d, 1H), 7,88-7,97 (d, 1H), 9,26-9,28 (d, 1H), 11,10 (s, 1H), 14,00 (m, 1H); EM (m/z) = 339 (m<sup>+</sup>).

65

## Ejemplo 179

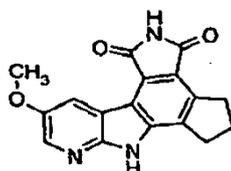
## Preparación de 8vi y 8vii



Una mezcla de isómeros 8t y 8u (25 mg, 0,074 mmoles) y cloruro estannoso dihidratado (50 mg, 0,22 mmoles) en ácido acético se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a 5 dando un sólido. La mezcla se calentó a 60 °C en ácido acético, se enfrió y se recogió un sólido marrón (11 mg, rendimiento del 46%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,25-2,35 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 11,27 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 12,00 (s, 1H); EM (m/z) = 325 (m<sup>+</sup>).

## Ejemplo 180

## Preparación de 8w

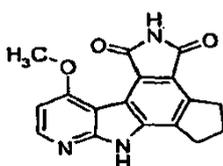


Este compuesto se preparó usando el procedimiento explicado resumidamente para **14i** a partir de 5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12,32 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,29 (m, 2H); EM (m/z) 308 (M + H).

La siguiente Figura 9 describe la síntesis del Ejemplo 181 (compuesto **8x**).

## Ejemplo 181

## Preparación de 8x



Etapa 1. A una disolución de 7-azaindol (32,0 g, 271 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (500 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (93,5 g de calidad técnica del 70%, 379 mmoles). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración por succión sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con éter (3 x 100 ml) y se secó al aire dando 50,7 g como sal de 3-clorobenzoato. La sal se disolvió en agua (400 ml), se añadió carbonato de potasio acuoso saturado a pH 9 (~50 ml) y la disolución homogénea se enfrió a 5 °C durante 18-24 h. El precipitado se recogió dando 20,3 g como un sólido blanco; EM (m/z) 135 (M + H).

Etapa 2. Una mezcla de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-óxido (etapa 1) (10,0 g, 74,5 mmoles) en oxiclورو fosforoso (50 ml) se calentó a reflujo. Después de 12 h se evaporó el exceso de oxiclورو fosforoso a presión reducida y el residuo se agitó en bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) durante una hora. El sólido se recogió por filtración por succión, se lavó con agua a neutralidad y se secó al aire proporcionando 9,8 g de 4-cloro-7-azaindol como un sólido blanquecino; EM (m/z) 153/155 (M + H).

Etapa 3. Una disolución de hidróxido sódico (11 g) en metanol (250 ml) se agitó con 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (etapa 2) (12,2 g, 80 mmoles) a 140 °C en un reactor cerrado durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se suspendió en agua (100 ml) durante una hora. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó a neutralidad con agua. Después de secarse a peso constante se obtuvieron 6,5 g de 4-metoxi-7-azaindol como un sólido de color tostado; EM (m/z) 149 (M + H).

Etapa 4. A una mezcla de 4-metoxi-7-azaindol (6,4 g, 43,2 mmoles) en diclorometano (200 ml) y 50% de hidróxido sódico acuoso (200 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (6,1 ml, 47,5 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (1,4 g, 4,3 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica

se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en acetato de etilo y hexanos dando 9,2 g de 1-bencenosulfonyl-4-metoxi-7-azaindol como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 8,18 (d, 1 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 6,67 (d, 4 Hz, 1H), 6,61 (d, 4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). EM (m/z) 289 (M + H).

5 Etapa 5. A una disolución de 1-bencenosulfonyl-4-metoxi-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (1,0 g, 3,47 mmoles) en THF (50 ml) enfriada en un baño de nieve carbónica-acetona se añadió n-BuLi (2,1 M en hexanos, 2,0 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos adicionales, luego se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (1,06 g, 4,16 mmoles) en THF (10 ml) durante 5 minutos y la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante una hora. Se añadió agua (10 ml) seguido de 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. (10 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró proporcionando 1,0 g de 1-bencenosulfonyl-2-yodo-4-metoxi-7-azaindol como un sólido amarillo que se transfirió sin más purificación. EM m/z 415.

15 Etapa 6. Una mezcla de 1-bencenosulfonyl-2-yodo-4-metoxi-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (1,1 g, 2,65 mmoles), tributilciclopent-1-enil-estannano (1,9 g, 5,31 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (93 mg) en DMF (10 ml) se calentó en un tubo cerrado a 90 °C durante siete horas. La mezcla se lavó con hexanos (2 x 10 ml) y la fase de DMF se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente de 10-35% de EtOAc/hexanos) dando 0,61 g de 1-bencenosulfonyl-2-ciclopent-1-enil-4-metoxi-7-azaindol como un sólido amarillo; EM (m/z) 355 (M + H).

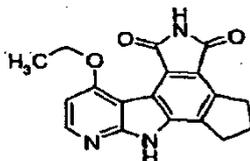
25 Etapa 7. Una disolución de 1-bencenosulfonyl-2-ciclopent-1-enil-4-metoxi-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,41 mmoles) en etanol (50 ml) se trató con 10% de disolución acuosa de hidróxido sódico (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. El etanol se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua a pH 7 y se secó a peso constante proporcionando 263 mg; EM (m/z) 215 (M + H).

30 Etapa 8. Una mezcla de 2-ciclopent-1-enil-4-metoxi-1H-pirrollo[2,3-b]piridina (1,8 g, 8,4 mmoles), maleimida (8,15 g, 84 mmoles) y  $\text{YbBr}_3$  (350 mg, 0,84 mmoles) en tolueno se calentó a reflujo durante 29 horas y se concentró. El residuo se agitó en agua (75 ml) durante 30 minutos, se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml), hexanos y finalmente éter antes de secarse a peso constante dando 2,4 g de la tetrahidrocarbazolimida como un sólido gris; EM (m/z) 312 (M + H).

35 Etapa 9. Ejemplo 181 (compuesto **8x**): A una disolución de la imida de la etapa 8 (1,3 g, 4,2 mmoles) en ácido acético glacial (45 ml) se añadió DDQ (2,0 g, 8,8 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 22 horas, se añadieron 0,50 g adicionales de DDQ y la mezcla se agitó durante otras 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se agitó durante una hora en 10% de MeOH/EtOAc (50 ml), se filtró, se lavó con 10% de MeOH/EtOAc (50 ml) y EtOAc antes de secarse a peso constante proporcionando 1,1 g de **8x**. EM m/e 308; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,4 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,27 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,17 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,27 (m, 2H); EM (m/z) 308 (M + H).

### Ejemplo 182

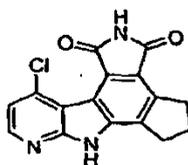
#### Preparación de **8y**.



50 Este compuesto se preparó como se describe para **8x**. A partir de la tetrahidrocarbazolimida (75 mg, 0,23 mmoles) y DDQ (162 mg, 0,71 mmoles) en ácido acético glacial a 70 °C durante 48 horas se obtuvieron 43 mg de **8y** como un sólido marrón claro. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,5 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,55 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). EM m/e 322.

### Ejemplo 183

#### Preparación de **8z**:



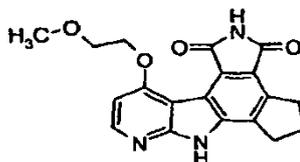
Etapa 1: A una disolución de 4-cloro-7-azaindol (304 mg, 2,0 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió una disolución de n-BuLi 1,5 M en hexano (1,5 ml, 2,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos, se purgó con una corriente de  $\text{CO}_2$  durante 20 minutos y se agitó 20 minutos adicionales. La mezcla se redujo a aproximadamente la mitad de su volumen a vacío para eliminar el  $\text{CO}_2$  residual, se añadió THF (5 ml) y la mezcla se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de t-BuLi 1,5 M en pentano (1,5 ml, 2,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió una disolución de ciclopentanona (195  $\mu\text{l}$ , 2,2 mmoles) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos y se vertió en HCl 2 N (15 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 10 ml), la fase acuosa se ajustó a pH 9 (NaOH 4 N) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La CCF preparativa (50% de EtOAc/hexanos) dio 36 mg del alcohol terciario como un sólido blanco. Éste se calentó con ácido acético glacial a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas y se concentró dando 32 mg de 4-cloro-2-ciclopent-1-enil-1H-pirrol[2,3-b]piridina como un sólido blanco; EM  $m/e$  219; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 7,10 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,78 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 2,62 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 2,10 (m, 2H).

Etapa 2: A una disolución de 4-cloro-2-ciclopent-1-enil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (etapa 1) (20 mg, 0,09 mmoles) en cumeno se añadieron 88 mg (0,9 mmoles) de maleimida y 8 mg de  $\text{YbBr}_3$ . La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se agitó en agua, se filtró, se lavó con agua y se secó dando 15 mg del tetrahidocarbazol; EM  $m/e$  316.

Etapa 3. Al tetrahidocarbazol de la etapa 2 (15 mg, 0,05 mmoles) en ácido acético glacial se añadieron 24 mg (0,1 mmoles) de DDQ. La mezcla se calentó a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con 20% de MeOH/EtOAc (3 x 5 ml) y se secó dando 10 mg de **8z** como un sólido marrón claro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,9 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H); EM  $m/e$  310 (M-H) $^+$ .

### Ejemplo 184

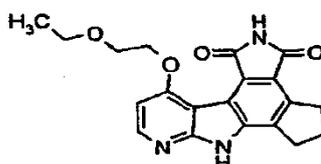
#### Preparación de 8aa



Este compuesto se preparó como se describe para **8x**. A partir de 7-(2-metoxi-etoxi)-tetrahidocarbazol-4,6-diona (100 mg, 0,28 mmoles) y DDQ (134 mg, 0,59 mmoles) se obtuvieron 33 mg de **8aa** como un sólido de color tostado. ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,5 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H), 6,90 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,05 (m, 2H). EM ( $m/e$ ) 352.

### Ejemplo 185

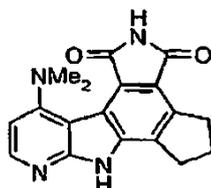
#### Preparación de 8ab



Este compuesto se preparó como se describe para **8x**. A partir de 7-(2-etoxi-etoxi)-tetrahidocarbazol-4,6-diona (150 mg, 0,41 mmoles) y DDQ (319 mg, 1,40 mmoles) se obtuvieron 21 mg de **8ab** como un sólido de color tostado. ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,7 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H), 7,00 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H), 4,45 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,60 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 3,25 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H). EM  $m/e$  366.

### Ejemplo 186

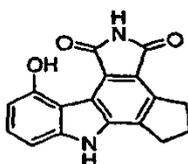
#### Preparación de 8ac



Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento general que se ha explicado resumidamente para **1a** a partir de 4-dimetilamino-7-azaindol. Un matraz redondo de 25 ml que contiene una barra de agitación magnética equipado con un condensador de reflujo y una llave de paso de tres vías conectada a un balón de argón se cargó con (2-ciclopent-1-enil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-dimetilamina (12 mg, 0,05 mmoles), seguido de tolueno (2 ml), maleimida (157 mg, 0,79 mmoles) y bromuro de iterbio (III) (19 mg, 0,04 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h y el tolueno se evaporó a vacío. El material en bruto se trituró con metanol (10 ml), se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener tetrahidrocarbazol (15 mg, rendimiento del 88%). Un matraz redondo de 25 ml secado en estufa que contiene una barra de agitación magnética se cargó con 7-dimetilamino-1,2,3,3a,3b,6a,11,11b-octahidro-5,10,11-triazabenz[a]trindeno-4,6-diona (15 mg, 0,04 mmoles) seguido de acetonitrilo (4 ml). Se añadió DDQ (35 mg, 0,15 mmoles) a 15 °C y luego se agitó a ta durante 1 h y a reflujo durante 6 h. El acetonitrilo se evaporó a vacío y se disolvió en acetato de etilo, luego se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró dando un material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando **8ac** (2,3 mg, rendimiento del 15%). EM (m/z): 321 (M+1).

### Ejemplo 187

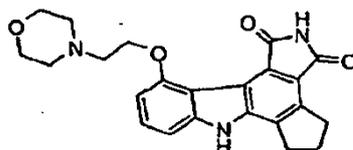
#### Preparación de 14c.



El compuesto **14c** se preparó usando el mismo procedimiento general que se ha explicado resumidamente para **1a** y **2a** usando adición de 4-triisopropilsililoxiindol a ciclopentanona al alcohol, deshidratación al dieno, reacción de Diels-Alder con maleimida y oxidación al carbazol con DDQ. A este carbazol protegido con IPS (20 mg, 0,044 mmoles) en THF anhidro (1,5 ml) se añadió TBAF 1 M (0,1 ml) a 10 °C y se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con agua (2 ml) y se recogió un sólido de color tostado (11 mg, rendimiento del 83%); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,18-2,29 (m, 2H), 3,14-3,26 (m, 2H), 6,58-6,60 (d, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 12,13 (s, 3H); EM (m/z) = 291 (M).

### Ejemplo 188

#### Preparación de 14d



Etapas 1: Se preparó 2-ciclopent-1-enil-1H-indol-4-ol a partir de 4-triisopropilsililoxi-1H-indol y ciclopentanona como se describe para **14c**.

Etapas 1: A 3,1 g (8,29 mmoles) de producto intermedio de alcohol se añadieron 100 ml de AcOH y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 3 g de 2-ciclopent-1-enil-4-triisopropilsililoxi-1H-indol. A 3,1 g (8,76 mmoles) del producto intermedio de sililo en 20 ml THF a 0 °C se añadieron 10 ml TBAF (THF 1 M). Después de 30 minutos a 0 °C la reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, la fase de EtOAc se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando 2 g de 2-ciclopent-1-enil-1H-indol-4-ol como un sólido blanco. Este material se agitó en una mezcla de hexano-ciclohexano (1:1) durante la noche, se recogió y se secó.

Etapas 2: A 100 mg (0,503 mmoles) del producto intermedio 2-ciclopent-1-enil-1H-indol-4-ol en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN se añadieron 819 mg (2,51 mmoles, 5 eq) de carbonato de cesio, 94 mg (0,503 mmoles) de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina y una cantidad catalítica de NaI. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 81 mg (52%) de 2-ciclopent-1-enil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol.

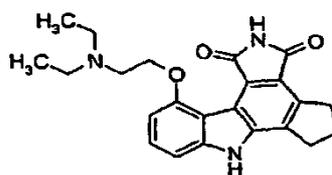
Etapas 3: A 81 mg (0,26 mmoles) del producto intermedio de dieno de la etapa 2 en 2 ml de AcOH se añadieron 50 mg (0,519 mmoles, 2 eq) de maleimida y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase de EtOAc se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 64 mg del producto intermedio de tetrahidrocarbazol como un aceite oscuro (64%).

Etapa 4: A 64 mg (0,166 mmoles) del producto intermedio de imida de la etapa 3 en 2 ml de tolueno y 0,5 ml de AcOH se añadieron 77 mg (0,34 mmoles, 2,05 eq) de DDQ a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la reacción se concentró, se añadió EtOAc y se agitó con ácido ascórbico acuoso durante 30 minutos. La disolución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N, H<sub>2</sub>O, disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en placa preparativa (5-10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El producto se recogió y luego se trituró con MeOH dando 11 mg de **14d** como un sólido amarillo (16%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (s a, 1H), 10,65 (s a, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H); EM 406 (m/z) (M + H)<sup>+</sup>.

Los Ejemplos **14e-14h** se prepararon como se describe para **14d**.

### Ejemplo 189

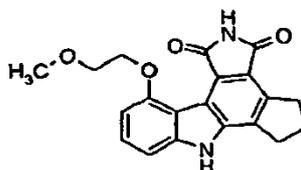
#### Preparación de 14e:



Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **14d**. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,26 (m a, 2H), 3,36 (m a, 4H), 3,17 (m a, 2H), 2,63 (m a, 4H), 2,28 (m a, 2H), 1,1 (m a, 6H); EM (m/z) 392 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 190

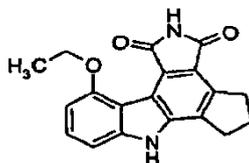
#### Preparación de 14f



Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **14d**: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (m a, 5H), 3,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (m, 2H); EM (m/z) 349 (M - H).

### Ejemplo 191

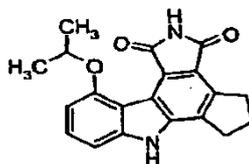
#### Preparación de 14g:



Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **14d**. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); EM ((m/z)) 319 (M - H).

### Ejemplo 192

#### Preparación de 14h:

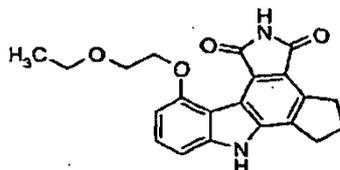


Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que se ha descrito para **14d**. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,41 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H); EM (m/z) 333 (M - H).

### 5 Ejemplo 193

#### Preparación de 14i:

10



15 Etapa 1: A 500 mg (1,41 mmoles) de 2-ciclopent-1-enil-4-triisopropilsililoxi-1H-indol (**14d**, etapa 1) en 5 ml de AcCN se añadieron 255 mg (1,68 mmoles, 1,2 eq) de CsF y 479  $\mu\text{l}$  (4,23 mmoles, 3 eq) de éter 2-bromoetilético. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche, luego se enfrió a ta, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se repartió entre éter y  $\text{H}_2\text{O}$ , la fase de éter se lavó entonces con disolución acuosa de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío dando 282 mg (74%) de 2-ciclopent-1-enil-4-(2-etoxi-etoxi)-1H-indol.

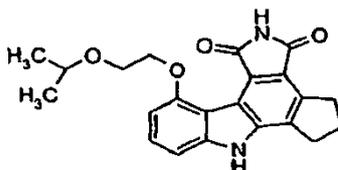
20 Etapa 2: El producto intermedio de dieno de la etapa 1 y 2 eq de maleimida en 2 ml de AcOH se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase de EtOAc se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a vacío dando el tetrahidrocarbazol.

25 Etapa 3: A 323 mg (0,878 mmoles) del producto intermedio de imida de la etapa 2 en 20 ml de AcOH se añadieron 432 mg (1,76 mmoles, 2eq) de cloranilo y la reacción se calentó a 95 °C durante 1,5 h. Entonces, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc y se agitó con ácido ascórbico acuoso durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 N,  $\text{H}_2\text{O}$ , disolución acuosa de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-10% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) seguido de trituración del producto con éter dando **14i** como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,42 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); EM 363 (m/z) (M-H).

### 35 Ejemplo 194

#### Preparación de 14j

40

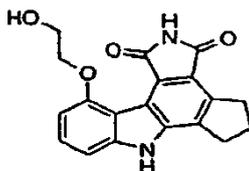


45 Este compuesto se preparó por el mismo procedimiento general que **14i**. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,42 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,09 (d,  $J = 3,8$  Hz, 6H); EM (m/z) 377 (M - H).

### 50 Ejemplo 195

#### Preparación de 14k

55



60 Etapa 1: A 300 mg (0,845 mmoles) de 2-ciclopent-1-enil-4-triisopropilsililoxi-1H-indol (**14d** etapa1) en 3 ml de AcCN se añadieron 154 mg (1,01 mmoles, 1,2 eq) de CsF y 282  $\mu\text{l}$  (2,54 mmoles, 3 eq) de bromoacetato de etilo y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró a través de Celite. La fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lavó con disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 N,  $\text{H}_2\text{O}$ , disolución acuosa de NaCl, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío dando 239 mg (99%) de éster etílico de ácido (2-ciclopent-1-enil-1H-indol-4-iloxi)-acético como un aceite oscuro.

65

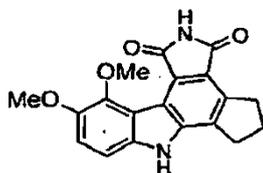
Etapa 2: A 216 mg (0,758 mmoles) del éster de la etapa 1 en 5 ml THF a 0 °C se añadieron 455 µl (0,91 mmoles, 1,2 eq) de disolución de LiBH<sub>4</sub> (1M THF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 167 mg (91%) de 2-(2-ciclopent-1-enil-1H-indol-4-iloxi)-etanol.

Etapa 3: El producto intermedio de dieno de la etapa 2 y 2 eq de maleimida en 2 ml de AcOH se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase de EtOAc se lavó con disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando el tetrahidrocarbazol.

Etapa 4: A 125 mg (0,368 mmoles) de la imida de la etapa 3 en 2 ml de MeOH a 0 °C se añadieron 171 mg (0,754 mmoles, 2,05 eq) de DDQ. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró, se agitó con MeOH helado, se filtró y se secó dando 29 mg (23%) de **14k**. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12,15 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,43 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,51 (m a, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,28 (m, 2H); EM (m/z) 335 (M - H).

### Ejemplo 196

#### Preparación de 141



Etapa 1: A 4,5-dimetoxiindol (241 mg, 1,36 mmoles) en 5 ml de THF a 0 °C se añadieron 82 mg (2,04 mmoles, 1,5 eq) de hidruro de sodio, seguido de cloruro de bencenosulfonilo (260 µl, 2,04 mmoles, 1,5 eq). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se extinguió con H<sub>2</sub>O y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, NaCl acuoso, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7/3 de hexanos/EtOAc) dando 369 mg de 1-bencenosulfonil-4,5-dimetoxi-1H-indol (86%).

Etapa 2: A 541 mg (1,71 mmoles) de la forma de indol protegida de la etapa 1 en 20 ml de THF seco a -20 °C se añadieron 269 µl (1,8 mmoles, 1,05 eq) de TMEDA, luego LDA (1,1 ml, 2,22 mmoles, 1,3 eq) gota a gota. La reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió lentamente yodo (879 mg, 3,42 mmoles, 2 eq) en 4 ml de THF, y se agitó 45 minutos adicionales a -20 °C. Entonces, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, se concentró y se repartió en EtOAc y disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N. La fase de EtOAc se lavó con H<sub>2</sub>O, NaCl acuoso, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 750 mg de 1-bencenosulfonil-2-yodo-4,5-dimetoxi-1H-indol.

Etapa 3: A 539 mg (1,22 mmoles) del producto intermedio de yodo de la etapa 2 en 5 ml de DMF seca se añadieron 43 mg (0,061 mmoles, 5% en moles) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, seguido de 870 mg (2,44 mmoles, 2 eq) de tributilestannilciclopenteno. La reacción se calentó a 90 °C durante 4 h, se concentró, se disolvió en EtOAc y se filtró a través de Celite. La fase de EtOAc se lavó con H<sub>2</sub>O, disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-15% EtOAc/hexano) dando 302 mg de 1-bencenosulfonil-2-ciclopent-1-enil-4,5-dimetoxi-1H-indol (65%).

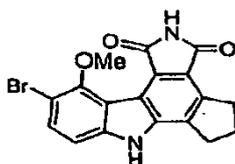
Etapa 4: A 291 mg (0,76 mmoles) del producto intermedio de fenilsulfonamida de la etapa 3 en 50 ml de EtOH se añadieron 5 ml de disolución al 10% de NaOH. La reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N, H<sub>2</sub>O, disolución acuosa de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando 180 mg de 2-ciclopent-1-enil-4,5-dimetoxi-1H-indol (97%).

Etapa 5: La reacción de Diels-Alder usando 2-ciclopent-1-enil-4,5-dimetoxi-1H-indol (etapa 4) y maleimida como se describe para **14k**. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (4% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 46 mg de la tetrahidrocarbazolimida (18%).

Etapa 6: A 46 mg (0,135 mmoles) del producto intermedio de la etapa 5 en 0,5 ml de AcOH se añadieron 61 mg (0,27 mmoles, 2 eq) de DDQ y la reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se agitó con MeOH durante la noche, se secó y se recogió dando 8 mg de **141** (18%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,5 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H), 6,01 (m a, 2H), 3,86 (s a, 6H), 3,19 (m a, 4H), 2,22 (m a, 2H); EM (m/z) 335 (M - H).

### Ejemplo 197

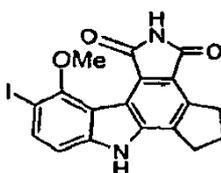
#### Preparación de 14m



A una disolución del Ejemplo **14b** (500 mg, 1,63 mmoles) en DMF (40 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota una disolución de perbromuro de piridinio-bromhidrato (522 mg, 1,63 mmoles) en DMF (10 ml) durante 5-10 minutos. La mezcla se agitó mientras que se dejaba calentar lentamente a temperatura ambiente durante dos horas, y luego se añadió a un recipiente con agitación de agua (100 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a peso constante proporcionando 600 mg de **14m** como un sólido amarillo pálido; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 2,25 (m, 2H). EM *m/e* 385/386.

### Ejemplo 198

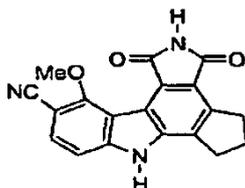
#### Preparación de 14n.



A una disolución del ejemplo **14b** (500 mg, 1,63 mmoles) en diclorometano (70 ml) y metanol (30 ml) se añadió carbonato cálcico (500 mg) seguido de cloruro de benciltrimetilamonio-cloruro de yodonio (625 mg, 1,80 mmoles) con agitación. Después de 22 horas se añadieron 50 mg adicionales de cloruro de benciltrimetilamonio-cloruro de yodonio y la mezcla se agitó durante seis horas antes de lavarse con 10% de tiosulfato de sodio acuoso (50 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se agitó en agua (100 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), se filtró y se lavó con agua a neutralidad y se secó a peso constante proporcionando 770 mg de **14n** como un sólido amarillo; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 2,25 (m, 2H); EM *m/e* 433.

### Ejemplo 199

#### Preparación de 14o.



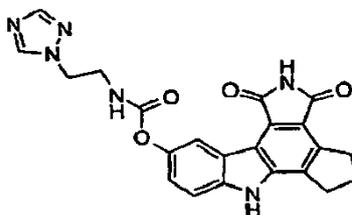
Una mezcla de **14n** (250 mg, 0,58 mmoles) y cianuro de cobre (I) (266 mg, 1,7 mmoles) en HMPA (4 ml) se agitó mientras se calentaba a 110 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a ácido clorhídrico 3 N (25 ml) y se filtró. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (5% de MeOH/DCM) dando 185 mg de un semi-sólido marrón que se suspendió en éter/MeOH (1/1, 5 ml), se filtró, se lavó con éter/MeOH (1/1, 5 ml) y se secó a peso constante proporcionando 68 mg de **14o** como un sólido amarillo mostaza; RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,65 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 2,25 (m, 2H). EM (*m/e*) 332.

#### Preparación de 15n-15p

Se prepararon **15n-15p** por el procedimiento general descrito para **15a-15m** usando el producto intermedio de carbonato.

### Ejemplo 200a

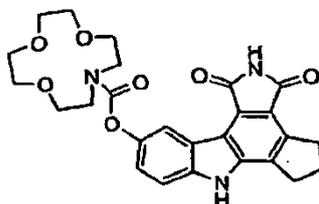
#### Preparación de 15n



10 Este compuesto se preparó por el procedimiento general descrito para **15a-15m** usando el producto intermedio de carbonato. Se preparó a partir del producto intermedio de 3-(4-nitrofenilcarbonato) (40 mg, 0,087 mmoles) y diclorhidrato de 3-2'-aminoetil-1,2,4-triazol (19 mg, 0,17 mmoles) en TFA (2 ml); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,28-2,31 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,51-3,52 (m, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 4,33-4,36 (m, 2H), 7,24-7,26 (d, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,97 (s, 1H); EM (m/z) = 429 (M-H).

### Ejemplo 200b

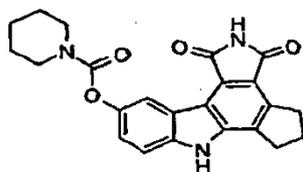
#### Preparación de 15o



25 Este compuesto se preparó por el procedimiento general descrito para **15a-15m** usando el producto intermedio de carbonato. Se preparó a partir del producto intermedio de 3-(4-nitrofenilcarbonato) (40 mg, 0,087 mmoles) y 1,4,7-trioxa-10-azaciclodecano (30 mg, 0,17 mmoles); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,28-2,32 (m, 2H), 3,17-3,18 (m, 2H), 3,87-3,89 (m, 2H), 7,26-7,29 (d, 1H), 7,54-7,57 (d, 1H), 8,47-8,48 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,97 (s, 1H); EM (m/z) = 492 (M-H).

### Ejemplo 200c

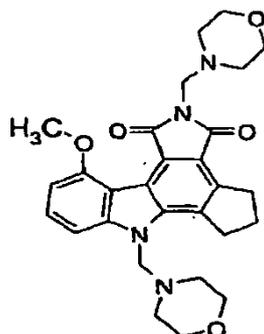
#### Preparación de 15p



40 Este compuesto se preparó por el procedimiento general descrito para **15a-15m** usando el producto intermedio de carbonato. Se preparó a partir del producto intermedio de 3-(4-nitrofenilcarbonato) (35 mg, 0,076 mmoles) y piperidina (13 mg, 0,15 mmoles); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,28-2,32 (m, 2H), 7,25-7,28 (d, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 8,45-8,46 (d, 1H), 10,96 (d, 1H), 11,97 (s, 1H); EM (m/z) = 401 (M-H).

### Ejemplo 201

#### Preparación de 16a

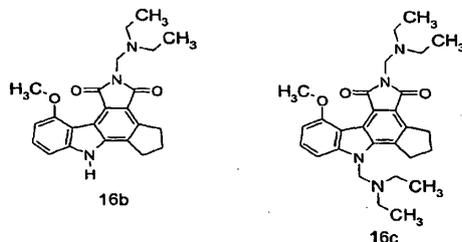


55 A una suspensión de **14b** (15 mg, 0,049 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió paraformaldehído (42 mg, 0,05 μl),

morfolina (160 mg, 1,9 mmoles) y se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se evaporó. El residuo se trituró con hexano, luego se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O y **16a** se recogió como un sólido amarillo (5 mg, 20%), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,52 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,56 (s, 6H), 3,49 (s, 4H), 2,50 (s, 6H), 2,49 (s, 4H), 2,45 (m, 2H); EM m/z 505 (M + H).

### Ejemplo 202

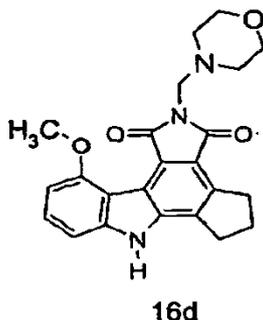
#### Preparación 16b y 16c



A una suspensión de **14b** (50 mg, 0,16 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió paraformaldehído (73 mg, 0,81 mmoles), dietilamina (84 µl, 0,81 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se evaporó y el residuo se trituró con hexano y se evaporó dando dos productos como un aceite, (relación 6-1, **16b**:**16c**). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,98 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,53 (m, 8H), 2,57 (m, 15H), 3,17 (t, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,82 (t, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,46 (t, 3H), 7,52 (m, 1H), 11,95 (s, 1H), **16b**: EM m/z 392. **16c** EM m/z 476.

### Ejemplo 203

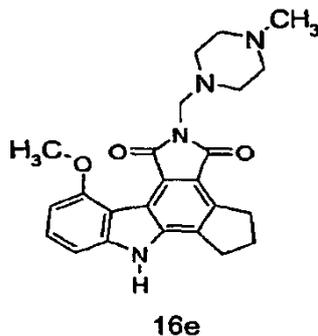
#### Preparación de 16d



A una suspensión de **14b** (50 mg, 0,16 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió paraformaldehído (72 mg, 0,8 mmoles), morfolina (100 g, 1,1 moles) y se calentó a 50 °C durante 5 h. La reacción se evaporó, se añadió agua (15 ml) y se recogió un sólido amarillo (59 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,98 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,56 (s, 4H), 3,18 (t, 2h), 2,29 (t, 2h). EM m/z 406 (M + H).

### Ejemplo 204

#### Preparación de 16e

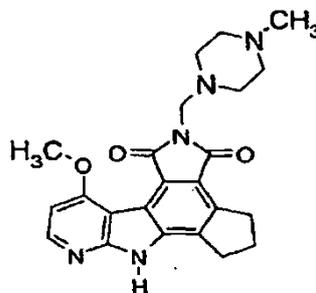


A una suspensión de **14b** (10,0 g, 30 mmoles) y N-metilpiperazina (12,4 g, 124 mmoles) en etanol (950 ml) se añadió paraformaldehído (5,60 g, 62,4 mmoles) en 0,5 h y se agitó 24 h. La suspensión se evaporó a sequedad. Al residuo se añadió hexano (500 ml), se sonicó 15 min, se agitó 1,5 h y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Se recogió un sólido amarillo y se lavó con hexano frío. Este producto se disolvió en THF caliente (250 ml) y se filtró. El filtrado se

añadió gota a gota a hexano (3 l), se agitó 15 min y **16e** se recogió el precipitado y se lavó con hexano (12,0 g, rendimiento del 96%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,12 (s, 3H), 2,35 (m, 8H), 2,53 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 4,44 (s, 3H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 11,96 (s, 1H). EM m/z 419 (M + H).

## 5 Ejemplo 205

### Preparación de 16f

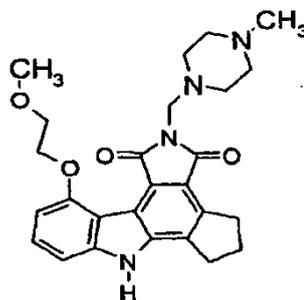


**16f**

Una disolución de **8x** (90 mg, 0,3 mmoles) en DMF (5 ml) se trató con N-metilpiperazina (30 µl, 0,3 mmoles) y paraformaldehído (10 mg, 0,1 mmoles) y se calentó a 60 °C con agitación. Después de 24 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 50% de ácido glucónico acuoso (peso/peso, 186 ml, 0,6 mmoles) con agitación seguido de agua desionizada (25 ml). La mezcla se filtró y se liofilizó dando 234 mg de **16f** como la sal de ácido diglucónico; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,5 (a, 2H), 10,80 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); EM m/z 420 (M + H).

## Ejemplo 206

### Preparación de 16g

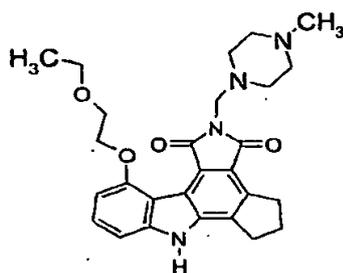


**16g**

A una suspensión de **14f** (2,0 g, 5,7 mmoles) y N-metilpiperazina (2,28 g, 22,8 mmoles) en etanol (100 ml) a 55 °C se añadió paraformaldehído (1,02 g, 11,4 mmoles) en 10 min y se agitó 5 h. La suspensión se enfrió a 10 °C y se recogieron 16 g como un sólido amarillo, se lavaron con etanol frío y se secaron (2,5 g, 94%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,12 (s, 3H), 2,30 (m, 8H), 2,58 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 11,98 (s, 1H); EM m/z 463 (M + H).

## Ejemplo 207

### Preparación de 16h

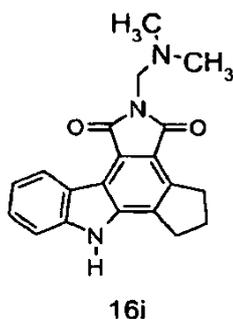


**16h**

A una suspensión de **14i** (2,4 g, 6,6 mmoles) y N-metilpiperazina (2,64 g, 26,3 moles) en etanol (100 ml) a 55 °C se añadió paraformaldehído (1,18 g, 13,1 mmoles) en 10 min y se agitó 5 h. La suspensión se concentró y se enfrió a 10 °C. El sólido amarillo se recogió, se lavó con etanol frío y se secó (2,77 g, rendimiento del 88%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,10 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,29 (m, 6H), 2,59 (m, 4H), 3,17 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 11,98 (s, 1H); EM m/z 477 (M + H).

### Ejemplo 208

#### Preparación de **16i**



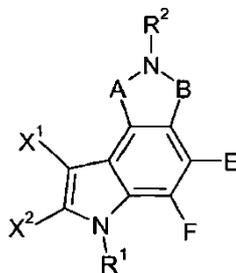
Este compuesto se preparó usando el procedimiento de **16h** usando **1a**, HCl de dimetilamina y paraformaldehído. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,35 (m, 2H), 280 (s, 6H), 3,2-3,4 (m, 4H), 4,9 (s, 3H), 7,3 (d, 1H), 76 (m, 1H), 8,8 (d, 1H), 12,1 (s, 1H); EM m/z 334 (M + H).

Tabla 18 (ejemplos de referencia indicados por \*)

Ejemplo	Nº	Cl <sub>50</sub> de PARP
171*	81	38
172*	8m	17
173*	8n	6
174*	8o	4
175*	8p	20
176*	8q/8r	3
177*	8s	14
178*	8t/8u	6
179*	8vi/8vii	14
180*	8w	4
181*	8x	4
182*	8y	5
183*	8z	9
184*	8aa	10
185*	8ab	11
187*	14c	176
188*	14d	441
189*	14e	526
190*	14f	25
191*	14 g	56
192*	14h	207
193*	14i	36
194*	14j	70
195*	14k	83
196*	14l	21
197*	14m	67
198*	14n	126
199*	14o	7
200a*	15n	38
200b	15o	76
200c*	15p	82
201	16a	10
202	16b/16c	13
203	16d	11
204	16e	14
208	16i	53

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

en la que:

cada uno de A y B es, independientemente, C(=O);

E y F, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman:  
un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene al menos un sustituyente J<sup>4</sup>;

J es independientemente en cada aparición:

J<sup>3</sup>-(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub> en la que cada uno de n y m es, independientemente, 0 ó 1;

cada uno de J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup> es, independientemente,

carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, carboniloxi, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, amido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo; y

J<sup>3</sup> es:

hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, NO<sub>2</sub>, carboxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-carbonilo, un heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo, o heterocicloalquilo; y

J<sup>4</sup> es dimetilamino-, dietilamino, 4-morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo; y

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman:

un grupo fenilo sustituido o sin sustituir en el que dicho grupo fenilo sustituido tiene al menos un sustituyente J; o

un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos de anillo sustituido o sin sustituir en el que dicho grupo heteroarilo sustituido tiene al menos un sustituyente J y en el que dicho heteroarilo es piridina o N-óxido de piridina,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un fenilo con al menos un sustituyente J, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que J es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

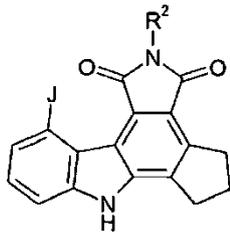
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que J<sup>4</sup> es 4-metilpiperazin-1-ilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un fenilo con al menos un sustituyente J, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

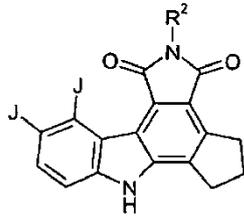
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que J es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

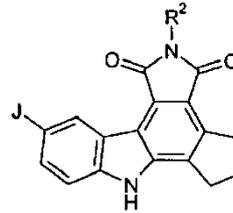
5



;



; and



;

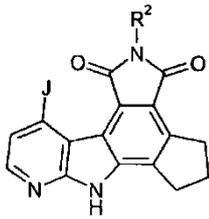
10

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

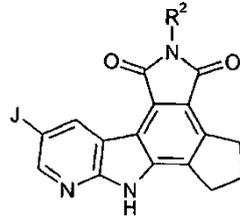
15

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

20



; and



;

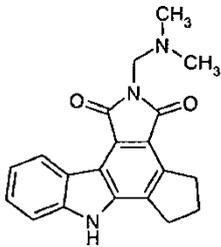
25

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

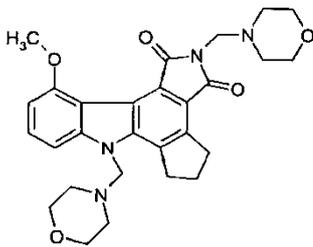
30

9. Un compuesto seleccionado de:

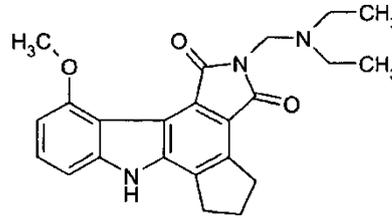
35



;



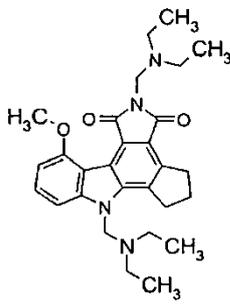
;



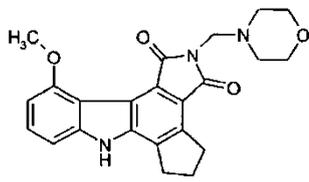
;

40

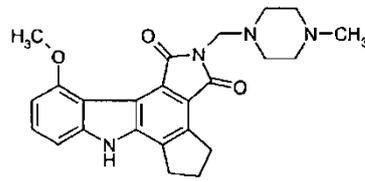
45



;



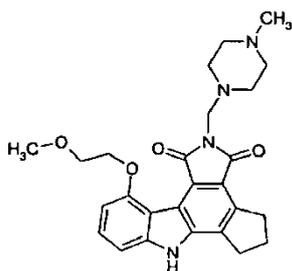
;



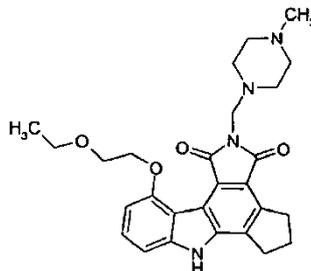
;

55

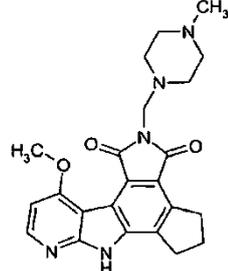
60



;



; and



;

65

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para inhibir actividad de PARP, VEGFR2 o MLK3.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa.

13. Un compuesto de la reivindicación 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en el que dicha enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson, Huntington o de Alzheimer.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar lesiones traumáticas al sistema nervioso central o prevenir degradación neuronal asociada a lesiones traumáticas al sistema nervioso central.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar isquemia cerebral, isquemia cardíaca, inflamación, choque endotóxico o diabetes.

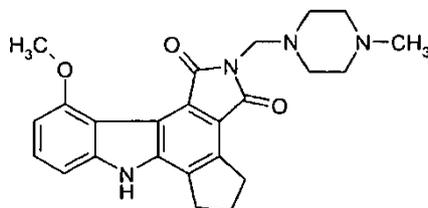
16. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para suprimir la formación de vasos sanguíneos en un mamífero.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar trastornos proliferativos celulares.

18. Un compuesto de la reivindicación 17 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en el que dichos trastornos proliferativos celulares están relacionados con tumores sólidos, retinopatía diabética, síndromes neovasculares intraoculares, degeneración macular, artritis reumatoide, psoriasis o endometriosis.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar cáncer.

20. El compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

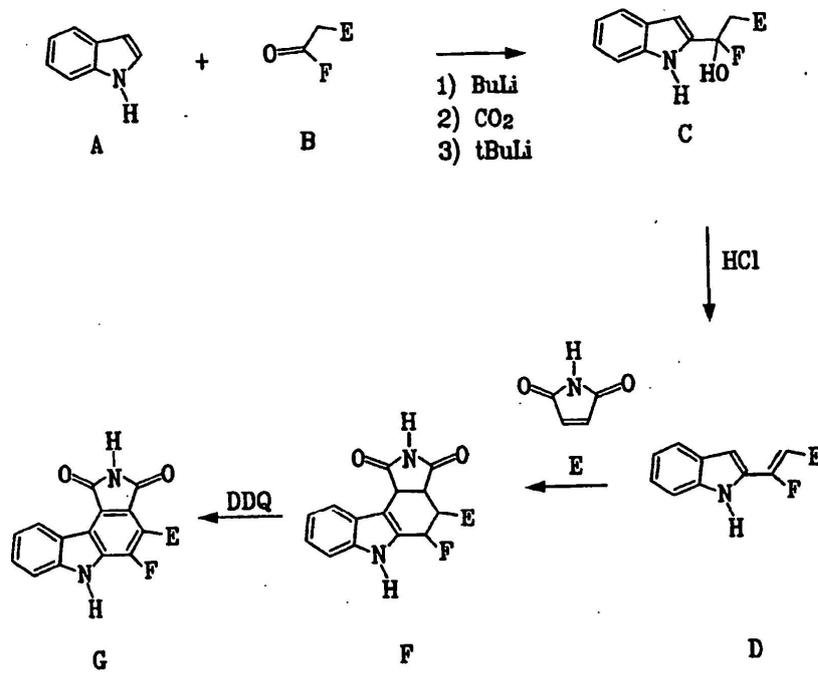


o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 20 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de la reivindicación 20 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para tratar cáncer.

FIG. 1



*FIG. 2*

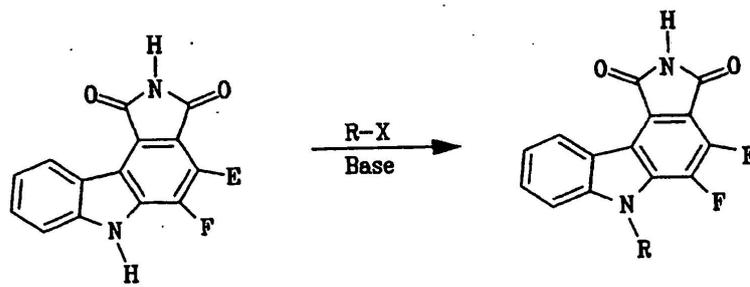


FIG. 3

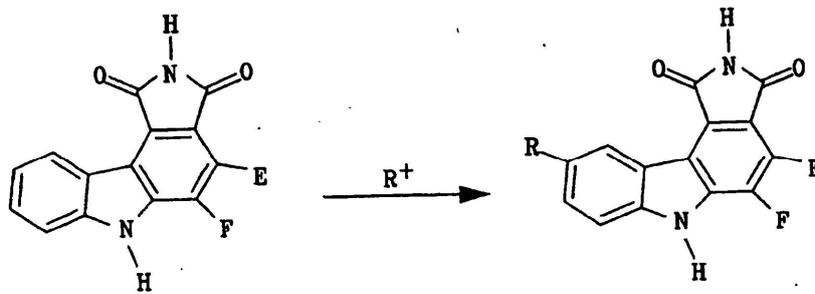
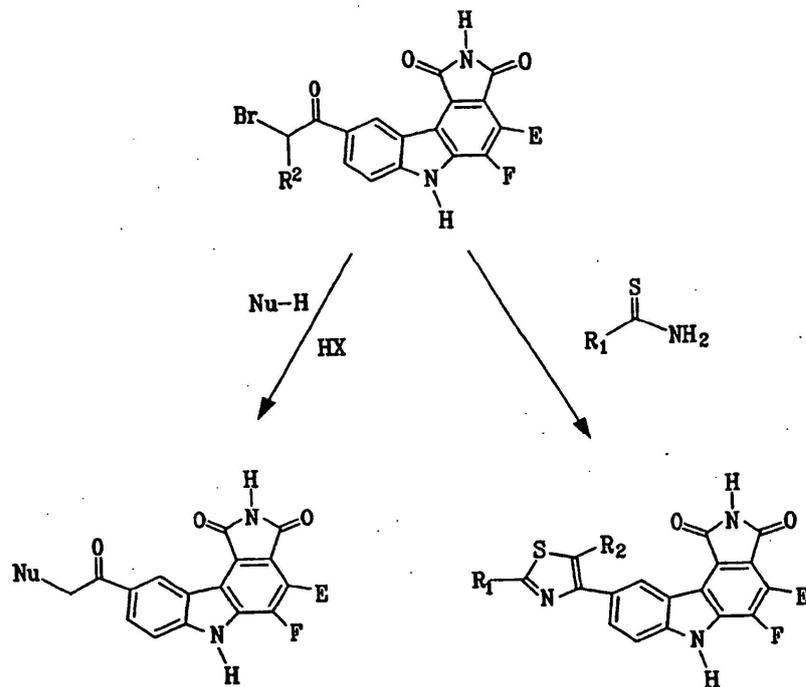


FIG. 4



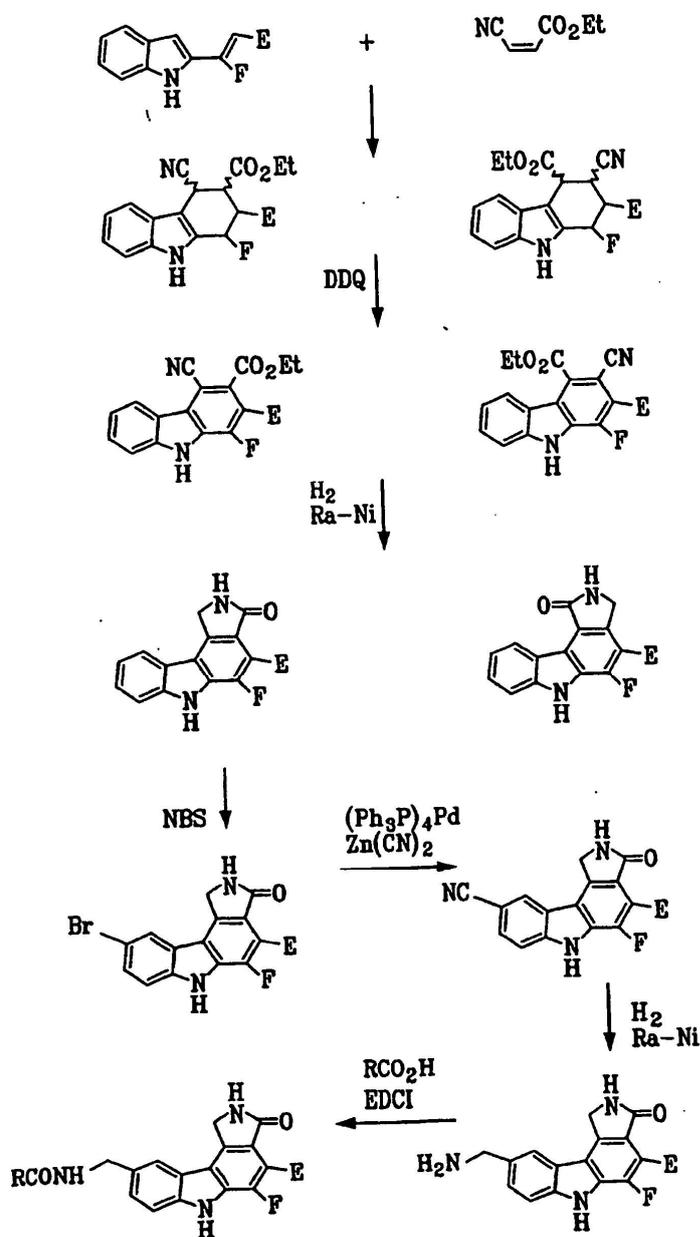


FIG. 5

FIG. 6

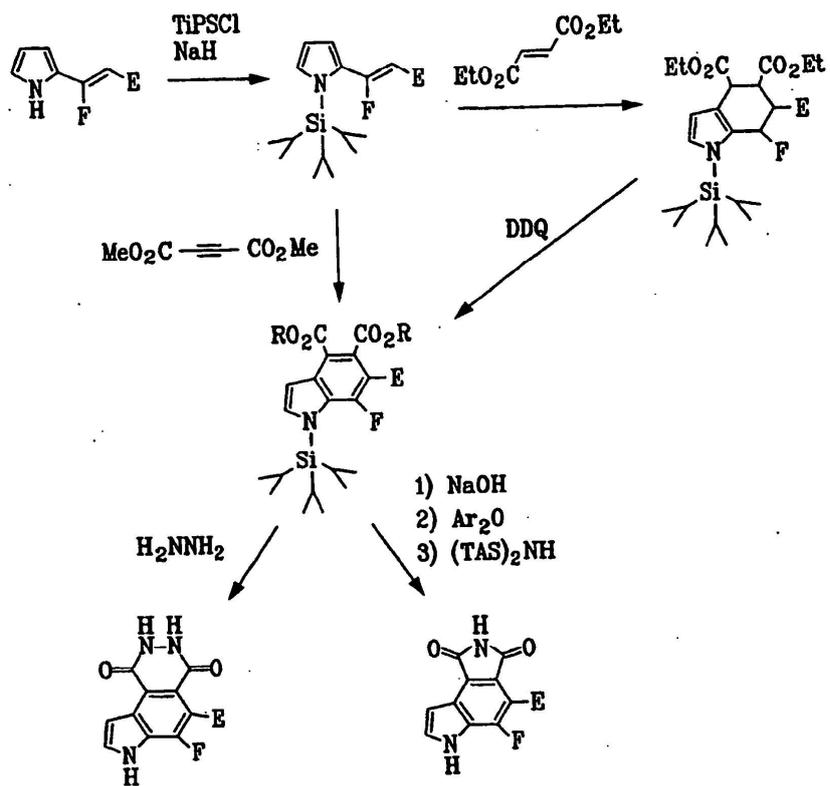


FIG. 7

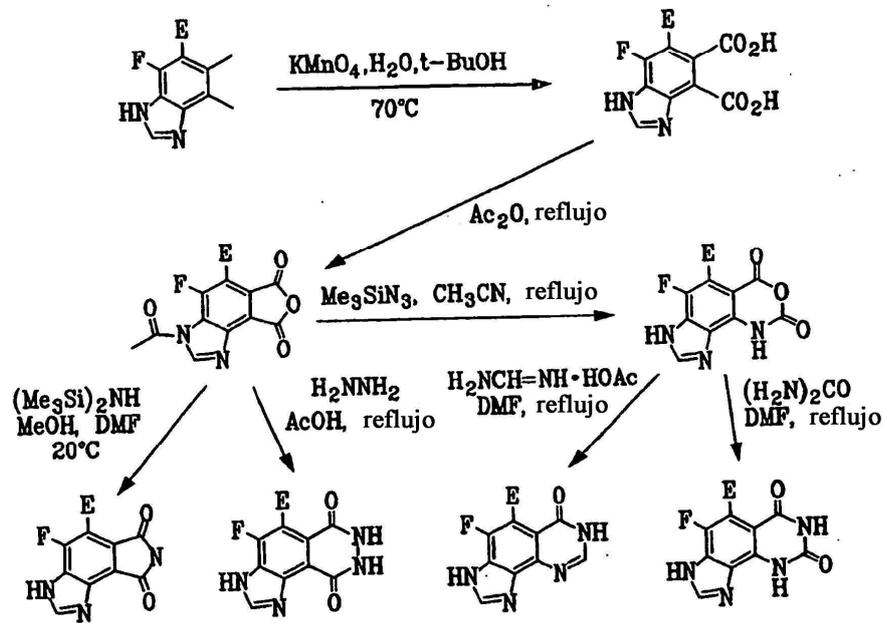


FIG. 8

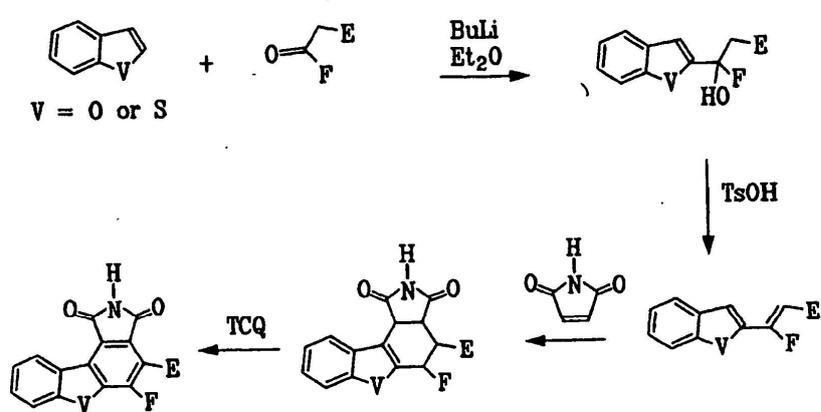


FIG. 9

